

# Recherche clinique Côté Patients



Effets indésirables  
des traitements :  
le système de  
surveillance pour  
vous protéger

Prix des médicaments :  
comment sont-ils fixés ?

## SOMMAIRE

### Dossier

#### Le prix des médicaments

- 4 – Pr Jean-Luc Harousseau : « Il est difficile de déterminer la valeur ajoutée des médicaments contre le cancer »
- 6 – Prix des médicaments, comment sont-ils fixés ?

### Repères

- 09 – Pharmacovigilance, les médicaments sous surveillance.

### Pratique

- 12 – « Période d'essai » - Le remboursement des frais de transport pendant un essai.
- 12 – « Idées reçues » - Je peux être inclus dans un essai clinique sans le savoir ?

FACE AU CANCER,  
VOUS AVEZ UN NUMÉRO POUR ÊTRE  
ÉCOUTÉ ET CONSEILLÉ

DES PROFESSIONNELS SONT À VOTRE ÉCOUTE DU LUNDI  
AU VENDREDI DE 9H00 À 19H00 (SERVICE GRATUIT).

**LA LIGUE** **0 800 940 939** Services & appli  
gratuits

- ÉCOUTE ET SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE
- CONSEILS POUR ACCÉDER À UNE ASSURANCE DE PRÊT
- PERMANENCE JURIDIQUE

pour en savoir plus : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

## À PROPOS DU COMITÉ DE PATIENTS

Créé en 1998 par la Ligue nationale contre le cancer, le Comité de patients agit pour favoriser l'implication des patients dans la recherche et pour améliorer les conditions de leur participation dans les essais cliniques.

Le Comité de patients réunit des personnes malades, des anciens malades et des proches de malades. Volontaires et bénévoles, ils sont issus de Comités départementaux de la Ligue et d'associations de patients en cancérologie.

À l'heure actuelle, le Comité réunit plus de 100 personnes qui ont un intérêt partagé pour la recherche clinique. Venant de toutes les régions de France et quel que soit leur parcours professionnel, chaque membre du Comité de patients apporte sa propre expérience de la maladie et des essais cliniques.

L'activité phare du Comité est d'être consulté sur les protocoles d'essais cliniques en cancérologie. L'objectif est principalement de relire et d'améliorer les notes d'information destinées aux patients sollicités pour participer aux essais. Ces derniers peuvent ainsi prendre une décision quant à leur participation (ou pas) en toute connaissance de cause, selon les principes du consentement libre et éclairé.

L'autre activité importante du Comité est de représenter les personnes malades auprès de l'ensemble des acteurs de la recherche médicale. L'objectif du Comité est de faire entendre la voix des personnes malades pour que soient pris en compte leurs besoins et leurs attentes à tous les stades d'élaboration et de réalisation des essais.

Si vous souhaitez intégrer le Comité de patients, adressez un e-mail à : [comiterelecture@ligue-cancer.net](mailto:comiterelecture@ligue-cancer.net). Indiquez vos motivations et vos disponibilités, ainsi que vos coordonnées complètes. Le Comité de patients prendra directement contact avec vous pour vous permettre dans certaines conditions de l'intégrer.

Si vous souhaitez disposer d'exemplaires supplémentaires, n'hésitez pas à nous contacter par mail : [comiterelecture@ligue-cancer.net](mailto:comiterelecture@ligue-cancer.net)  
Les numéros de Recherche Clinique Côté Patients sont téléchargeables gratuitement sur le site de la Ligue : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

### Éditeur : Ligue nationale contre le cancer

14 rue Corvisart – 75013 PARIS – Tél. : 01 53 55 24 00 – Site : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net) – Directrice de la publication : Jacqueline Godet ; Directrice de la rédaction : Agnès Lecas ; Rédactrices : Élodie Bégué, Marie Lanta, Catherine Simonin ; Journaliste : Franck Fontenay – Conception et réalisation : RCP Communication, 30 rue des écoles 17200 Royan – Photos et illustrations : Medioimages/Photodisc/Getty Images (illustration de couverture) ; Viperfzk/Getty Images/iStockphoto (p4) ; MechanismDigital/ Getty Images/iStockphoto (p9) ; Candido Bernal delgado/ Getty Images/Hemera (p11) – Impression : Printcorp, 8 rue Jean-Pierre Timbaud 75011 Paris – Dépôt légal : à parution. Tiré à 9 000 exemplaires.

Cette lettre d'information relate notamment les sujets abordés lors des assemblées plénières du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie de la Ligue.  
Coordinatrices du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie : Marie Lanta ([marie.lanta@ligue-cancer.net](mailto:marie.lanta@ligue-cancer.net)) et Élodie Bégué ([elodie.begue@ligue-cancer.net](mailto:elodie.begue@ligue-cancer.net)).

## ÉDITORIAL

# Comprendre à tout prix

Depuis trois ans, le prix des médicaments est devenu un sujet d'importance en France, donnant lieu à des débats, des échanges, des interpellations, des mobilisations, par médias interposés. Notre système de santé et d'assurance maladie permet aux personnes malades atteintes de maladies graves, comme les cancers, de ne pas avoir à payer directement les médicaments et les soins dont ils ont besoin. L'arrivée des nouveaux traitements de l'hépatite C chronique et l'annonce de leur prix très élevé a conduit les pouvoirs publics à devoir réserver dans un premier temps ces médicaments aux malades les plus sévèrement atteints et quelques mois plus tard à une renégociation des prix. De même, de nombreux médicaments innovants contre le cancer peuvent coûter jusqu'à 60 000 € par an, voire dépasser les 100 000 €. De nombreux patients se sont inquiétés de savoir jusqu'à quand la solidarité nationale, c'est-à-dire l'assurance maladie, pourrait perdurer avec des traitements aussi onéreux.

Toutes les interrogations sur le prix des médicaments sont légitimes. Dans la mesure où ceux-ci sont financés par la collectivité, il est normal que chacun puisse comprendre comment ils sont fixés. Les dispositifs qui conduisent à la fixation du prix d'un médicament sont décrits dans le Code de la sécurité sociale et sont précisés par des directives ministérielles. Cependant, les modalités de fixation du prix sont très complexes, prenant en compte de nombreux critères, comme le besoin médical et l'apport du médicament dans la prise en charge médicale. Le prix est aussi le résultat de négociations entre le laboratoire pharmaceutique et les agences de l'État. Ces démarches restent confidentielles, d'où le sentiment d'opacité qui prévaut souvent et qui conduit régulièrement à des interprétations manichéennes ou trop schématiques. L'industrie pharmaceutique est accusée de faire des bénéfices sur le dos des personnes malades. Dans le même temps, elle permet aussi d'avoir accès à des thérapeutiques innovantes.

C'est pourquoi, ce numéro de Recherche Clinique Côté Patients consacre un dossier à la question du prix du médicament. Non pas pour alimenter les polémiques, mais pour poser les éléments fondamentaux à une bonne compréhension de cette question. La démarche vise à présenter comment un médicament est évalué et comment cette évaluation conduit à la détermination de son prix. L'éclairage du Pr Jean-Luc Harousseau, ancien président de la Haute Autorité de Santé, institution à la mission centrale dans le circuit d'évaluation et de fixation du prix des médicaments, contribue à la compréhension de ces différents mécanismes.

Il s'agit ainsi de permettre à chacun de disposer des informations nécessaires pour appréhender une question complexe. Certains pourront s'étonner que cette question soit ici abordée et du lien avec la recherche clinique. La réponse est simple : sans recherche clinique, il n'y a pas de médicament. C'est également la recherche clinique qui fournit les éléments d'évaluation d'une molécule qui pourra ensuite obtenir ou non une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) puis pour son prix qui sera fixé ultérieurement. Dès lors, quiconque s'intéresse à la recherche clinique, qu'il soit malade, proche ou professionnel de santé, impliqué ou non dans les essais, est en droit de comprendre ce qu'il advient à l'issue des recherches dont les médicaments sont le fruit. C'est pour la même raison qu'un article de ce numéro est consacré à la pharmacovigilance des médicaments une fois qu'ils sont commercialisés. ■

# Médicaments

## La fixation des prix

Un dossier pour comprendre le débat sur le prix des médicaments.

PAR FRANCK FONTENAY (journaliste)



### PR JEAN-LUC HAROUSSEAU

« Il est difficile de déterminer la valeur ajoutée des médicaments contre le cancer »

**Professeur d'hématologie et ancien président de la Haute Autorité de Santé, le Pr Jean-Luc Harousseau est un fin connaisseur du système d'évaluation des médicaments en France. Il détaille les éléments à prendre en considération sur la question du prix des médicaments.**

**Pourquoi les dépenses liées aux traitements en cancérologie ont-elles aussi fortement augmenté ces dernières années ?**

La première raison est que le prix des médicaments s'est envolé, notamment au cours de la dernière décennie. En 1970, le prix médian mensuel des médicaments anticancéreux aux États-Unis se situait aux alentours de 100 \$ US. En 2010, il s'élevait à 10000 \$ US. Mais le prix n'est pas le seul facteur qui entre en ligne de compte. Le nombre de patients traités a lui aussi augmenté. De plus, comme les traitements actuels sont plus efficaces, que les malades vivent plus longtemps avec un cancer qui, pour un certain nombre d'entre eux, est devenu une maladie chronique, les durées de traitements sont beaucoup plus longues que par le passé. Enfin, on associe de plus en plus plusieurs médicaments. Toutes ces raisons font que les coûts de traitement explosent. Si, en France, l'accès aux médicaments est jusqu'à présent préservé — ce qui n'est pas le cas dans tous les pays —, la question est de savoir jusqu'à quand la pérennité de notre système de santé pourra être assurée.

**Comment expliquer l'envolée du prix des médicaments innovants ?**

Ces dernières années, certaines nouvelles molécules en développement nécessitent des processus de productions complexes et coûteux. Par ailleurs, les industriels mettent souvent en avant les coûts de recherche

et développement des médicaments, avançant que ceux-ci peuvent dépasser le milliard de dollars. Il est vraisemblable que ces coûts soient effectivement très élevés quand on prend en compte toutes les recherches nécessaires pour qu'un médicament arrive sur le marché. J'ai tendance à penser que les industriels intègrent par avance les coûts de la recherche clinique de nouvelles indications, ainsi que les échecs de développement qui sont c'est vrai nombreux. Mais les industriels sont peu diserts sur la question. On n'imagine pas qu'un constructeur automobile qui connaît un échec avec une voiture double le prix du modèle suivant. L'industrie pharmaceutique peut se le permettre, pour deux raisons: les patients ne sont pas les payeurs d'une part, les malades sont dans l'obligation de suivre les prescriptions médicales d'autre part. Enfin, il est évident que l'industrie pharmaceutique cherche à obtenir un retour sur investissement le plus rapide possible. La durée de vie d'un médicament peut être assez limitée dans un contexte de concurrence mondiale. Il peut par exemple être supplanté par un autre qui s'avère plus efficace et/ou mieux toléré.

**Le prix des médicaments innovants est déterminé, en partie, en tenant compte de celui des traitements déjà disponibles. Mais si ces derniers sont déjà très chers, c'est une inflation sans fin. Ce type de comparaison est-il pertinent ?**

Il est vraiment ardu aujourd'hui, notamment en oncologie, de déterminer le bénéfice d'un médicament par rapport à d'autres. Tout d'abord, de quel bénéfice parle-t-on ? S'il s'agit du bénéfice individuel, il est compliqué à déterminer. Tout dépend des critères de comparaison que l'on retient: la survie globale, la survie sans maladie, la réponse tumorale ? Pour chacun de ces critères, à partir de quelle différence avec les traitements antérieurs considère-t-on que le bénéfice est significativement supérieur ? Nous n'avons pas réellement de réponse précise à ces questions à l'heure actuelle. C'est pourquoi certains médicaments anticancéreux sont mis sur le marché alors qu'ils augmentent la survie sans progression de la maladie de trois ou six mois sans modifier la survie globale, tandis que d'autres sont de vraies révolutions thérapeutiques. Il serait nécessaire de mieux définir les critères d'évaluation et de comparaison pour les médicaments en oncologie.

Si l'on retient le bénéfice collectif, il est aussi peu évident à déterminer. Là encore, tout est question des critères retenus. Le Glivec® par exemple a révolutionné la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Auparavant, les malades mouraient. Aujourd'hui, avec un comprimé par jour, ils vivent quasi normalement. Le bénéfice individuel est indéniable. Sur le plan collectif, que doit-on considérer ? Les dépenses de santé liées à ce médicament très cher, qui ne cessent d'augmenter puisque les patients doivent le prendre en continu à vie ? Ou le fait que ces patients peuvent continuer à travailler et à consommer, et donc à participer à l'économie nationale ? Un autre exemple est celui des antiviraux à action directe contre l'hépatite C, dont tout le monde sait qu'ils sont également très chers. Sachant qu'il y a 200 000 personnes atteintes d'une hépatite C chronique, la facture immédiate est énorme. Mais comme plus de 90 % des personnes traitées sont guéries après trois à six mois de traitement, l'impact budgétaire à long terme n'est

pas si important. En d'autres termes, la valeur ajoutée d'un médicament innovant par rapport aux traitements existants est certainement un élément à prendre en compte pour déterminer le prix, mais la détermination de cette valeur ajoutée est loin d'être simple.

**Quelles sont la ou les solutions pour vous ?**

Je crois qu'il faudrait parvenir à une situation équilibrée où les intérêts des différents acteurs soient relativement préservés. Il est évident que sans l'industrie pharmaceutique, il n'y aurait pas ou peu d'innovations thérapeutiques. Par ailleurs, c'est une industrie génératrice d'emplois, directs et indirects. Cependant, les prix actuels entravent l'accès aux médicaments. Beaucoup de malades dans le monde ne peuvent y avoir accès. En France, notre système de santé a permis jusqu'à présent de mettre sur le marché toutes les molécules innovantes en oncologie. Mais jusqu'à quand pourra-t-on maintenir cet accès ? J'ai coutume de dire aux industriels qu'ils devraient baisser de moitié le prix de l'ensemble des médicaments. Ils s'ouvriraient de nouveaux marchés, je pense en particulier à la Russie, au Brésil et la Chine, pour ne citer que ces trois pays, qui compenseraient les pertes sur le marché américain. Mais je sais que c'est un discours sans doute trop simpliste. Par ailleurs, il ne faut pas considérer uniquement les médicaments. Ceux-ci pèsent pour environ 15 % de l'ensemble des dépenses de santé en France. On met beaucoup la pression sur l'industrie pharmaceutique. Mais il y a certainement des efforts à faire aussi sur d'autres types de dépenses. ■

# Prix des médicaments : comment sont-ils fixés ?

**Pour qu'un médicament soit commercialisé, l'intervention de plusieurs institutions publiques est nécessaire. Elles ont chacune une mission bien précise qui permet, au final, de déterminer le prix du médicament et les conditions de sa prise en charge par l'assurance maladie. Décryptage.**

## 1<sup>re</sup> étape : l'AMM

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est le préalable indispensable à la commercialisation d'un médicament. Cette autorisation est délivrée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) sur la base d'un dossier scientifique constitué par le laboratoire pharmaceutique détenteur du médicament. Ce dossier réunit toutes les données recueillies au cours des différentes recherches (précliniques et cliniques) réalisées sur le médicament. Ces données visent à apporter la démonstration du bénéfice du médicament et sa sécurité pour une ou plusieurs indications précises. L'ANSM analyse ces données et délivre ou pas une AMM.

Pour les médicaments innovants, l'examen de la demande d'AMM est effectué dans le cadre d'une procédure communautaire par la Commission européenne, après avis de l'European Medicines Agency (EMA, agence européenne du médicament). La décision prise s'applique alors à l'ensemble des pays de l'Union européenne.

Une fois l'AMM délivrée, le laboratoire peut décider de ne pas demander que son produit

soit inscrit sur la liste des médicaments remboursables. Dans ce cas de figure, il le commercialise directement et en fixe librement le prix.

Si, en revanche, le laboratoire souhaite que le médicament soit remboursé par l'assurance maladie, plusieurs démarches sont nécessaires. Dans un premier temps, le dossier est transmis à la Haute Autorité de Santé (HAS).

## 2<sup>e</sup> étape : le SMR et l'ASMR

Au sein de l'HAS, c'est la Commission de transparence qui prend en charge le dossier. Elle procède à une nouvelle évaluation de l'ensemble des données disponibles afin d'établir deux avis sur le médicament :

- Le service médical rendu (SMR). Il détermine la valeur thérapeutique du médicament et répond à la question de savoir si ce dernier présente suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale dans le cadre de l'assurance maladie. Pour cela, il est tenu compte de la gravité de la pathologie concernée, de l'efficacité observée du médicament, de son profil de tolérance, de sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques disponibles, et de son intérêt pour la santé publique.

Il existe quatre niveaux de SMR : insuffisant, faible, modéré et important. Un SMR insuffisant conduit à refuser le remboursement du médicament. Les autres niveaux de SMR autorisent son inscription à la liste des médicaments remboursables. C'est ensuite l'Union nationale des caisses d'assurance maladie qui fixe le taux du remboursement (15 %, 30 %, 65 % ou 100 %), en fonction du type de pathologie concernée et du niveau de SMR. Ainsi, le SMR sert à déterminer si un médicament est remboursé ou pas, et à quel taux.

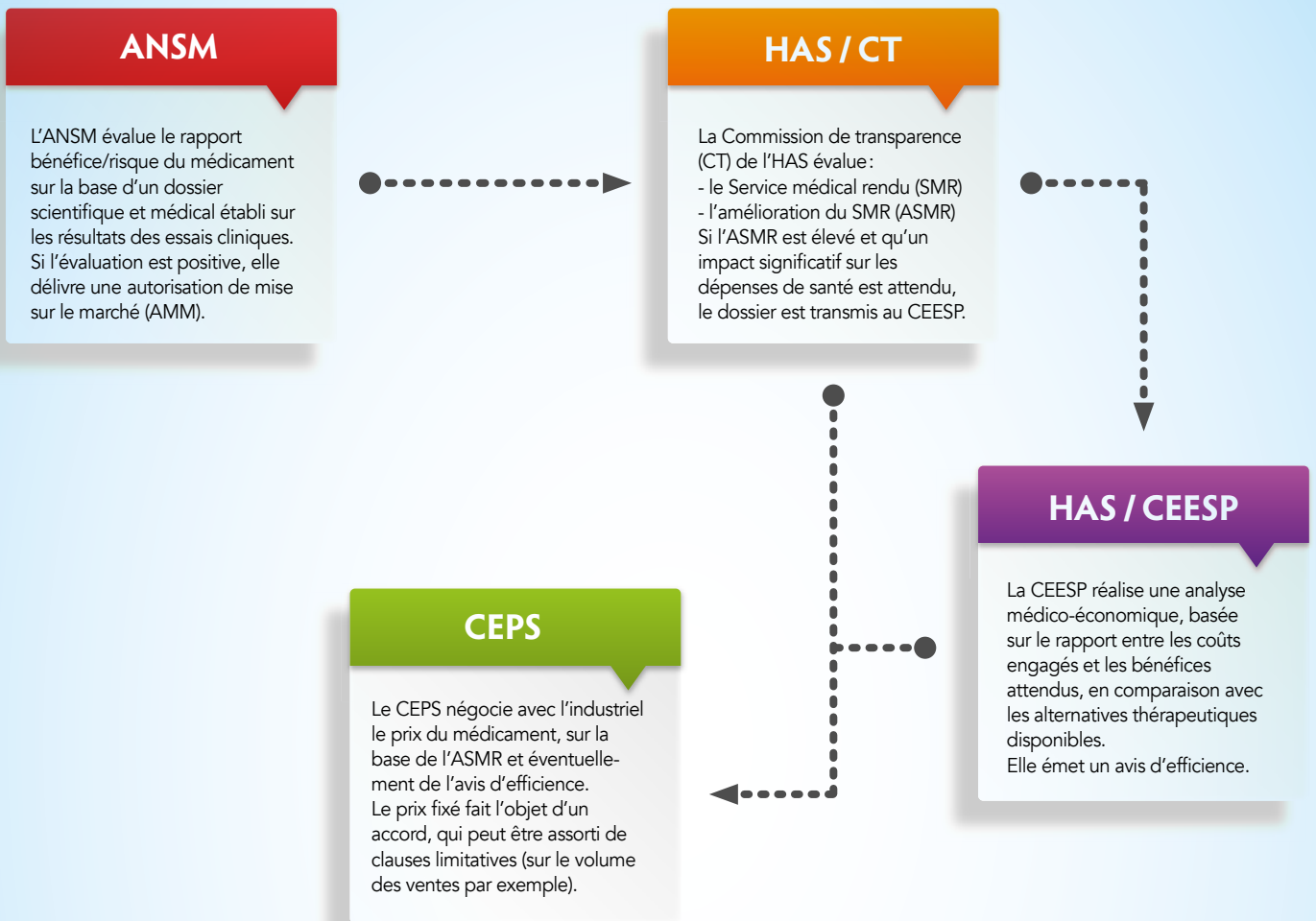
- L'amélioration du service médical rendu (ASMR). Il détermine la « plus-value » apportée par le médicament et répond à la question de savoir si ce dernier apporte ou pas un progrès par rapport aux traitements déjà disponibles, et si oui, quelle est l'ampleur de ce progrès. L'ASMR est définie par la comparaison des données d'efficacité et de tolérance du médicament avec les traitements de référence dans la ou les mêmes indications.

Il existe cinq niveaux d'ASMR, numéroté de I à V. Une ASMR I correspond à un progrès majeur, une ASMR IV à un progrès mineur, les niveaux II et III se situant entre les deux. Une ASMR V qualifie une absence de progrès thérapeutique. Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

## 3<sup>e</sup> étape : l'avis d'efficience

Lorsqu'une ASMR élevée (de niveau I à III) est prévisible et que le médicament est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de santé, une autre commission de l'HAS est sollicitée : la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP). Celle-ci est chargée d'établir un avis d'efficience. Il s'agit de l'analyse comparée du rapport coût/efficacité du médicament et des alternatives thérapeutiques existantes. Elle vise à déterminer le rapport entre

## Les acteurs de l'évaluation des médicaments et de la fixation de leur prix



ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	CT - Commission de la transparence	CEESP - Commission évaluation économique et de santé publique	CEPS - Comité économique des produits de santé
<p>L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle a notamment pour mission de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Sa compétence s'applique aux médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouage.</p>	<p>La Commission de la transparence est autonome vis-à-vis du Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS).</p> <p>En plus de son président, elle est composée de 21 membres titulaires et 7 membres suppléants (médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie). Elle compte deux représentants des patients. Elle a pour mission d'évaluer l'intérêt des médicaments dans la stratégie de prise en charge.</p>	<p>Cette commission est composée de 33 membres (économistes, sociologues, spécialiste de santé publique et d'épidémiologie, médecins, pharmaciens, juristes). Elle compte 2 représentants des patients.</p> <p>La CEESP émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces.</p>	<p>Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie.</p> <p>Il est composé de représentants de différentes Directions publiques et de caisses d'assurance maladie. Il ne comprend pas de représentants des patients.</p> <p>Le CEPS est principalement chargé de fixer le prix des médicaments et le tarif des dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie.</p>

les coûts engagés et les bénéfices attendus pour la santé et la qualité de vie des patients concernées. Une fois établis, les avis de la Commission de transparence et du CEESP sont transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS).

#### 4e étape : le CEPS

Organisme interministériel, le CEPS est chargé de la fixation du prix des médicaments. Il se fonde pour cela sur l'ASMR et, le cas échéant, sur l'avis d'efficacité. Les modalités de fixation du prix d'un médicament sont relativement complexes et dépendent en partie des conditions de son usage, selon qu'il sera délivré dans les pharmacies de ville ou à l'hôpital. En cas de délivrance hospitalière, il est tenu compte du fait qu'il s'agira d'un médicament dit rétrocéderable (c'est-à-dire dispensé par l'hôpital à des patients non hospitalisés) et/ou inscrit sur la « liste en sus » (c'est-à-dire la liste des médicaments dont le financement est assuré par une enveloppe budgétaire spécifique). Dans tous les cas de figure, le prix est déterminé à l'issue d'une négociation entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique détenteur des droits du médicament concerné et fait l'objet d'une convention entre les deux parties. Cette convention peut être assortie de différentes clauses pouvant porter, par exemple, sur le volume de vente annuel, le volume en chiffre d'affaires ou encore le coût de traitement journalier. Ces clauses serviront à déterminer des remises que le laboratoire devra reverser à l'assurance maladie. Si, par exemple, le chiffre d'affaires annuel sur la vente d'un médicament dépasse celui prévu dans la convention, l'excédent est reversé par l'industriel. Du fait de ces remises, le prix réellement payé pour un médicament est généralement inférieur au prix dit facial, c'est-à-dire celui indiqué dans la convention signée par le CEPS et le laboratoire. Malheureusement, le prix réel n'est pas rendu public. Seul le montant global des remises pour l'ensemble des médicaments est connu (il était de 519 millions en 2014 ; à titre de comparaison, le chiffre d'affaires global hors taxes des médicaments en France s'élevait à 27,8 milliards cette même année).

Une autre règle s'applique pour les médicaments dits innovants, c'est-à-dire ceux auxquels une ASMR I à III a été attribuée : la garantie de prix européen. Celle-ci stipule que le prix d'un de ces médicaments ne peut être inférieur au prix le plus bas constaté dans les quatre pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni. Sachant que le prix des médicaments est libre en Allemagne et au Royaume-Uni, les industriels ont tendance à d'abord commercialiser leurs produits dans ces pays à des prix qui servent ensuite de comparateurs pour les négociations en France avec le CEPS. Un décret de fin mars 2017 a toutefois limité cette garantie de prix européen puisque le CEPS doit désormais tenir compte, non pas du prix facial d'un médicament comme c'était le cas jusqu'alors, mais de son prix réel constaté dans les quatre mêmes pays. Comme l'usage des remises est également pratiqué dans ces derniers, il est permis de penser que le CEPS sera désormais en mesure d'obtenir des prix (un peu) moins élevés pour les médicaments innovants.

Les modalités de fixation des prix sont complexes, ce qui contribue à générer un sentiment d'opacité. De plus, les termes des négociations entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques concernant les remises accordées pour chaque médicament ne sont pas rendus publiques. ■ **FRANCK FONTENAY** (journaliste)

### L'évolution des dépenses de médicaments

Contrairement à une idée répandue, le prix des médicaments remboursés n'augmente jamais en France. Une fois qu'un prix a été fixé par le CEPS au terme de sa négociation avec le laboratoire pharmaceutique concerné, ce prix ne peut pas être relevé. Au contraire, le prix des médicaments tend à baisser avec le temps, le CEPS renégociant régulièrement avec les industriels.

Les dépenses de médicaments en France ont été relativement stables ces dernières années <sup>(1)</sup>. Elles ont ainsi baissé, pour ce qui concerne les médicaments délivrés en officines de ville et ceux rétrocédés par les hôpitaux, de -1,3 % en 2012, -1,7 % en 2013 et de -0,5 % en 2015. L'année 2014 avait été marquée par une hausse de 2,7 %, du fait de l'arrivée des antiviraux à action directe contre l'hépatite C. Ces derniers avaient généré une dépense de 1,1 milliard d'euros en 2014. La stabilité des dépenses est liée à deux phénomènes d'effet contraire : d'une part, la baisse des prix des médicaments depuis plusieurs années (-4 % en 2015), d'autre part, la hausse du volume des ventes (+3,6 % en 2015).

Cette stabilité ne concerne toutefois pas les médicaments contre les cancers. Ainsi, les dépenses pour ces médicaments délivrés à l'hôpital ont augmenté de 8,3 % entre 2013 et 2014 <sup>(2)</sup>. Par ailleurs, selon une étude de la Caisse nationale d'assurance maladie, le prix par année de vie gagnée (estimée en rapportant le prix des médicaments à leur bénéfice clinique) augmente de 11 % chaque année depuis 1996 <sup>(3)</sup>.

(1) Les dépenses de santé en 2015, Résultats des comptes de la santé. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Édition 2016.

(2) Le prix des médicaments anticancéreux, Collection États des lieux et des connaissances, INCa, mai 2017.

(3) CNAMTS. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. Juillet 2017.





## PHARMACOVIGILANCE

# Les médicaments sous surveillance

Une fois commercialisés, les médicaments font l'objet d'une surveillance continue. Organisée sous l'égide de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), cette surveillance vise à s'assurer de la sécurité de l'ensemble des personnes malades et à identifier tout effet indésirable non connu jusqu'alors. Le point sur la pharmacovigilance en cinq questions, avec le Dr Patrick Maison, directeur de la surveillance des produits de santé à l'ANSM.

### 1) Pourquoi une surveillance ?

Avant d'être autorisé à sa mise sur le marché, tout médicament doit prouver son efficacité et sa sécurité. Il fait ainsi l'objet d'une évaluation en plusieurs étapes dans le cadre d'essais cliniques. Ces essais sont réalisés avec la participation de nombreux patients, de plusieurs centaines à plusieurs milliers. Ils permettent au final d'établir le rapport bénéfice/risque du médicament, les bénéfices devant être bien entendu supérieurs aux

risques. Cependant, les essais cliniques ne permettent pas forcément d'identifier tous les effets indésirables associés à la prise d'un médicament. En effet, si un effet est rare, survenant par exemple chez un malade sur dix mille, il peut ne pas avoir été observé chez les participants des essais réalisés. Par ailleurs, les patients inclus dans les essais sont sélectionnés selon des critères précis. Une fois sur le marché, le médicament est prescrit à l'ensemble des malades susceptibles d'en bénéficier, malades qui peuvent également souffrir d'autres pathologies, être plus âgés, plus fragiles, etc. Certains effets indésirables observés pendant les essais cliniques peuvent dès lors s'avérer plus fréquents et/ou plus sévères pour certaines populations de personnes malades que dans les essais. Enfin, dans la « vraie vie », une personne peut prendre

d'autres médicaments ou produits (plantes, compléments alimentaires, etc.). Même si les interactions médicamenteuses possibles sont étudiées pendant l'évaluation d'un médicament, il est difficile d'être exhaustif. De fait, des interactions nouvelles peuvent être identifiées pendant la commercialisation du médicament.

Pour toutes ces raisons, il est essentiel de continuer à recueillir des informations sur chacun des médicaments mis sur le marché afin de pouvoir réévaluer si nécessaire leur rapport bénéfice/risque et, le cas échéant, prendre toutes les mesures pour renforcer la sécurité des personnes amenées à les prendre. Cette surveillance constitue ce que l'on appelle la pharmacovigilance. Elle concerne tous les médicaments pendant toute la durée de leur commercialisation, voire au-delà.

## 2) Comment est organisée la pharmacovigilance ?

C'est l'ANSM qui est chargée d'assurer la pharmacovigilance de tous les médicaments à l'échelon national. L'agence centralise toutes les informations qu'elle recueille et en assure l'analyse. C'est elle qui prend, si nécessaire, les décisions relatives à un médicament.

Elle est aidée pour cela par des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Au nombre de 31 et répartis sur l'ensemble du territoire, ceux-ci sont chargés du recueil des déclarations d'effets indésirables. Ils ont également une mission d'information auprès des professionnels de santé et des patients.

## 3) Qu'est-ce qui est surveillé ?

La pharmacovigilance concerne avant toute chose les effets indésirables, c'est-à-dire toute réaction nocive et non voulue liée à un médicament. Elle s'intéresse aux effets indésirables quelles que soient les circonstances de leur survenue : usage conforme ou non aux indications d'un médicament, mésusage, abus, surdosage et exposition professionnelle, ainsi que les erreurs médicamenteuses.

La pharmacovigilance s'applique aux médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais aussi aux préparations magistrales, hospitalières ou officinales, ainsi qu'aux médicaments homéopathiques et aux médicaments délivrés dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

## 4) Quelles sont les sources d'information ?

La pharmacovigilance repose sur la déclaration d'effets indésirables associés à la prise d'un médicament, que la responsabilité de ce dernier soit certaine ou supposée. Ces déclarations émanent de plusieurs acteurs possibles. Leur intervention est soit obligatoire, soit volontaire.

- *Déclarations obligatoires :*

- o Les médecins, les chirurgiens, les dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens. Ils ont l'obligation de signaler sans délai tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament auprès du centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent ;
- o Toute entreprise commercialisant un ou des médicaments a l'obligation de mettre en place un service de pharmacovigilance interne. Ce service doit recueillir et analyser toutes les informations sur les effets indésirables des produits commercialisés. Il doit communiquer immédiatement à l'Agence européenne du médicament (EMA) tout effet indésirable grave rapporté. Il doit également adresser à l'agence des rapports périodiques sur l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies au niveau national et international.

- *Déclarations volontaires :*

- o En dehors des professions mentionnées ayant une obligation de déclaration, les autres professionnels de santé observant un effet indésirable potentiellement lié à un médicament ont la possibilité de le déclarer auprès du centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent ;



## Un nouveau dispositif de déclaration

Les pouvoirs publics ont lancé le 13 mars dernier le site internet [signalement-sante.gov.fr](http://signalement-sante.gov.fr). Ce site permet de déclarer tout effet indésirable lié à la manipulation, la consommation ou l'utilisation d'un produit acheté en pharmacie, dans le commerce ou sur internet. Cela concerne les produits à usage médical, les actes de soins, les produits ou substance ayant un effet psychoactif et les produits de la vie courante (produits d'entretien, de bricolage, cosmétiques, compléments alimentaires, etc.).

[www.signalement-sante.gov.fr](http://www.signalement-sante.gov.fr)



o Depuis le 10 juin 2011, les patients et les associations de patients ont la possibilité de déclarer directement, via internet (voir Recherche Clinique Côté Patient n° 18), un effet indésirable lié à un médicament.

### 5) Que deviennent les déclarations ?

Une fois recueillies, enregistrées et centralisées, les déclarations d'effets indésirables font l'objet d'une évaluation. L'agence procède également à une veille des informations scientifiques sur les médicaments et intègre celles-ci dans ses analyses. Enfin, l'ANSM partage les informations qu'elle recueille avec d'autres agences, en particulier l'agence européenne du médicament (EMA, *European Medicines Agency*). Au terme des analyses, ce que l'on appelle un signal peut ressortir : un effet indésirable plus fréquent ou plus sévère qu'attendu, un nouvel effet indésirable, etc. L'agence peut alors mettre en place une enquête ou une étude pour approfondir les connaissances sur l'effet indésirable concerné avec l'appui d'un CRPV.

Une fois l'ensemble du travail d'évaluation réalisée, plusieurs mesures peuvent être prises en fonction des résultats obtenus. Cela peut être par exemple de nouvelles précautions ou restrictions d'emploi du médicament visé, de nouvelles contre-indications, voire le retrait du marché du médicament. L'ANSM est chargée ensuite d'informer les professionnels de santé et le public de toutes les mesures prises au titre de la sécurité dans l'usage des médicaments. ■ **FRANCK FONTENAY** (journaliste)

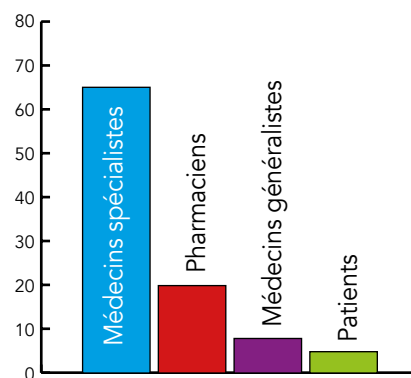
## La pharmacovigilance en chiffres

Le dispositif de surveillance des médicaments et produits à usage humain en France concerne :

- 3000 substances actives.
- 10500 spécialités.
- 14 600 présentations différentes de ces spécialités.

- Plus de 80000 déclarations d'effets indésirables ont été effectuées en 2016.

- Les déclarations ont émané de :
  - o Médecins spécialistes (65 %)
  - o Pharmaciens (20 %)
  - o Médecins généralistes (8 %)
  - o Patients (5 %)



## La surveillance renforcée

Lors de l'octroi de son autorisation de mise sur le marché et à tout moment de sa commercialisation, un médicament peut être soumis à une surveillance renforcée. Cela concerne notamment les médicaments contenant une substance active nouvelle, les médicaments biologiques (vaccins par exemple), et les médicaments pour lesquelles des études complémentaires sont attendues. La surveillance renforcée ne signifie pas que les médicaments concernés entraînent beaucoup d'effets indésirables, mais qu'ils font l'objet d'une attention particulière de la part de l'ANSM et de l'agence européenne du médicament.

Les médicaments sous surveillance renforcée sont symbolisés par un rectangle noir inversé qui figure sur la notice d'information, accompagné de la phrase suivante : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée ».

## « Période d'essai »

### Le remboursement des frais de transport

#### Quand on participe à un essai clinique, les frais de transport sont-ils remboursés ? Si oui, comment ?

Participer à un essai clinique suppose généralement des visites supplémentaires par rapport à une prise en charge ordinaire. Que ce soit pour des consultations, des examens ou la prise d'un traitement, il est alors nécessaire de se rendre plus souvent dans son établissement hospitalier. Ces déplacements supplémentaires engendrent des frais notamment de transport.

► **Que dit la loi ?** Le Code de la santé publique, dans son article L1121-11, indique que « La recherche impliquant la personne humaine ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés ».

► **En pratique, comment cela se passe ?** Il importe tout d'abord de bien lire la note d'information qui est remise aux participants lorsqu'il leur est proposé d'entrer dans un essai. La question du remboursement des frais de transport et les modalités de celui-ci doivent y être précisées. Si ce n'est pas le cas, il faut poser la question à l'équipe en charge de l'essai clinique (médecin investigateur, infirmière de recherche clinique, technicien de recherche clinique...). Souvent, les frais de transport peuvent être remboursés.

Renseignez-vous pour savoir si c'est à vous de faire l'avance des frais et sous quels délais vous serez remboursés ou si c'est une société prestataire (taxi, VSL, ambulance) qui sera remboursée directement. En effet, si l'essai clinique comporte de nombreuses visites rapprochées, les sommes engagées peuvent être très importantes.

Si c'est à vous de faire l'avance des frais, il faut bien penser à conserver tous les justificatifs (billet de transport en commun, note de taxi, facture d'essence, frais de parking par exemple...) et prévoir un délai de remboursement.

Les frais de transport ne sont pas remboursés directement par le promoteur de l'essai. En effet, ce dernier n'a pas le droit d'avoir accès aux données personnelles des participants. Il souscrit un contrat avec une société prestataire qui elle, et elle seule, pourra accéder à ces données confidentielles. C'est cette société qui effectuera les remboursements. ■ **ÉLODIE BÉGUÉ, MARIE LANTA** (Ligue)

## « Idées reçues »

### Je peux être inclus dans un essai clinique sans le savoir ?

La réponse à cette question est claire, nette et précise : c'est tout simplement impossible ! Cela, parce que c'est totalement contraire à la loi.

Celle-ci indique en effet que « préalablement à la réalisation d'une recherche impliquant la personne humaine, une information est délivrée à la personne qui y participe par l'investigateur ou par un médecin qui le représente ». Par conséquent, toute personne qui participe à un essai doit être auparavant informée de la sollicitation qui lui est faite et doit donner son accord (ou sa non-opposition dans le cas des recherches non interventionnelles) avant d'être incluse dans la recherche.

#### Attention aux confusions !

Dans les établissements de soins, différents termes sont fréquemment utilisés par le personnel médical et paramédical et peuvent donner l'impression d'être inclus dans un essai clinique sans le savoir :

- **Protocole de recherche clinique** : on parle bien dans ce cas d'un essai clinique (ou essai thérapeutique).
- **Protocole de traitement** : ce terme désigne un traitement de référence. Par exemple, le protocole RCHOP se rapporte à un traitement, chaque lettre indiquant le nom des médicaments qui le composent. R = Rituximab, C = Cyclophosphamide, H = Hydroxydiamine, O = Oncovin®, P = Prédnisone.
- **Protocole de soins** : il s'agit d'un document rempli par le médecin qui indique :
  - les actes et les prestations nécessaires à la prise en charge (à 100 %) d'une Affection de Longue Durée (ALD) ;
  - les actes et les prestations remboursés aux taux habituels de la Sécurité sociale ;
  - les médecins spécialistes en « accès direct », sans passage par le médecin traitant.

