

# Médicament : développement, aspects éthiques et réglementation

Justine Bénévent et Agnès Sommet

## Définition du médicament

Le médicament à usage humain est défini juridiquement par le Code de la santé publique (article L. 5111-1) comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

## Développement du médicament

Le développement d'un médicament correspond à l'ensemble des expérimentations, des essais cliniques et des études physicochimiques et analytiques nécessaires pour déposer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des instances de régulation.

On distingue d'abord le développement préclinique, correspondant aux expérimentations sur des cellules en culture (in vitro) et chez l'animal (in vivo), puis le développement clinique au cours duquel la molécule est testée chez l'homme.

Ce développement se déroule sur plusieurs années et permet d'aboutir à un médicament commercialisé à partir d'un panel de plusieurs milliers de molécules initialement. La complexité de ce processus s'explique par la nécessité de respecter les différentes phases du développement.

## Développement préclinique

Au cours des études précliniques, la molécule d'intérêt est testée sur trois espèces différentes, dont une n'appartient pas à la catégorie des rongeurs. Les études précliniques incluent des études **pharmacodynamiques** (mécanisme d'action, relation dose-effet), **pharmacocinétiques** (caractérisation de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'élimination) et de **toxicité** (organes cibles, toxicité aiguë, toxicité chronique-doses répétées), toxicité subaiguë (0 à 1 mois), toxicité subchronique (1 à 3 mois) et toxicité chronique (plus de 3 mois). Des tests de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité et de cancérogénicité sont également conduits pendant les études précliniques.

## Développement clinique

La molécule est ensuite testée chez l'homme sain puis malade pour évaluer sa sécurité et son efficacité. Les essais comportent différentes phases, dont les trois premières sont nécessaires pour la demande d'AMM.

### Phase 1

La phase 1 constitue la première administration de la molécule testée chez l'homme. Les essais sont menés sur un petit nombre (quelques dizaines) de volontaires sains (ou malades selon la molécule étudiée). Les objectifs de cette phase sont de déterminer la toxicité de la molécule chez l'homme et d'évaluer son évolution dans l'organisme en fonction du temps (paramètres pharmacocinétiques). Ces études sont pratiquées dans des structures habilitées (exemple : centres d'investigation clinique)

comportant des équipements et du personnel nécessaires (réanimation, situation d'urgence) et sur des périodes courtes (quelques jours).

## Phase 2

La phase 2 se déroule chez un nombre limité (quelques centaines) de volontaires malades. L'objectif est de mettre en évidence la dose minimale efficace de la molécule et d'évaluer sa sécurité d'emploi à court terme chez des patients ayant l'indication pour laquelle sera faite la demande d'AMM. La phase 2 cherche également à déterminer la relation dose/effets afin de fournir une base optimale pour la réalisation des essais de phase 3. Les critères mesurés sont en général des critères intermédiaires (par exemple, un paramètre biologique comme la glycémie).

## Phase 3

L'objectif de cette dernière phase avant la demande d'AMM est de déterminer le **rapport bénéfice/risque** du candidat médicament sur une cohorte de patients plus importante (de quelques centaines à plusieurs milliers). Cette phase permet également d'étudier le type et le profil des **effets indésirables** les plus fréquents.

Les essais de phase 3 doivent respecter plusieurs principes, garants de l'obtention de résultats robustes. Ils doivent être :

- **comparatifs** (par rapport au placebo ou au traitement de référence s'il existe) ;
- réalisés en **double insu/aveugle** (ni le patient ni le médecin ne savent quelle est la molécule reçue) ;
- **randomisés**.

Un **critère de jugement clinique** doit être privilégié (diminution de la mortalité ou amélioration de la qualité de vie, par exemple) par rapport à un critère intermédiaire. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé.

La méthodologie des essais cliniques est l'élément central de l'intégrité scientifique concernant la fiabilité de l'information scientifique. En effet, le mécanisme d'action n'est pas un élément suffisant pour justifier qu'une molécule puisse être utilisée dans la pratique clinique comme médicament. Seule la démonstration d'un bénéfice clinique au cours des essais cliniques justifie l'utilisation en pratique d'un médicament.

## Phase 4

Les phases 1 à 3 permettent l'obtention de l'AMM mais les données disponibles lors de la commercialisation d'un nouveau médicament sont limitées pour plusieurs raisons : ils incluent un trop petit nombre de patients pour permettre de repérer les effets indésirables rares, ils n'incluent pas les patients souffrant de plusieurs pathologies ou polymédiqués, ils concernent trop souvent les patients d'âge moyen (excluant notamment les personnes âgées) et, enfin, leur durée est trop courte pour permettre l'identification d'effets indésirables à long terme.

La phase 4 se déroule après obtention de l'AMM (postcommercialisation). Cette surveillance du médicament pendant sa commercialisation est obligatoire et se fait grâce à la **pharmacovigilance** et la **pharmacoépidémiologie**. Elle a pour objectif de compléter les connaissances sur le médicament obtenues lors des trois phases précédentes, dans ses conditions réelles d'utilisation. La phase 4 permet de préciser les modalités de prescription et d'utilisation du médicament, de détecter des effets indésirables rares ou des effets à long terme ou encore de déterminer l'effectivité du médicament (efficacité en « vraie vie »).

## Réglementation

### Aspects éthiques

Le développement d'un nouveau médicament s'inscrit dans un cadre législatif et réglementaire visant à protéger la personne participant à un essai clinique. Le **Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain**, adopté en mai 2014, est entré en vigueur en janvier 2022. Historiquement, la première loi française encadrant la « recherche biomédicale » a été la loi Huriet-Sérusclat de 1988 du Code de la santé publique. La loi précise les conditions dans lesquelles une recherche impliquant des êtres humains peut être menée.

En pratique, un essai clinique médicamenteux ne peut débuter qu'après réception de :

- l'avis favorable du **comité de protection des personnes** (CPP), qui évalue le respect de l'éthique et de la personne se prêtant à la recherche (vérification de l'information donnée aux patients, balance bénéfice/risque en faveur du patient, etc.) ;

- une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le médecin investigateur doit recueillir pour chaque participant un consentement éclairé par écrit et lui remettre un document d'information sur la recherche à laquelle il participe.

## Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Afin de commercialiser une molécule en tant que médicament, il est obligatoire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché de la part des instances de régulation (ANSM ou Agence européenne du médicament [European Medicines Agency, EMA]). L'évaluation d'un dossier d'AMM, établi à partir des données précliniques et cliniques issues des précédentes phases de développement, se fait par une commission d'experts scientifiques, sur des critères de **qualité**, de **sécurité** et d'**efficacité**.

L'octroi de l'AMM se fait dans une indication donnée, et associée à un résumé des caractéristiques du produit (RCP) précisant la dénomination du médicament, sa composition, sa forme pharmaceutique, les données cliniques et pharmacologiques, le titulaire et le numéro de l'AMM.

Il existe différentes procédures pour faire une demande d'AMM. Au niveau européen :

1. la **procédure centralisée** permet la commercialisation du médicament dans l'ensemble des États membres, après évaluation du dossier d'AMM par la Commission européenne ;
2. la **procédure décentralisée** permet la commercialisation du médicament dans au moins deux États membres, après évaluation du dossier d'AMM par un État de référence ;
3. la **procédure de reconnaissance mutuelle** permet d'élargir la commercialisation d'un médicament dans de nouveaux pays lorsque le médicament a déjà une AMM dans un des États membres.

Au niveau national, la **procédure nationale** permet la commercialisation du médicament dans un seul État membre, après évaluation du dossier d'AMM par l'autorité compétente de cet État.

L'autorisation de mise sur le marché atteste que le rapport bénéfice/risques est satisfaisant

au regard des données disponibles dans le dossier d'AMM. La Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) évalue ensuite le niveau de **service médical rendu (SMR)**, qui tient compte de l'efficacité du médicament et de ses effets indésirables, de sa place dans la stratégie thérapeutique, de la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, du caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement et de son intérêt pour la santé publique. Le taux de remboursement et le prix négocié des médicaments de ville sous prescription sont corrélés au niveau de SMR.

## Médicaments génériques

Lorsque le brevet garantissant un retour sur investissement pour l'organisme ou la firme ayant développé le médicament est levé, les laboratoires génériques peuvent commercialiser une « copie » du médicament princeps. Cette copie, ou médicament générique, doit avoir :

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif ;
- la même forme pharmaceutique ;
- démontré sa bioéquivalence avec la spécialité de référence.

La bioéquivalence est démontrée par des études de bioéquivalence. Ces études s'appuient sur la comparaison entre le médicament générique et le princeps, en mesurant deux paramètres d'exposition au médicament (surface sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps [AUC], concentration plasmatique maximale [Cmax]). La bioéquivalence est démontrée si l'intervalle de confiance du ratio des moyennes de chacun de ces paramètres est entièrement compris dans un intervalle de 80 % à 125 %.

La dénomination d'une spécialité générique est généralement la dénomination commune internationale (DCI) de la substance active suivie du nom du laboratoire.

## Procédures accélérées d'accès aux médicaments

Deux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'assurance maladie sont entrés en vigueur au 1<sup>er</sup> juillet 2021.

## Accès précoce

«L'accès précoce» est un dispositif qui permet à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments non autorisés dans une indication thérapeutique précise et pour laquelle l'entreprise s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé de deux ans.

L'accès précoce peut uniquement s'appliquer si les quatre conditions suivantes sont réunies :

1. le médicament est destiné à traiter une maladie grave, rare ou invalidante;
2. il n'existe pas de traitement approprié disponible;
3. la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée;
4. le médicament est présumé « innovant », notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Les demandes d'autorisation d'accès précoce sont déposées par le laboratoire auprès de l'ANSM. Si cette dernière donne un avis favorable, la HAS étudie à son tour la demande puis le médicament peut être mis à disposition si la HAS donne son autorisation.

## Accès compassionnel

L'accès compassionnel concerne les médicaments non nécessairement « innovants », qui ne sont pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert. Ce dispositif remplace les anciennes recommandation temporaire d'utilisation (RTU) et autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et est sous la responsabilité de l'ANSM. L'accès compassionnel peut être demandé dans deux situations :

- pour un médicament non autorisé et non disponible en France pour un patient nommément désigné : c'est une autorisation d'accès compassionnel nominative (AAC);
- à l'initiative de l'ANSM, en vue de sécuriser une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France, disposant d'une AMM dans d'autres indications : c'est un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Ces dernières années, le recours aux procédures accélérées a augmenté, notamment dans le domaine de l'oncologie. Malgré les situations

présentées comme « urgentes » dans le cadre des demandes de procédures accélérées d'accès aux médicaments, l'enjeu est de veiller à ne pas déroger aux principes méthodologiques pour l'évaluation de ces médicaments.

## Médicaments à prescription restreinte

Certains médicaments, comme le paracétamol par exemple, sont en vente libre mais peuvent être inscrits sur l'ordonnance : ils sont alors dits de prescription médicale facultative.

Les médicaments listés sont soumis à prescription médicale et ne peuvent être obtenus que sur présentation d'une ordonnance rédigée par un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme ([chapitre 20](#)).

De plus, certains médicaments ont un statut particulier de « **médicaments soumis à prescription restreinte** » :

- les médicaments classés en réserve hospitalière (RH) doivent être obligatoirement prescrits, dispensés et administrés à l'hôpital;
- les médicaments à prescription hospitalière (PH) peuvent être uniquement prescrits par un médecin hospitalier. Ils peuvent ensuite être délivrés en officines de ville;
- les médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH) peuvent faire l'objet d'une prescription en ville uniquement en renouvellement d'une ordonnance hospitalière;
- les médicaments à prescription réservée à des médecins spécialistes (PRS) ne peuvent être prescrits que par certains médecins spécialistes. Cette restriction peut être limitée à la seule prescription initiale. Dans ce cas, après la première prescription établie par le médecin spécialiste, le renouvellement peut être effectué par tout médecin;
- les médicaments nécessitant une surveillance particulière (SP) pendant le traitement ne peuvent être prescrits que si un certain nombre d'exams (fixés par l'AMM) sont réalisés.

Enfin, certains médicaments ne peuvent être délivrés en officine que si l'ordonnance comporte certaines mentions qui attestent de l'information du patient et des mesures prises pour éviter tout ou partie des risques liés à leur utilisation (exemple :

test de grossesse négatif dans les trois jours précédant la prescription et accord de soins et de contraception devant être signé par les patientes pour la délivrance d'isotrétinoïne).

Enfin, certains médicaments ont le statut de **médicaments d'exception** (liste disponible sur le site Meddispar : [www.meddispar.fr](http://www.meddispar.fr)). Il s'agit de médicaments coûteux pour lesquels le remboursement est conditionné par l'adéquation de la prescription aux indications et aux posologies définies dans une fiche d'information thérapeutique. La prescription doit être rédigée sur une ordonnance spéciale attestant du respect des modalités prévues.

### *Pour la pratique, on retiendra*

- Tout médicament doit avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès d'instances de régulation (ANSM ou EMA) avant sa commercialisation.
  - Le développement d'un médicament est soumis à un encadrement juridique strict et passe par la réalisation de phases précliniques et cliniques, afin de s'assurer des critères d'efficacité, de sécurité et de la qualité de la molécule.
  - Seule la démonstration d'un bénéfice clinique au cours des essais respectant les grands principes des essais cliniques (notamment comparatif, en double aveugle et randomisé) justifie l'utilisation en pratique d'un médicament.
-