

Zeitschrift: Revue économique franco-suisse
Band: 67 (1987)
Heft: 3

Artikel: La réglementation française de la mise sur le marché des produits médicamenteux
Autor: Juillet, Y. / Desarmenien, H.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-887142>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 17.11.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

La réglementation française de la mise sur le marché des produits médicamenteux *

par Y. Juillet et H. Desarmenien,
Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, Paris

La mise sur le marché d'un médicament se fait dans un cadre réglementaire précis. Cet encadrement a pour but que la spécialité pharmaceutique réponde à des exigences nécessaires de qualité, d'efficacité et d'innocuité (2,5). Un dossier très complet est établi par le fabricant ; il regroupe l'ensemble des résultats des expertises analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques permettant au ministère de la Santé de délivrer, après avis d'une commission spécialisée, une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.). En application de directives européennes récentes, un certain nombre de dispositions réglementaires ont été modifiées (9). Parfois contraignantes, elles visent à harmoniser le niveau de qualité des produits médicamenteux en Europe (1, 3, 8).

Définitions

Avant d'étudier les mécanismes réglementaires conduisant à la mise sur le marché du médicament, il est nécessaire de donner quelques définitions.

1. Le médicament

L'article L. 511 du Code de la Santé publique donne celle 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 ».

2. La spécialité pharmaceutique

Cette définition est affinée par celle de la spécialité pharmaceutique dans l'article L. 601 : « On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».

* Cette réglementation est évolutive en fonction des directives européennes.

3. L'A.M.M.

Ce même article donne la précision que : « Aucune spécialité ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si elle n'a reçu au préalable une autorisation de mise sur le marché délivrée par le ministre des Affaires sociales (actuellement de la Santé) ».

Ainsi, aucune spécialité pharmaceutique ne peut-elle être mise à la disposition du malade et du corps médical avant d'avoir obtenu cette A.M.M. Les conditions d'octroi de cette A.M.M. sont données dans la suite de l'article L. 601 : « Elle n'est accordée que lorsque le fabricant justifie :

1. qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative ;

2. qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de sa fabrication en série ».

Ainsi l'A.M.M. n'est-elle donnée à la spécialité que si preuve a été faite par le fabricant :

- de l'efficacité du médicament dans les indications revendiquées ;
- de son innocuité aux posologies recommandées ;

- de bonnes méthodes de fabrication, garantes de la constante qualité industrielle du médicament.

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché

Pour obtenir l'A.M.M., le fabricant doit en faire officiellement la demande selon des modalités précises (art. R. 5128). A l'appui de cette demande, doit être fourni un dossier très complet (art. R. 5129 à R. 5133).

Il comprend (art. R. 5129) :

- la description du mode et des conditions de fabrication ;
- la description des techniques de contrôle de matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ;
- le compte rendu des expertises analytiques, pharmacologiques toxicologiques et cliniques ;
- un échantillon du modèle-vente de la spécialité ou une maquette de conditionnement ;
- copie des autorisations de fabrication de la spécialité (en France ou à l'étranger) ;
- copie de la ou des éventuelles A.M.M. obtenues pour cette spécialité dans d'autres pays.

1. Expertise et expert

En dehors des documents purement administratifs ou concernant la fabrication, l'essentiel du dossier est constitué des expertises analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques.

a) Le cadre réglementaire de l'expérimentation des médicaments est fixé par les articles R. 5117 à R. 5127 du Code de la Santé publique.

L'expertise doit permettre de vérifier qu'un produit susceptible d'être mis sur le marché possède les propriétés définies par l'article L. 601.

Les protocoles déterminant les normes et les méthodes applicables à l'expérimentation sont, en principe, fixés par le ministre chargé de la santé.

b) Les experts (art. R. 5119)

L'expertise est confiée par le fabricant à un expert possédant les qualifications techniques et professionnelles.

Les experts doivent, outre les garanties d'honorabilité, réunir la compétence et les moyens de travail permettant de procéder aux essais.

Ils doivent être indépendants financièrement de la commercialisation du médicament pour lequel ils font l'expertise.

c) **Le programme des expertises** est déterminé par le fabricant et l'expert en fonction des règles de l'article R. 5118. Ces protocoles sont parfois inapplicables ; les modifications apportées doivent être communiquées à l'administration (art. R. 5124). Celle-ci peut, dans un délai de 1 mois, faire opposition à l'exécution du programme.

Avant la réalisation de l'essai, les experts doivent être mis au courant par le fabricant de tous les renseignements disponibles concernant le médicament soumis à l'expertise, être en possession, pour les experts cliniciens, des rapports établis par les experts analystes, pharmacologues et toxicologues, faire pratiquer d'autres essais préalables s'ils les jugent nécessaires (art. R. 5122).

2. L'expertise analytique (art. R. 5130)

L'expertise analytique a pour but de vérifier la validité des techniques de contrôle utilisées par le fabricant :

- contrôle des matières premières ;
- contrôle du produit fini ;
- contrôle en cours de fabrication.

De plus, l'expertise analytique permet de déterminer la durée proposée de conservation du médicament dans des conditions normales de stockage, en se fondant sur les résultats des essais de stabilité.

3. L'expertise toxicologique

Elle évalue la toxicité du médicament chez l'animal :

- toxicité aiguë avec détermination de la dose létale 50 (DL 50), dose unique dont l'administration entraîne le décès de la moitié des animaux ;
- toxicité chronique : administration prolongée (3 à 6 mois) de doses peu élevées de médicaments sur plusieurs espèces animales permettant de préciser les risques à moyen et long terme en fonction des doses utilisées ;
- à titre systématique pour les nouvelles molécules, compte tenu de leur composition chimique ou de leur classe pharmacologique, par d'autres essais de tératogenèse et de mutagenèse.

4. L'expertise pharmacologique

Elle permet d'apprécier l'activité du médicament sur les organes cibles, de déterminer dans une certaine mesure les doses utiles.

Seront également dégagées des notions indispensables concernant la pharmacocinétique, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme.

5. Des dérogations peuvent être accordées dans la constitution du dossier (art. R. 5133)

- Dispense des expertises pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsque la spécialité correspond à une préparation inscrite à la pharmacopée ou au formulaire national.
- Simple documentation bibliographique commentée :
 - pour les spécialités déjà exploitées dont les effets, y compris secondaires, figurent dans la documentation ;
 - pour les spécialités nouvelles renfermant uniquement des principes actifs connus et associés en proportion comparable dans des médicaments déjà expérimentés et exploités.

Dans tous les cas cependant, une expertise analytique et un dossier technique devront être fournis.

6. Déclaration préalable des expertises (art. R. 5126)

L'administration doit être informée de toute mise en route prochaine d'une expertise par une déclaration du fabricant. Si l'administration ne manifeste pas d'opposition dans un délai de 1 mois après l'envoi de la déclaration par le fabricant, l'expertise peut être entreprise.

Doivent être déclarées :

- toutes les expertises cliniques ;
- les expertises analytiques ou pharmacotoxiques dont la méthodologie n'est pas conforme aux protocoles généraux définis par l'administration. La déclaration n'est pas obligatoire lorsque les protocoles sont conformes.

A l'issue de cette déclaration, un numéro d'enregistrement est attribué au produit.

Le double de ces déclarations, en particulier par les expertises cliniques, doit être fourni par le fabricant aux pharmaciens hospitaliers des établissements où a lieu l'expertise.

Les dossiers d'A.M.M. doivent comporter toutes les expertises cliniques. Toute interruption de la procédure doit être motivée et notifiée. En l'absence de cette attestation, un rapport circonstancié doit figurer dans le dossier d'A.M.M.

7. Document de synthèse

Il est systématiquement joint au dossier et dégage, sous une forme synthétique, les éléments essentiels du dossier aux plans galénique, analytique, toxicologique, pharmacologique, pharmacocinétique et clinique.

La commission d'autorisation de mise sur le marché

Par arrêté du 9 septembre 1978, il a été institué que les décisions concernant la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques seraient prises après avis d'une commission constituée à cet effet (art. R. 5140).

1. Composition

Cette commission, constituée de douze membres titulaires et douze suppléants, au sein de laquelle l'industrie pharmaceutique est représentée par des experts, outre le Directeur de la pharmacie et du médicament, le Directeur de l'I.N.S.E.R.M., le Directeur du laboratoire national de santé ou leurs représentants, comporte des personnalités choisies en raison de leur compétence scientifique, des représentants de l'Académie de médecine et de pharmacie des Ordres des médecins et des pharmaciens, des médecins généralistes.

2. Rôle

La commission étudie l'ensemble du dossier d'A.M.M., assistée de rapporteurs et d'experts. Les expertises analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques sont successivement étudiées. Les délibérations sont secrètes, les membres, les experts et les rapporteurs de la commission y sont tenus.

Les conclusions de cette commission d'A.M.M. sont particulièrement circonstanciées. La qualité et le sérieux de ses travaux assurent aux médicaments qui obtiendront l'A.M.M. une qualité à la hauteur des plus sévères exigences internationales (4).

Exigences et décisions de l'administration

1. Avant le passage devant la commission d'A.M.M. outre la vérification très précise du dossier au plan administratif, en particulier des déclarations d'expertise, l'administration (art. R. 5134) peut :

- procéder à des enquêtes concernant la fabrication du médicament ;
- consulter les experts choisis par le fabricant ou recueillir l'avis d'autres qu'elle désignera ;
- exiger du fabricant des compléments d'expertise aux plans analytique, toxicologique, pharmacologique et/ou clinique.

2. Après l'avis de la commission, l'administration a trois possibilités, outre le sursis à statuer, lié à l'impossibilité pratique de donner un avis circonstancié notifié au demandeur de l'A.M.M.

a) **Octroi de l'autorisation** de mise sur le marché lorsque le dossier est jugé

conforme et que la spécialité pharmaceutique a apporté la preuve de son efficacité et de son innocuité (art. 5135).

L'A.M.M. est donnée pour une durée de cinq ans ; un numéro national lui est attribué ; elle est ensuite renouvelable par périodes quinquennales. La liste des autorisations est publiée au Journal Officiel.

Dans la notification de l'A.M.M. sont précisés la composition, les indications, contre-indications, effets indésirables, précautions d'emploi, posologie et mode d'emploi du médicament.

Les indications notifiées par l'A.M.M. doivent être respectées par le médecin prescripteur qui, s'il ne suit pas ces indications, prend la responsabilité de ses actes.

Le fabricant ou le titulaire de l'A.M.M. n'est pas exonéré par cette décision de sa responsabilité dans la fabrication ou la mise sur le marché du médicament (art. L. 601).

b) Une mesure d'instruction est jugée nécessaire lorsque un ou plusieurs éléments du dossier manquent ou que des éclaircissements paraissent utiles.

c) Le refus de l'A.M.M. Les motivations de ce refus peuvent être diverses (art. R. 5136) :

- Documents et renseignements fournis au dossier insuffisants.
- Intérêt thérapeutique faisant défaut ou insuffisamment justifié.
- Nocivité dans les conditions normales d'emploi.
- Composition qualitative et quantitative non conforme à la déclaration.
- Absence de garantie de la qualité du produit au stade de la fabrication.

3. Les délais (art. R. 5135) : le ministre se prononce dans un délai de 120 jours, exceptionnellement prolongé de 90 jours à compter de la présentation du dossier complet, les demandes de complément de dossier suspendant ce délai.

4. Les recours (art. R. 5140) : la décision de rejet doit mentionner les voies et délais de recours. Le fabricant a d'abord la possibilité d'un recours gracieux soumis à l'avis de la commission qui peut décider de l'entendre afin qu'il puisse exposer ses arguments. Après échec du recours gracieux, les décisions de l'administration peuvent faire l'objet d'un recours contentieux.

Après l'autorisation de mise sur le marché

1. Le renouvellement se fait à la demande du titulaire au moins quatre-

vingt-dix jours avant la date d'expiration de l'A.M.M. Il doit être attesté qu'aucune modification n'est survenue dans les éléments produits lors de la demande initiale (art. R. 5137).

2. Le retrait : l'A.M.M. peut être suspendue (pour un délai qui ne doit pas être supérieur à un an) ou retirée, si les conditions décrites lors de la décision initiale ne sont plus réunies (problème de fabrication, non conformité à la formule lors des contrôles, apparition d'un effet indésirable grave et/ou fréquent) (art. R. 5139).

3. Le changement de titulaire de l'A.M.M. est possible. Il est subordonné à une approbation de l'administration et doit être accompagné d'un dossier (art. 5136). En cas de non-réponse de l'administration, le transfert peut être considéré comme accordé après un délai de deux mois suivant le dépôt de la demande.

4. Des modifications de l'A.M.M. peuvent être demandées. Ce peut être :

- Des modifications techniques :
 - modifications de formule (colorant, aromatisant...);
 - contrôle des matières premières ou du produit terminé ;
 - délai de péremption ;
 - conditionnement ;
 - extension des indications thérapeutiques.
- A ces demandes, doivent être joints un rectificatif du dossier technique et de l'expertise analytique, un complément clinique éventuel.
- Des modifications d'ordre administratif :
 - dénomination de la spécialité ;
 - raison sociale ;
 - lieu de fabrication ou de contrôle.

Elles doivent être déclarées, le dossier comportant, pour le lieu de fabrication, un dossier technique de fabrication et l'expertise analytique.

Autorisation de mise sur le marché et C.E.E.

Les dispositions réglementaires de l'A.M.M. sont en permanence adaptées, en particulier de manière à être en accord avec les directives européennes visant à l'harmonisation des législations relatives aux médicaments, entre les États-Membres de la C.E.E. Ces directives, publiées en 1965 et 1975 constituent la base du texte réglementaire devant être appliquée pour tous les États-Membres pour l'A.M.M. (9). Les premières directives, datées de 1965, ont été d'ailleurs calculées en grande partie sur ce qui existait déjà en France à l'époque.

Le but à atteindre serait une reconnaissance mutuelle des A.M.M. entre les différents États-Membres (10).

Il est actuellement possible (art. R. 5136-1 et R. 5136-2) que des demandes d'A.M.M. puissent être transmises par le Comité des spécialités pharmaceutiques créé par l'article 8 de la directive 75/319.

La spécialité, pour cela, doit avoir obtenu l'A.M.M. dans un premier État-Membre. Les demandes d'A.M.M. doivent concerner au moins deux autres États-Membres. Si des décisions divergentes sont prises par les autres États-Membres, l'avis du Comité des spécialités peut être sollicité sur leurs motifs. A la suite de cet avis, les États-Membres doivent faire connaître la suite donnée à cet avis. Mais actuellement les avis du Comité des spécialités pharmaceutiques ne sont pas contraignants et ne remplacent pas les décisions nationales.

Cette procédure assez complexe est l'une des principales difficultés responsables du nombre jusqu'alors réduit de dossiers déposés.

Il est vraisemblable que des modifications seront bientôt apportées aux directives existantes : en novembre 1980, la Commission de la C.E.E. a proposé « l'introduction de la reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché délivrées par les autorités nationales sur la base de dispositions harmonisées ».

Ce projet a été examiné et admis par le Parlement européen et fait actuellement l'objet de discussions avec les États-Membres.

Conclusion

En accord avec les directives européennes sur l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, la réglementation actuellement en vigueur en France, relativement contraignante, est évolutive. S'il est légitime d'assurer la connaissance la plus parfaite d'une spécialité avant sa mise sur le marché, il n'en est pas moins évident que les exigences administratives nombreuses et complexes conduisent à retarder la mise à disposition des médecins et des malades, des substances médicamenteuses actives et à alourdir le coût de leur étude (7). Une concertation large entre l'administration et l'industrie devrait pouvoir permettre d'éviter l'accentuation de cette tendance. La reconnaissance mutuelle des A.M.M. entre les États-Membres de la C.E.E. permettant d'utiliser les mêmes dossiers pour obtenir une A.M.M. presque simultanée dans plusieurs pays, serait un progrès important.