

LES MÉDICAMENTS LEUR DÉCOUVERTE, DÉVELOPPEMENT, ENREGISTREMENT ET REMBOURSEMENT

Le développement d'un médicament prend généralement plus d'une décennie, et peu de substances actives testées dans la phase découverte du développement deviennent finalement un médicament (1 médicament approuvé pour plus de 1000 substances testées).

LES MÉDICAMENTS : FORME PHARMACEUTIQUE, SUBSTANCE ACTIVE CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE

Un médicament est développé afin de traiter ou prévenir une maladie. Les médicaments se présentent sous différentes formes pharmaceutiques, comme des capsules, des comprimés, des solutions buvables ou injectables, des suppositoires, des crèmes, etc. Indépendamment de la forme pharmaceutique, un médicament contient toujours une ou plusieurs substance(s) active(s) qui leur confère(nt) l'activité thérapeutique, prophylactique (ou diagnostique parfois) recherchée. Cette substance active est formulée avec des excipients qui ont, entre autres buts, celui de faciliter l'administration du médicament, mais parfois aussi de lui donner une bonne stabilité, de faciliter son absorption, de lui donner un bon goût, de garantir leur pureté biologique (ajout d'un conservateur) etc.

Les substances actives peuvent être classifiées en substances chimiques ou substances biologiques. Des substances chimiques sont obtenues par une synthèse chimique et sont en général des molécules relativement petites. Une substance biologique est obtenue en partant d'un organisme vivant, et est en général de plus grande taille et plus complexe. Des exemples sont des vaccins, des anticorps monoclonaux, des dérivés du sang, des médicaments basés sur des cellules entières mais aussi certaines plantes médicinales.

LES MÉDICAMENTS : LEUR DÉCOUVERTE OU LA PHASE DE RECHERCHE PRÉCLINIQUE

Avant qu'un nouveau candidat médicament soit testé chez l'homme, il faut d'abord identifier et/ou produire une substance active dont on pense, sur base des données scientifiques, qu'elle puisse traiter ou prévenir la maladie. Cette première étape est réalisée par des chercheurs dans des laboratoires à travers le monde, soit dans des grandes firmes pharmaceutiques, dans des petites sociétés (PME) ou dans des laboratoires académiques universitaires. Sur base des découvertes ainsi faites, des connaissances fondamentales sur le fonctionnement du corps humain et de la compréhension scientifique des causes des maladies, des chercheurs émettent des hypothèses sur une 'intervention', souvent au niveau cellulaire, qui pourrait traiter une

maladie, et également sur les types de molécules qui pourraient avoir un effet. Ces molécules candidates sont ensuite, soit isolées à partir de substances naturelles, soit produites par voie chimique ou via des organismes biologiques. Ces molécules vont ensuite être purifiées et caractérisées, avant d'être testées pour leur l'activité : par exemple, est-ce que la molécule a un effet sur le dysfonctionnement dans une cellule isolée ou sur des composants isolés d'une cellule, comme une protéine ou le matériel génétique (expérience *in vitro*). Puis, souvent, des expériences d'activité sont faites dans des modèles animaux - sous des conditions strictes et éthiques - afin de confirmer que, dans un organisme vivant relevant pour l'homme, on observe aussi l'activité voulue. De plus, des expériences seront faites dans des animaux afin d'étudier la toxicité potentielle de la molécule. On étudiera également comment la molécule est absorbée, distribuée, métabolisée et excrétée par le corps. C'est uniquement si toutes ces expériences scientifiques confirment l'hypothèse que la molécule pourrait avoir un bénéfice chez l'homme et qu'elle n'a pas de toxicité, que l'on décidera de tester cette nouvelle substance active chez l'humain. En parallèle à ces expériences non-cliniques, d'autres chercheurs développent une forme pharmaceutique adéquate de la substance active et le candidat médicament sera produit selon des règles de bonnes pratiques de fabrication pour son utilisation chez l'homme.

LES MÉDICAMENTS : LEUR DÉVELOPPEMENT OU LA PHASE DE RECHERCHE CLINIQUE

La recherche clinique a pour but de générer des données chez l'homme pour démontrer la sécurité et l'efficacité d'un médicament, et ce pour un certain usage c.à.d. une certaine indication. Elle passe en général par 3 phases. La Phase-I consiste en l'administration du candidat médicament à des petites groupes (10-50) de volontaires, souvent des sujets sains mais parfois déjà des malades (p.ex. en cancérologie). Le but est d'étudier la toxicité ainsi que l'absorption, la distribution et l'excrétion (la pharmacocinétique) chez l'homme. Ces essais cliniques sont conduits selon des bonnes pratiques cliniques et sont soumis à l'approbation et une surveillance par les autorités de santé publique et des comités d'éthique, afin de garantir la sécurité des volontaires et la validité des résultats générés. Si les résultats de la Phase-I indiquent que le candidat médicament pourrait avoir plus de bénéfices que des risques, la Phase-II peut être initiée. Le but de cette phase est d'étudier la sécurité dans un plus grand nombre de sujets (100-200) et aussi d'identifier la dose optimale du candidat médicament, à savoir celle qui produit une activité optimale et une toxicité faible (effets secondaires). Dans cette Phase-II on cherche aussi à confirmer et à mieux étudier l'activité, et souvent même à confirmer pour une première fois chez l'homme l'efficacité de la substance. Si ces résultats sont prometteurs, on passe à la Phase-III qui a pour but de confirmer, souvent dans quelques centaines et parfois des milliers de sujets, l'efficacité et la sécurité du candidat médicament. Si, et seulement si, la Phase-III donne des résultats positifs, le nouveau médicament pourra entrer dans la phase d'enregistrement. En parallèle à ces essais cliniques de Phase I, II et III, des méthodes de production et de contrôle de qualité sont développées afin de pouvoir produire le médicament à une échelle suffisante pour satisfaire au besoin médical des patients, et de

produire un médicament avec une stabilité et qualité adéquates. Tout ce développement est fait en suivant des législations et guidances scientifiques émises par des autorités de santé souvent internationales, p.ex. L'Agence Européenne des Médicaments, la Commission Européenne et la Food and Drug Administration aux États-Unis.

LES MÉDICAMENTS : LEUR ENREGISTREMENT AVANT LA MISE SUR LE MARCHÉ

Dans aucun pays du monde, un médicament ne peut être mis sur le marché sans une autorisation officielle des autorités de santé publique compétentes. En Europe, ce sont soit les autorités compétentes nationales (p.ex. en Belgique, l'Agence Fédérale du Médicament et des Produits de Santé, ou AFMPS), soit la Commission Européenne.

Dans ce dernier cas, c'est l'Agence du Médicament Européenne (EMA) qui coordonne l'enregistrement.

Peu importe la voie d'enregistrement, une autorisation de mise sur le marché (AMM) est toujours basée sur une évaluation scientifique, faite par des experts des autorités de santé publique, d'un dossier d'enregistrement. Ce dossier, qui est soumis sous forme électronique, contient toutes les données sur la qualité (méthode de production, contrôle de qualité, stabilité), la sécurité (en animal et en humain) et l'efficacité du médicament, démontrant une balance positive bénéfice-risque pour un certain usage c.à.d. une certaine indication. L'évaluation de toutes ces données peut prendre 9 à 12 mois et se passe en général en deux phases. Une première phase d'évaluation par les experts, résultant en une série de questions (parfois plus d'une centaine). Après soumission des réponses par la société, les experts des autorités évaluent si le bénéfice-risque du médicament pour l'indication proposée est positif. Parfois la société est encore invitée à clarifier certaines choses, par écrit ou via une présentation orale.

Si les autorités sont rassurées et convaincues que le médicament a une balance bénéfice-risque positive, elles donneront une autorisation de mise sur le marché. L'autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit. Ce résumé constitue la notice du médicament. Ces documents contiennent les éléments les plus importants du dossier d'enregistrement et visent à une bonne utilisation du médicament. En plus, l'autorisation est accompagnée d'un plan de gestion et minimisation de risques. Ce plan a pour but de continuer à étudier certains aspects du médicament après sa mise sur le marché.

Après l'autorisation initiale donnée sur base du dossier d'enregistrement, les activités réglementaires et la supervision par les autorités ne s'arrêtent pas. Tout au long de la vie du médicament, les changements, par exemple dans la méthode de production, doivent être soumis et, très souvent, être approuvés par les autorités avant implémentation. Durant toute la période de vie du médicament, la société et les autorités vont également collecter des

données sur la sécurité via des activités de pharmacovigilance. Toutes ces données sont évaluées par les autorités afin de confirmer le bénéfice-risque positif ou de pouvoir réagir d'une façon adéquate afin de protéger les patients.

LES MÉDICAMENTS : LEUR PRIX ET LEUR REMBOURSEMENT

Une fois un médicament enregistré, il n'est pas encore accessible aux patients. Il faut encore qu'un prix soit fixé. En Europe, le prix est une compétence strictement nationale. La société doit donc soumettre un dossier proposant un prix dans chaque état membre où elle veut commercialiser le médicament. En Belgique, le prix est fixé par le ministre des affaires économiques, sur base d'une proposition de la société supportant une certaine valeur économique du médicament. Au cas où la société veut aussi obtenir un remboursement par la sécurité sociale d'un état membre, un dossier supplémentaire doit être soumis. En Belgique, un tel dossier est évalué par l'Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité, sous responsabilité du ministre des affaires sociales. Dans l'évaluation des critères de remboursement, l'INAMI tient compte du prix du médicament, du budget disponible et du rapport coût-efficacité. En général la procédure pour obtenir un prix et le remboursement prend 6-12 mois et parfois plus. C'est souvent un exercice difficile de trouver la balance entre une compensation adéquate pour la société qui a investi dans le développement du médicament, le budget de la sécurité sociale et les attentes des patients.

Frank Vandendriessche,
PhaRA Consulting | Pharmaceutical Regulatory Affairs

