

Chapitre I :

Le parcours et le bon usage du médicament

- Le raisonnement et la décision en médecine ^(item 3)
- Méthodologie de la recherche en santé ^(item 20)
- Principe du bon usage du médicament ^(item 321)
- La décision thérapeutique personnalisée : bon usage ^(item 322)
- Analyser et utiliser les résultats des études cliniques dans la perspective du bon usage ^(item 323)
- Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations pour le bon usage ^(item 326)

Points clés

De la conception à la mise sur le marché, la vie et le parcours du médicament nécessitent de très nombreuses étapes et de très nombreuses années de développement.

Les étapes pré-cliniques, les phases de I à IV jalonnent la vie du médicament. La surveillance post-commercialisation permet d'étudier le médicament dans des conditions de vie réelle et de suspendre son autorisation en cas d'effets indésirables graves et non prévus.

L'AMM est l'étape obligatoire dans la vie d'un médicament, permettant sa commercialisation.

La commission de transparence permet d'évaluer le SMR et l'ASMR qui déterminent le taux de remboursement du médicament et son prix.

Essais cliniques ^(items 20, 323)

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 <i>in vitro</i> puis <i>in vivo</i> chez l'animal
Phase I (étude préliminaire)	Etude 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, essai contrôlé randomisé)	Etude 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 la charge des laboratoires (à ne pas confondre avec la pharmacovigilance mise en place 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.

L'AMM : Autorisation de mise sur le marché (Rang A et B) (items 321, 326)

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, Rang B) comportant **la qualité pharmaceutique (composition, conditionnement, bonnes pratiques de fabrication), les données précliniques et les données cliniques d'efficacité et de sécurité** (Rang A).

Il existe plusieurs procédures d'AMM qui sont nationales ou européennes (Rang A) :

Centralisée : La **commission européenne** délivre une AMM unique pour les 27 Etats Membres de l'Union Européenne, après avis de l'European Medicine Agency (EMA). Cette procédure est réalisée à partir d'un dossier commun, évalué par deux pays rapporteurs. Un vote est entrepris, à la majorité simple, où chaque pays compte pour une voix. En cas d'issue positive, l'AMM européenne est délivrée pour tous les pays (même ceux ayant voté contre).

Nationale : Si l'industriel ne souhaite qu'une AMM nationale, dans un pays, il peut en faire la demande auprès de l'autorité nationale compétente. En France, c'est le directeur général de l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)** qui délivre une AMM après avis d'une commission.

Par reconnaissance mutuelle : Si la firme a déjà une AMM nationale, cette procédure est possible afin d'étendre l'AMM à d'autres pays de l'UE. La liste de pays européens peut n'être que partielle, c'est la firme qui choisit. **L'Etat membre de référence ayant déjà donné l'AMM nationale fait un rapport d'évaluation, transmis aux Etats membres concernés.**

La réévaluation de l'AMM (Rang B) (item 326)

Deux modalités de réévaluation existent :

Réévaluation systématique	L'AMM est valable 5 ans, elle doit être renouvelée tous les 5 ans selon l'évaluation de la balance bénéfique/risque.
Réévaluation à la demande	En cas de signalement par les autorités du médicament, la réévaluation se fera selon la balance bénéfique/risque soit par l'ANSM (si le médicament n'est commercialisé qu'en France) soit par l'EMA.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (Rang A) (item 321)

Les caractéristiques du nouveau médicament sont résumées dans un document unique pour tous les pays d'Europe. C'est un document exhaustif qui va regrouper toutes les informations essentielles sur le médicament (formes, présentations, composition quantitative ou qualitative du médicament, le ou les indications, la posologie, le mode d'administration, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables, les situations particulières comme la grossesse, allaitement, les données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique, les coordonnées du laboratoire...).

Les mentions légales hors RCP (Rang A) (item 321)

En plus du résumé des caractéristiques du produit, d'autres mentions sont obligatoirement rapportées :

La notice patient	Résumé de manière claire et compréhensible pour le plus grand nombre, des éléments essentiels de l'utilisation du médicament (indications, posologie, précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables).
--------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La boîte et le conditionnement	Font apparaître un ensemble d'éléments comme le nom du médicament, sa DCI, la liste (I, II, stupéfiants, non listés), les pictogrammes.
---------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et Recommandations Temporaires d'Utilisation (Rang A) (item 321)

La Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice-risque des produits de santé de l'ANSM 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).

- Deux types d'ATU sont possibles :

Nominative	Pour un seul patient, ne pouvant participer à un essai clinique, et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier.
De cohorte	Elles sont alors sollicitées par la firme et accordées à des médicaments dont l'efficacité est présumée par des essais thérapeutiques et dont l'AMM est en attente. L'ATU de cohorte peut également être accordée dans le cadre d'une extension de l'AMM en cours d'évaluation.

- La RTU est la recommandation permettant d'utiliser un médicament déjà commercialisé dans une autre indication. Elle est délivrée par l'ANSM.

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. De plus, le prescripteur a un devoir de moyen mais pas de résultat, ainsi, l'échec ou bien l'apparition d'effets indésirables lors d'une prescription hors AMM ne peuvent pas lui être imputés dès lors que sa décision s'est appuyée sur des données de la littérature, que le patient en ait été informé et qu'une trace figure dans le dossier médical.

Médicaments financés hors T2A (Tarification à l'activité) (Rang A) ^(item 321)

Lorsqu'un patient est hospitalisé (hôpital ou clinique), son séjour est payé à l'établissement par l'assurance maladie selon un montant correspondant au GHS (Groupe Homogène de Séjour). C'est le système de T2A. Les médicaments prescrits sont inclus dans cette tarification à l'activité du séjour. Cependant, certains médicaments très coûteux ne rentrent pas dans ce cadre, car le service qui les prescrirait devrait absorber un coût trop important. Ces médicaments bénéficient d'une tarification en sus « hors T2A ».

Il existe 4 groupes de médicaments permettant d'obtenir un remboursement :

Groupe I	Indication reconnue dans le cadre de l'AMM
Groupe II	Indication reconnue à haut niveau de preuve et consensus mais sans AMM
Groupe III	Contre-indication clairement démontrée du médicament
Groupe IV	Niveau de preuve insuffisant pour recommander l'usage de ce médicament

La sécurité sociale rembourse les médicaments entrant dans le groupe I (qui correspond à l'AMM) et le groupe II. Elle rembourse sous certaines conditions les médicaments du groupe IV. Elle ne rembourse pas les médicaments du groupe III.

Évaluation par la commission de transparence (HAS : SMR, ASMR et CEESP) Rang B ^(item 326)

Après l'AMM délivrée par l'EMA ou l'ANSM, une demande de remboursement est effectuée.

La Haute autorité de santé (HAS) émet un avis indépendant au sujet de la prise en charge par la sécurité sociale ou l'utilisation du médicament à l'hôpital. C'est la **commission de transparence** qui en est chargée. La commission de transparence publie également une information scientifique indépendante au sujet du médicament sous la forme d'une « fiche de bon usage ». Cette commission détermine notamment :

- **Le service médical rendu (SMR)** : Le médicament a-t-il assez d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? Il prend en compte la gravité de l'affection, l'efficacité, les effets indésirables, la place du médicament dans la stratégie thérapeutique