

**Le médicament**

**De la recherche  
à l'officine :  
un parcours  
bien encadré.**

*Lilly*

Des réponses qui comptent.

# De la Thériaque au génie génétique

*Depuis son origine, l'Homme a toujours cherché à se protéger contre la mort et la souffrance. C'est dans la grande vitrine de la nature qu'il a non seulement puisé de quoi se nourrir mais aussi des remèdes contre ses maux.*

## A l'origine, les plantes

La majorité des médicaments fabriqués par les hommes trouvent leur origine dans les végétaux. Depuis l'Antiquité jusqu'au XIXe siècle, les plantes ont été utilisées sous diverses formes : baumes, infusions, huiles essentielles, poudres, mélanges... et ont servi de support à de nombreux rites. Ainsi, selon la théorie des signatures très en vogue au XVIIe siècle, toute plante représenterait extérieurement la partie humaine qu'elle pourrait traiter – par exemple, le bulbe du colchique (anti-goutteux) représenterait un orteil, atteint ou non de crise de goutte.

A la Renaissance, l'arrivée des plantes tropicales apporta une nouvelle touche à la médecine occidentale. Mais il faudra attendre jusqu'au XIXe siècle pour que se profile un grand tournant de l'histoire de la médecine : l'isolement des principes actifs. Cette méthode consiste à isoler la partie du médicament qui rend compte de ses propriétés curatives. Celle-ci isolée est alors pure et permet de définir l'action de la substance et d'en calculer l'efficacité. Ce procédé marque la naissance des laboratoires modernes. C'est ainsi que la vinblastine et la vincristine sont nées chez Lilly pour soigner les cancers.

### **La Thériaque, le rêve du remède universel :**

Une évolution traditionnelle du médicament a été d'associer différentes substances d'origine animale, minérale et végétale : la Thériaque. Datant du XVIIe siècle, ce mélange est considéré comme un remède universel et décrit comme la préparation la plus efficace contre les morsures de serpent, les piqûres de scorpion, la folie, le choléra, les fièvres, les syncopes, l'épilepsie...

## L'utilisation des animaux : l'opothérapie

L'utilisation des animaux est aussi ancienne que celle des végétaux, mais moins courante. Jusqu'au XVIIIe siècle, on raffolait de leurs organes car ils étaient associés à la force et à la puissance sexuelle. Aujourd'hui, les organes animaux isolés et purifiés (notamment les glandes endocrines) sont surtout utilisés pour des insuffisances hormonales. Très longtemps, l'insuline a été produite de cette manière avant que des organismes plus petits ne prennent le relais pour mener, grâce au génie génétique, à l'insuline biogénétique.

## Les vertus des minéraux

L'Homme, dès son origine, s'est aussi intéressé aux effets des minéraux. Ainsi, la rouille du fer était utilisée contre les suintements, les hémorragies et l'on dit même que Melampus aurait guéri Iphiclès (demi-frère d'Héraclès) de son impuissance en lui administrant du vin dans lequel avaient baigné des clous rouillés, bien avant que Lilly ne développe Cialis. L'emploi des minéraux reste encore indispensable de nos jours car ils entrent dans la constitution du corps humain et sont utiles à la santé (oligo-éléments) : fer, calcium, phosphore, cuivre...

*De la médecine empirique à l'industrie pharmaceutique actuelle, le chemin du médicament fut très long et les progrès réalisés au fil des siècles sont avant tout en relation avec des découvertes anciennes. A partir de la découverte de l'isolement des principes actifs, la thérapeutique a rapidement progressé. Aujourd'hui, les techniques de fabrication sont strictes et pour qu'un médicament puisse être appelé comme tel, le chemin entre la découverte d'une substance jusqu'à son usage par le patient est long, compliqué et très encadré par la législation.*

# Une définition du médicament

---

*« On entend par 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 à l'homme ou à l'animal 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, transposé de la Directive Européenne 65/65/CEE du 26 janvier 1965.*

L'article L 511-1 de ce même Code de la Santé Publique précise que, parmi les différentes catégories de médicaments, la principale est constituée des spécialités pharmaceutiques définies comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».

Dans la réalité, le médicament est certes un produit de consommation, mais bien loin des mécanismes habituels du marché :

- la réglementation qui encadre sa délivrance le met à part des lois habituelles de l'offre et de la demande,
- il est financé pour partie ou dans sa totalité par les organismes de protection sociale,
- sa production et sa vente sont très étroitement surveillées, sous la responsabilité d'une profession elle-même très réglementée, celle de pharmacien.

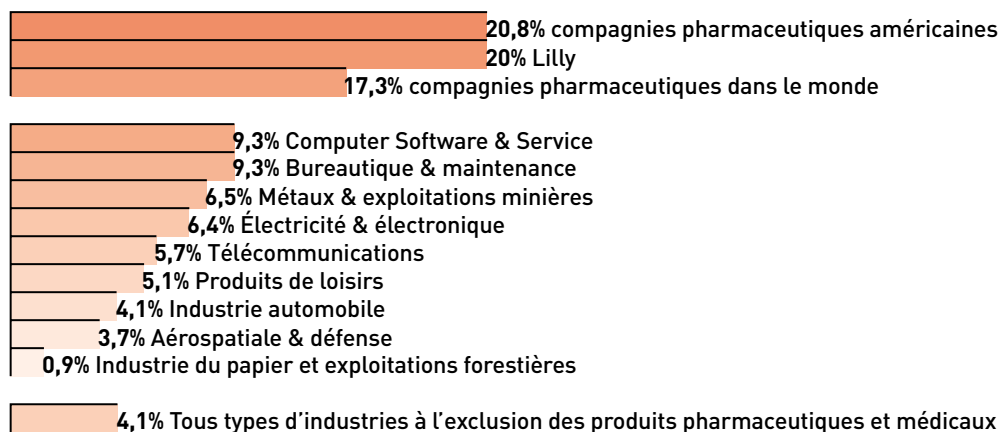
Les bénéfices apportés par le médicament destiné à soulager et à rétablir la santé doivent être supérieurs aux risques encourus par celui qui le consomme. Il n'existe en effet pas de médicament qui offre une sécurité d'emploi absolue. Le prendre, c'est toujours introduire dans son corps une substance étrangère et active, donc dangereuse. Le mot grec « pharmakon » désigne autant le médicament que ... le poison. Il en va de même du mot latin « potio », qui nous a donné les « potions » de nos apothicaires du Moyen-Age. Cette étymologie traduit bien l'intérêt de l'encadrement légal et réglementaire unique en son genre, dont le médicament fait l'objet, afin que le patient puisse, au moment où il le prend, lui accorder toute sa confiance.

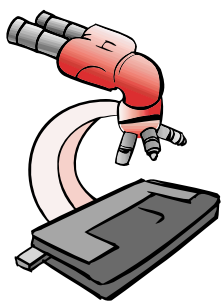
# L'innovation pharmaceutique et la propriété industrielle

Les médicaments sont de moins en moins découverts par hasard. Ils sont de plus en plus souvent le résultat d'une stratégie dont le point de départ n'est plus le médicament en tant que tel, mais sa cible. En partant de l'effet que l'on veut atteindre, on invente réellement le médicament, et ce, grâce à de nouvelles technologies comme la modélisation.

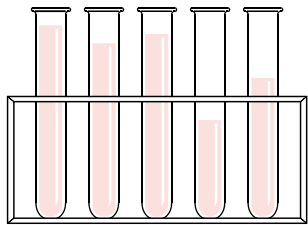
Trois critères permettent de protéger un médicament par un brevet : la nouveauté, l'activité inventive et l'application industrielle. Autrement dit : la nouveauté et non pas le résultat d'un état de la technique ainsi que la possibilité d'une mise en œuvre concrète et pratique par des personnes du métier. Le brevet peut couvrir le produit, mais également son procédé de fabrication. C'est un titre délivré par les Etats, qui permet à l'inventeur ou à ses ayants-droits pendant une période temporaire, en général 20 ans, d'interdire à tout tiers non autorisé d'utiliser son invention à des fins de commercialisation ou de fabrication.

Mais ces 20 ans dans les textes sont loin d'être une réalité sur le marché. La période de commercialisation exclusive est en moyenne d'une douzaine d'années. Un exemple est le brevet protégeant Prozac, attaqué par certains fabricants de génériques désireux d'accéder le plus vite possible à ce marché. Ceci signifie que l'industrie pharmaceutique dispose d'un laps de temps très court pour recouvrir ses investissements en recherche et en développement. Et d'autant plus que l'industrie pharmaceutique investit un plus grand pourcentage de fonds en recherche et développement que n'importe quelle autre industrie.

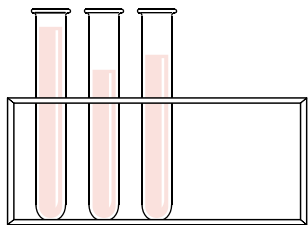




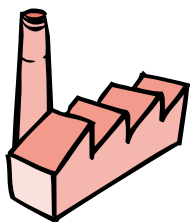
**RECHERCHE  
& DÉVELOPPEMENT**



**PHASE PRÉ-CLINIQUE**

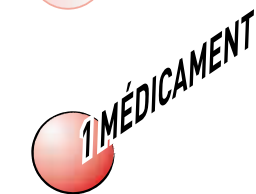
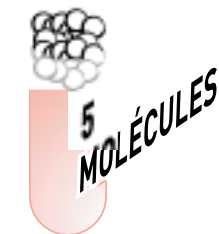
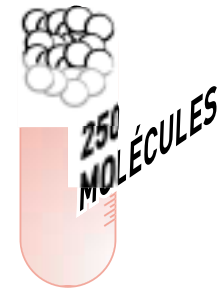
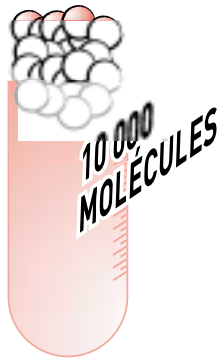


**PHASE CLINIQUE**



**INDUSTRIALISATION**

**TEST**



**BREVET 20 ANS EN THÉORIE**

Ce temps d'exclusivité très court est à comparer au temps qu'il faut pour développer un médicament. Il se situe en moyenne à 12 ou 13 ans. De 5 000 à 10 000 molécules sont testées initialement, 250 sont retenues pour la phase pré-clinique, 5 pour la phase clinique et une seule deviendra finalement un médicament. Ce seul médicament, avant même d'arriver sur le marché, aura coûté en moyenne 500 millions de dollars. A son tour, il devra être suffisamment rentable durant sa période de commercialisation exclusive pour couvrir ces coûts, en même temps que le laboratoire devra injecter 20 % de son chiffre d'affaires pendant une bonne douzaine d'années pour sortir une nouvelle molécule. Selon des chiffres publiés par le SNIP (Syndicat National des Industries Pharmaceutiques), 70 % des médicaments mis sur le marché n'assurent pas aux entreprises qui les ont commercialisés un retour sur investissement suffisant, celui-ci étant assuré par un nombre limité de médicaments.

### **Le médicament dit « générique »**

Le Code de la Santé Publique définit comme spécialité générique d'une autre spécialité, un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées...

Alors que l'industrie pharmaceutique réinvestit un pourcentage important de son chiffre d'affaires dans la recherche et le développement de produits nouveaux, les fabricants de génériques ne font que de la copie des médicaments originaux les plus vendus dans leurs formes les plus courantes, sans risque ni commercial ni financier. Face aux enjeux économiques, ces fabricants de génériques attaquent de plus en plus tôt les brevets des entreprises pharmaceutiques, pour bénéficier du marché tant qu'il est encore fortement porteur.

Pour Lilly, les mesures favorisant les génériques comme d'autres mesures pour contrôler le prix des médicaments sont « contre-productives. Elles réduisent la rentabilité des investissements nécessaires aux laboratoires pharmaceutiques qui entreprennent des activités coûteuses pour découvrir et développer de nouveaux produits. »

# Les essais cliniques

---

Phase peu abordée dans les documents, les essais cliniques jouent un rôle majeur pour le candidat-médicament. Ils sont précédés d'études « pré-cliniques », qui comprennent des essais sur les animaux. Souvent controversée, l'utilisation sur l'animal reste indispensable car aucune autre méthode n'offre à ce jour le même degré de fiabilité et d'acceptabilité : absorption, métabolisme, distribution dans l'organisme, élimination sont ainsi étudiés avant que les autorités ne permettent l'expérimentation chez l'homme. Nombre de grands laboratoires, dont Lilly, s'obligent de manière morale et scientifique à traiter les animaux strictement nécessaires d'une manière appropriée. Egalement, des recherches sont faites pour trouver des méthodes de test alternatives, comme des tests sur des cultures de cellules humaines.

Les études cliniques sont, pour leur part, conduites en milieu hospitalier et en cabinet médical. Elles se divisent en trois phases :

Phase 1 : la tolérance et le métabolisme sont étudiés par l'administration de doses croissantes à des volontaires sains.

Phase 2 : l'efficacité du produit est testée sur des malades volontaires. La phase 1, qui utilise des volontaires sains, ne permet clairement pas de savoir si la molécule a ou non un effet thérapeutique. Il faut donc un petit nombre de malades volontaires pour déterminer le rapport entre bénéfique et effets secondaires, ainsi que la dose optimale.

Phase 3 : dans des conditions quasi « normales », le rapport tolérance/efficacité est mesuré sur de grands groupes de malades.

Il existe même une quatrième phase, qui suit le devenir du médicament tout au long de sa commercialisation (cf. Pharmacovigilance).

En France, ces études sont encadrées par la Loi Huriet. Son point fort est l'obligation d'obtenir de toute personne sollicitée son consentement écrit, après qu'une information loyale et complète sur la nature des essais lui ait été donnée. Un Comité Consultatif de Protection des Personnes qui participent à une Recherche Clinique (CCPPRC) vérifie la rigueur scientifique et la garantie de sécurité donnée aux personnes volontaires. Actuellement, une Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) tente d'harmoniser les bonnes pratiques entre Europe, USA et Japon.

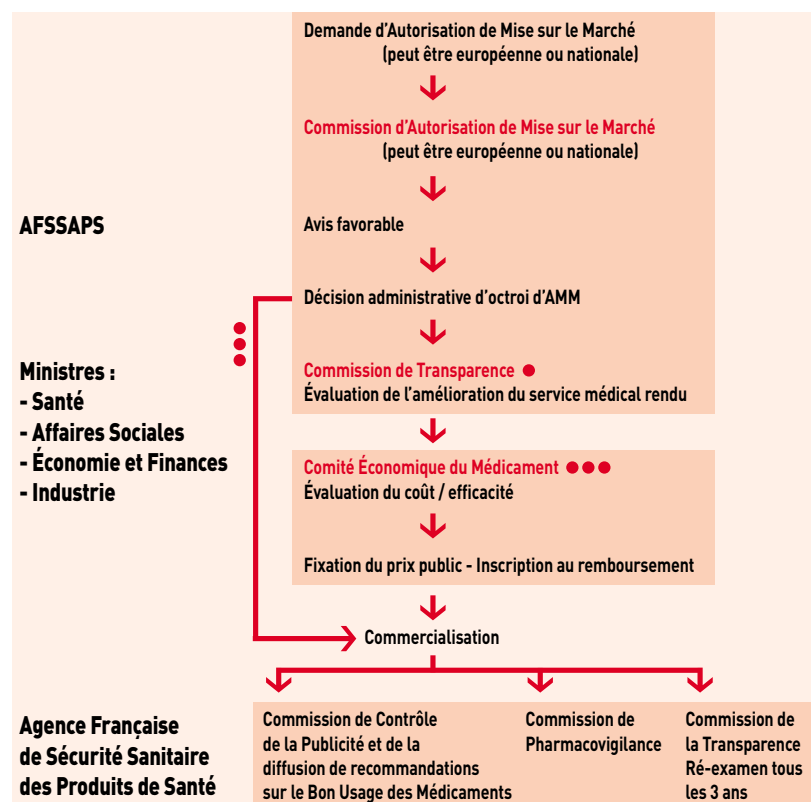
# Le circuit administratif de l'autorisation de mise sur le marché du médicament

L'activité de l'industrie pharmaceutique en France s'exerce dans un cadre très strict fixé par les Codes de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale. La fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros de médicaments ainsi que l'exploitation des spécialités pharmaceutiques ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques dont l'ouverture est subordonnée à une autorisation délivrée par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ou par le Ministère de la Santé.

Par ailleurs, un médicament ne peut être commercialisé que s'il a reçu de l'AFSSAPS ou de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) une autorisation, ce qui signifie qu'ont été réalisées les études qui ont permis de s'assurer de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité.

Des commissions, avec un pouvoir déterminant, participent à ce processus d'autorisation de commercialisation. Parmi elles, celle de la Transparence « note » le médicament en fonction de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) en comparaison de ce qui existe déjà sur le marché. Cette note se situe entre 1 et 6, 1 pour le médicament qui offre un progrès thérapeutique majeur, 6 étant un « avis défavorable ». Son avis est ensuite pris en compte par le Comité Economique du Médicament, avec lequel le laboratoire négociera le prix de vente de la spécialité pharmaceutique.

Une fois le médicament vendu, il restera surveillé par cette commission de la Transparence qui ré-examinera à échéances régulières son intérêt en termes de soins. Il sera également sous le contrôle, en ce qui concerne sa prescription, de la Commission de Contrôle de la Publicité et en ce qui concerne d'éventuels effets secondaires, de la commission de la Pharmacovigilance.



# La production pharmaceutique : une activité sous haute surveillance

## La responsabilité pour les produits défectueux

Une directive européenne du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres en matière de responsabilité du fait des produits pharmaceutiques défectueux repose sur le principe de la responsabilité stricte du producteur pour tout dommage causé par un défaut de son produit, indépendamment de toute notion de faute.

En France, la question de la responsabilité du fait des produits pharmaceutiques relève exclusivement de la jurisprudence sur la responsabilité civile du fait des produits. En effet, la France n'a pas encore transposé la directive communautaire du 25 juillet 1985. Or cette directive s'applique notamment aux médicaments, et a déjà été transposée par tous les autres Etats membres.

La production pharmaceutique est dirigée par des réglementations strictes définies par des organisations gouvernementales. Ces organisations réalisent régulièrement des inspections dans les différents laboratoires et centres de production pour vérifier l'application des réglementations. Chaque produit doit avoir été préalablement enregistré dans le pays où il sera commercialisé, et une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sera généralement précédée d'une inspection des locaux où ils seront fabriqués.

Une documentation complète assure le respect de toutes les réglementations, d'un bout à l'autre du processus de fabrication. Le manuel des bonnes pratiques de fabrication (BPF) définit précisément les standards de sécurité, de qualité, d'identité, de pureté et d'efficacité qui sont appliqués à la totalité de la chaîne de production, aux locaux de l'usine, aux machines et équipements, ainsi qu'au personnel et à ses programmes de formation.

Pour chaque lot produit, les équipes de production suivent scrupuleusement un ticket de fabrication qui servira également de document officiel. De cette façon une traçabilité totale des produits est assurée à n'importe quelle étape du processus de fabrication.

La réglementation régissant la production pharmaceutique tend à devenir de plus en plus contraignante. Les règles, procédures et contrôles à mettre en œuvre sont en évolution constante vers des limites de plus en plus étroites. Elle tend également à s'harmoniser au niveau international. Ainsi, de nombreux pays s'alignent de plus en plus sur ceux qui ont les règles les plus strictes.

# Le rôle de l'inspecteur de la santé dans l'industrie pharmaceutique

## Le pouvoir de « police » de l'AFSSAPS

L'AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - est un établissement public de l'Etat créé par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Cette agence se substitue à l'Agence du médicament, avec des missions étendues à l'ensemble des produits de santé 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, qu'ils soient soumis à autorisation ou non.

Lorsqu'un produit présente ou est soupçonné 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.

Parce que l'industrie pharmaceutique est l'un des acteurs principaux de la santé publique, le rôle qu'y joue un « inspecteur de la santé » n'a strictement aucun équivalent dans le monde industriel. Il est le juge final de l'application dans une entreprise des bonnes pratiques de fabrication et de toutes les réglementations de santé qui s'appliquent à la production des médicaments.

Le corps des inspecteurs dépend des Autorités de Santé d'un pays, en France, il s'agit de l'AFSSAPS –(voir encadré). Son Ministère lui confère des pouvoirs illimités en regard des laboratoires de production de médicaments :

- sur le territoire national, un tel inspecteur peut se présenter à tout moment du jour ou de la nuit dans l'établissement pharmaceutique, et demander à inspecter ce que bon lui semble, aussi longtemps qu'il le souhaite. Il a autorité à consulter tous les dossiers qu'il souhaite, interroger toutes les personnes qu'il désire sur tous les aspects de la production des médicaments, et pénétrer dans tous les locaux concernant cette production, sans restriction d'aucune sorte.

Il peut décider, au motif de protection de la santé publique, d'arrêter toute production dans un établissement industriel, voire de le fermer pour une durée non précisée ou définitivement, indépendamment de la taille de l'entreprise et de la nature vitale (« life saving ») du médicament produit. Il peut, de même, exiger le rappel de tout partie d'un lot de médicaments déjà sur le marché.

- à partir de l'étranger, toujours au motif de la protection de la santé publique, un inspecteur peut refuser l'importation de médicaments sur le territoire de son pays. Tout comme pour un inspecteur ressortissant du territoire national, il peut inspecter l'usine dans laquelle sont produits les médicaments exportés vers son pays. S'il n'a pas, étant étranger, le pouvoir d'agir sur la totalité du fonctionnement de l'entreprise, il a néanmoins autorité totale sur les produits exportés vers le pays au nom duquel il exerce son mandat. Dans certains pays, son autorité est telle qu'il peut le faire sur un simple coup de fil, à partir des lieux qu'il est en train d'inspecter. Son inspection peut éventuellement se dérouler en présence d'inspecteurs nationaux, le Ministère de la Santé français étant toujours informé de la présence sur le territoire national de représentants des autorités de santé d'un pays étranger.

## La FDA

La plus connue des autorités de santé étrangères est la FDA – Food and Drug Administration. Cette agence gouvernementale américaine peut être comparée à l’Afsaps en France pour ce qui est de la partie « produits de santé ». Elle exerce un pouvoir de « police » sur le territoire des Etats-Unis pour les produits pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires. Au titre de la surveillance de ces produits, elle peut demander à inspecter, à l’étranger (c’est-à-dire hors des USA) les lieux dans lesquels sont fabriqués des produits à destination du marché américain.

Ces inspections sont faites :

- à l’occasion des demandes d’autorisation pour tout nouveau produit pharmaceutique visant le marché américain (nous parlons là de « pré-approbation », puisque l’inspection s’inscrit dans le cadre d’une mise sur le marché)
- lors d’une modification dans la composition et les méthodes de fabrication d’un produit
- systématiquement et en principe tous les deux ans à l’occasion d’inspections dites « de routine ».

Comme l’inspection de la FDA porte sur le produit et sa méthode de fabrication, cela veut dire qu’elle peut également procéder à l’examen de l’ensemble des systèmes entrant dans la fabrication du produit désigné.

En proportion de la mondialisation de l’économie et de la circulation accrue des marchandises, l’activité de la FDA à l’étranger s’est accrue ces dernières années, liée aux demandes de pré-approbations, aux inspections récurrentes et aux ré-inspections pour vérifier le suivi de la mise en application des directives de la FDA après une inspection initiale.

# La publicité sur le médicament et la visite médicale

## La publicité sur le médicament

En France, comme dans la plupart des pays, il est interdit de faire de la publicité auprès du public pour les médicaments remboursables par la Sécurité Sociale. Cela serait considéré

### Extrait des règles INTERNET publiées par l'Afssaps

« La publicité en faveur des médicaments est réglementée par les dispositions du code de la santé publique. La publicité auprès du grand public ne peut concerner que des médicaments qui ne sont ni soumis à prescription médicale obligatoire, ni remboursables par des régimes obligatoires d'assurance maladie et dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne comporte aucune restriction en matière de publicité auprès du public. Elle est, en outre, soumise à un contrôle a priori de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Ainsi, la publicité pour tout autre médicament, sauf exceptions prévues par les textes, n'est pas accessible au grand public.

La publicité auprès des professionnels de santé peut concerner des médicaments. Elle fait l'objet d'un dépôt auprès de l'Afssaps dans les 8 jours qui suivent sa diffusion. »

comme une incitation à la prescription. Même dans le cas de publicité à destination des professionnels de la santé, et dans les médias spécialisés, celle-ci est contrôlée par l'Afssaps par l'intermédiaire d'une Commission. L'un des points de vigilance est l'accord avec le dossier d'AMM du médicament. A titre d'exemple, la publicité ne peut pas porter sur un usage du médicament qui ne serait pas celui pour lequel il a été autorisé.

Le recours croissant à Internet, au-delà de toutes les frontières, par un grand public soucieux de transparence, change cependant les données du problème. Ainsi, pour certaines pathologies, dont le diabète, un assouplissement des règles sur la publicité est à l'étude par les instances européennes. Bientôt, mais toujours avec des limites et des contraintes éthiques, les laboratoires pourront communiquer directement non seulement sur les pathologies, mais également sur les traitements.

## La visite médicale

Quoi qu'il en soit, la visite médicale reste l'un des canaux d'information privilégiés par les laboratoires pour informer le monde médical sur leurs produits. Souvent vue comme vecteur économique de l'industrie pharmaceutique, la visite médicale suscite critiques et méfiance. Elle suit pourtant des règles strictes, comme tout ce qui touche au médicament.

Le médecin lui-même, pour la plupart de ses prescriptions, doit suivre les RMO : ces « Références Médicales Opposables » ont pour objet d'identifier des soins et des prescriptions médicalement inutiles ou dangereuses. Elles se distinguent juridiquement des bonnes pratiques médicales par la possibilité de sanctions vis-à-vis des médecins qui les transgressent.

Du côté du laboratoire, les DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social) définissent les avantages en nature ou en espèces procurés à des membres des professions de santé par des entreprises produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de Sécurité Sociale.

De même, la visite médicale a pour but de participer à la pharmacovigilance du médicament, en faisant remonter les observations du corps médical.

# La distribution et la délivrance du médicament

---

## Les grossistes répartiteurs

Dans le circuit de détail, les officines sont alimentées par les grossistes répartiteurs qui achètent les médicaments aux entreprises productrices pour les revendre ensuite aux pharmaciens. La vente directe aux officines est marginale, et les ventes aux hôpitaux représentent elles-mêmes entre 15 et 20 % du marché.

Le grossiste-répartiteur doit avoir recours aux compétences d'un pharmacien responsable pour encadrer toutes les opérations de logistique. Son rôle est important quand on sait qu'il existe en France par exemple 3 600 spécialités pharmaceutiques sous 8 500 présentations différentes. Les grossistes répartiteurs ont d'ailleurs l'obligation d'en référencer les deux tiers et de livrer toute commande d'une officine dans un délai de 24 heures.

Les hôpitaux, les cliniques, et de manière générale tous les établissements de soins, disposent d'une pharmacie pour leur propre usage, qui est généralement approvisionnée directement par les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes. Que ces établissements soient publics ou privés, ils ne sont autorisés à acheter que des médicaments inscrits sur une liste ministérielle après avis de la Commission de la Transparence.

## Le pharmacien d'officine

D'un point de vue juridique, le pharmacien est responsable de ses actes de délivrance du médicament sur le plan civil, pénal et déontologique. Même si l'erreur peut trouver son origine dans la prescription faite par le médecin, il peut éventuellement voir sa responsabilité engagée. C'est pour cela qu'il est tenu de contrôler la validité de l'ordonnance, d'en étudier le contenu, de dire clairement au patient quel est le bon usage du médicament (les doses, les interactions possibles, les précautions à prendre, etc.)

## La pharmacovigilance

Même après avoir franchi tous les obstacles d'une mise sur le marché, le médicament reste sous observation tout le temps où il est vendu. Administré à des milliers de malades, avec des états de santé très différents, un accident peut toujours survenir. Tous les effets indésirables d'un médicament sont obligatoirement signalés par les acteurs de la prescription à des centres régionaux de pharmacovigilance, et la décision prise en regard de la gravité des faits peut aller jusqu'au retrait du marché. C'est l'ultime garantie, pour les malades, dans un parcours d'une rigueur unique en son genre pour un produit de consommation.

# L'Europe du médicament

## Deux procédures

Pour la mise sur le marché d'un médicament dans l'Union Européenne, il est possible de suivre :

- une procédure centralisée : une demande unique pour une autorisation unique, valable sur l'ensemble du territoire de l'Union
- une procédure de reconnaissance mutuelle des AMM nationales délivrées par un État membre de l'Union.

Les procédures nationales restent en place, mais sont strictement limitées aux médicaments commercialisés dans ce seul État.

Il est à noter que la procédure centralisée est **obligatoire pour les produits dont la fabrication comporte un procédé biotechnologique.**

L'Europe du médicament est née en 1993, pour devenir opérationnelle en 1995, avec la création notamment de l'EMA (l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments). Cette instance gère et coordonne les procédures européennes d'enregistrement des médicaments. Parmi les structures qui composent l'EMA, l'une d'entre elles joue un rôle primordial : le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (le CSP). Il a la charge de l'évaluation scientifique des demandes centralisées d'autorisation de mise sur le marché. Pour donner un avis circonstancié, le CSP est assisté d'experts mis à sa disposition par les Etats membres de l'Union Européenne – 2000 experts au total, pour couvrir tous les domaines.

L'Agence peut décider de coordonner les inspections des sites de fabrication en parallèle avec l'évaluation du produit qui lui est soumis pour enregistrement. Ces inspections sont confiées aux autorités nationales géographiquement concernées et se tiennent dans les 210 jours impartis à l'évaluation.

Grâce à l'harmonisation des règles en Europe, il est donc possible pour un laboratoire de demander une mise sur le marché auprès d'une seule instance centralisatrice. Mais il n'existe pas encore – loin s'en faut – d'unité économique en ce qui concerne un même prix pour un même produit dans tous les pays de la CEE. Chaque État membre gère individuellement le prix et le taux de remboursement des médicaments vendus sur son territoire national, en regard de sa politique de santé et de maîtrise des dépenses. En résumé, cela se traduit par une autorisation de vente unique et 15 négociations de prix, une dans chaque État membre.

## ICH : les premiers pas d'une harmonisation internationale

L'ICH est née en 1990. Ces trois lettres signifient au complet « International Conference on Harmonisation of technical requirements of Pharmaceuticals for human use ». ICH rassemble les autorités en charge de la réglementation ainsi que les industries des trois grandes régions du marché pharmaceutique de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis, plus des observateurs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de l'Association Européenne de Libre Echange, et du Canada. Son objectif de convergence s'est concrétisé fin 2000 par l'harmonisation du format et du contenu des dossiers d'enregistrement – ce qui devrait faire gagner un temps précieux lors de la demande d'AMM pour de nouveaux médicaments lorsque l'application se fera en pratique. Ceci n'est pas encore une obligation traduite dans les réglementations nationales, mais devrait le devenir en 2002 pour toute nouvelle soumission.

# Lexique

---

## A

**AGENCE EUROPEENNE D'EVALUATION DU MEDICAMENT :** Etablissement installé à Londres depuis 1995, chargé d'organiser l'évaluation et d'harmoniser les exigences techniques et de surveiller les médicaments humains et vétérinaires au sein de l'Union Européenne.

**AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (Afssaps) :** Organisme de l'Administration centrale française compétent en matière pharmaceutique. Etablissement public de l'Etat créé en 1993 installé à Paris, l'Agence est en charge du contrôle du médicament et des laboratoires pharmaceutiques.

**ASMR – Amélioration du Service Médical Rendu :** Note attribuée par les autorités de santé aux nouveaux médicaments et nouvelles présentations en fonction de l'intérêt du médicament. Cette note se situe entre 1 à 6, 1 pour le médicament qui offre un progrès thérapeutique majeur, 6 étant un « avis défavorable ».

**AMM – Autorisation de Mise sur le Marché :** Autorisation administrative accordée après avis d'une commission dépendant de l'Agence Française ou Européenne du Médicament et permettant la commercialisation des médicaments.

## C

**COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE :** Institution française, composée de représentants du Ministère de la Santé et de la Sécurité Sociale, du Ministère des Finances et du Ministère de l'Industrie, et de représentants des Caisses d'Assurance Maladie. Le Comité Economique des produits de santé fixe le prix des médicaments.

**COMMISSION DE TRANSPARENCE :** Commission scientifique consultative chargée de donner un avis au Comité Economique du Médicament et au Ministre de la Santé sur l'évaluation comparée de l'intérêt médical de chaque médicament avant sa mise sur le marché.

## D

**DMOS – Diverses Mesures d'Ordre Social :** Législation qui encadre les relations « sociales » entre le médecin et le laboratoire en contrôlant les avantages en nature ou en espèces procurés à des membres des professions de santé par des entreprises produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de Sécurité Sociale.

## I

**INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH) :** Structure permettant d'harmoniser progressivement les réglementations et les exigences techniques du dossier d'enregistrement d'un médicament entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon.

## M

**MEDICAMENT :** Les médicaments sont des substances ou des compositions présentées comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ou pouvant être administrées à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques.

---

**MEDICAMENT GENERIQUE** : Se dit d'un médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire, à un médicament déjà présent sur le marché, mais dont la protection par brevet est tombée dans le domaine public.

**MODELISATION** : La première étape de ce processus est de déterminer la structure tridimensionnelle d'une substance qui, dans le corps, agit au niveau précis du développement d'une maladie. La seconde étape consiste à créer de toutes pièces une molécule dont la structure est en parfaite adéquation avec celle de la cible de la substance sur laquelle on veut réagir.

## P

**PHARMACOVIGILANCE** : Organisation de la surveillance des éventuels effets secondaires des médicaments par les professionnels de santé après les autorisations de mise sur le marché.

**PRINCIPE ACTIF** : Substance entrant dans la composition d'un médicament, et possédant des propriétés actives reconnues pour les indications retenues.

## R

**RMO – Références Médicales Opposables** : Ces références ont pour objet d'identifier des soins et des prescriptions médicalement inutiles ou dangereuses. Elles se distinguent juridiquement des bonnes pratiques médicales par la possibilité de sanctions vis-à-vis des médecins qui les transgressent.

## S

**SECURITE** : Les études réalisées sur le médicament avant sa mise à la disposition des malades visent à assurer des garanties d'emploi maximales. Elles sont effectuées pour garantir :

- la pureté de l'ensemble des produits utilisés pour sa fabrication,
- la conservation du médicament,

et pour connaître les effets indésirables pouvant être associés à son emploi.

Ces contrôles se poursuivent après une commercialisation des médicaments dans le cadre de leur utilisation à plus grande échelle. C'est la pharmacovigilance.

**SPECIALITE PHARMACEUTIQUE** : Se dit de tout médicament préparé par un laboratoire pharmaceutique, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale (nom de marque ou de fantaisie, ou nom de la molécule assortie de celui de la marque). Les spécialités pharmaceutiques ne peuvent être vendues que par le circuit pharmaceutique.

---

Ce document a été réalisé en compilant les informations disponibles sur divers sites Internet dont ceux du Snip, de l'Affsaps, de l'EMA, de l'ICH, du Sénat français et du Magazine « Pharmaceutiques ».

Certaines données reviennent au Dr. Patrizia Carlevaro, de Lilly à Genève, dans le cadre d'un travail sur l'importance économique et sociale de l'innovation dans les produits pharmaceutiques.

Ce cahier est également redevable au livre intitulé « Le Médicament », signé par Gilles Bouvenot et Eveline Eschwège, Editions Explora, Cité des Sciences de la Villette.

Merci à Laetitia Laurent pour la rédaction de la page consacrée à l'histoire du médicament, intitulée « De la Thériaque au génie génétique », à Gérard Demouveau, Karine Roth et Marie-Line Salama pour leur relecture critique.

---

Réalisation :  
**Service Communication  
de Lilly à Fegersheim**  
Patrice Heintz Conseil  
Novembre 2001

---

*Lilly*  
Des réponses qui comptent.