

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Anne-Sophie GONZALEZ

Présentée et soutenue publiquement le 10 novembre 2011

Le délistage des médicaments,
une voie d'accès au marché d'automédication :
contexte, approche réglementaire et cas pratique.

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie,
Faculté de Pharmacie, Université de Nantes.

Membres du Jury : M. Fabrice CLERFEUILLE, Maître de Conférences en
Sciences de Gestion, IEMN-IAE, Université de Nantes.
Mme Myriam ZERBIB, Pharmacien industriel,
Laboratoires Bayer Santé Familiale.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
REMERCIEMENTS.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
I. DEFINITIONS ET CONTEXTE	7
I.1. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS EN FRANCE.....	7
I.1.1. DEFINITION DU MEDICAMENT	7
I.1.2. CLASSIFICATION SELON LE MODE DE DELIVRANCE	7
I.1.2.1. Médicaments de Prescription Médicale Obligatoire.....	8
I.1.2.2. Médicaments de Prescription Médicale Facultative	10
I.1.3. CLASSIFICATION SELON LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE	11
I.1.4. TABLEAU RECAPITULATIF.....	15
I.2. LES MEDICAMENTS D'AUTOMEDICATION.....	16
I.2.1. DEFINITIONS	17
I.2.1.1. L'automédication.....	17
I.2.1.2. Les médicaments d'automédication.....	18
I.2.2. CRITERES D'ELIGIBILITE AU STATUT DE MEDICAMENT D'AUTOMEDICATION	19
I.2.3. LE MARCHE D'AUTOMEDICATION.....	22
I.2.3.1. En France	22
I.2.3.2. La France parmi ses voisins européens.....	25
I.2.3.3. Les leviers et freins au développement du marché d'automédication	29
I.2.3.3.1. Les leviers de croissance.....	29
I.2.3.3.2. Les freins au développement	31
I.2.4. LES DIFFERENTES VOIES D'ACCES AU MARCHE D'AUTOMEDICATION	32
I.2.4.1. A l'initiative du demandeur	33
I.2.4.1.1. Cas d'une substance active non listée.....	33
I.2.4.1.2. Cas d'une substance active listée.....	34
I.2.4.2. A l'occasion d'un déremboursement décidé par les autorités de santé.....	35
II. LE DELISTAGE, UNE VOIE D'ACCES A L'AUTOMEDICATION	37
II.1. LES ETAPES REGLEMENTAIRES DU DELISTAGE EN FRANCE	37
II.1.1. LES CONDITIONS NECESSAIRES	37
II.1.1.1. Les caractéristiques du médicament de Prescription Médicale Facultative	38
II.1.1.2. L'exonération à la réglementation des substances vénéneuses	43
II.1.2. LES DIFFERENTES POSSIBILITES D'ENREGISTREMENT EN PROCEDURE NATIONALE	45
II.1.2.1. Modification d'une AMM existante	45
II.1.2.2. Nouvelle AMM	47
II.1.3. L'EVALUATION	50
II.1.3.1. Evaluation par le Groupe de Travail des médicaments de Prescription Médicale Facultative.....	53
II.1.3.2. Evaluation par l'Académie Nationale de Pharmacie.....	53
II.1.4. LA PROTECTION DES DONNEES	54
II.2. LES CONSEQUENCES D'UN DELISTAGE	56
II.2.1. LES MODALITES DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.....	57

II.2.2.	LA DENOMINATION	57
II.2.3.	L'ETIQUETAGE ET LA NOTICE	59
II.2.4.	LE PRIX ET LE REMBOURSEMENT.....	60
II.2.5.	LE LIBRE-ACCES	63
II.2.6.	LA PUBLICITE.....	67
II.2.7.	LA FORCE DE VENTE	68
II.2.8.	LA PHARMACOVIGILANCE ET LA SURVEILLANCE DU MARCHÉ	69
II.2.9.	LA CONCURRENCE DES GENERIQUES.....	72
III.	LE DELISTAGE A TRAVERS UN CAS PRATIQUE : MOPRALPRO®	75
III.1.	DEFINITIONS ET CONTEXTE	75
III.1.1.	LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	75
III.1.2.	LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN	77
III.1.3.	LE MARCHÉ DES IPP	78
III.2.	LA PRESENTATION DU PROJET	80
III.3.	LES ROLES DES PRINCIPAUX DEPARTEMENTS IMPLIQUES.....	81
III.3.1.	LES AFFAIRES PHARMACEUTIQUES ET MEDICALES	81
III.3.2.	LE MARKETING.....	84
III.3.3.	LA LOGISTIQUE.....	88
III.4.	LES DIFFERENTES ETAPES REGLEMENTAIRES	89
III.4.1.	LE TRANSFERT DES AMM ACQUISES	89
III.4.2.	LE CHANGEMENT DE DENOMINATION DES AMM ACQUISES	90
III.4.3.	LA STRATEGIE DE DEPOT.....	90
III.4.3.1.	Les objectifs de la réunion de concertation avec l'AFSSAPS	91
III.4.3.2.	Les conclusions de la réunion de concertation avec l'AFSSAPS	91
III.4.4.	LE DEPOT D'UNE NOUVELLE DEMANDE D'AMM.....	94
III.4.4.1.	Le nom de marque.....	94
III.4.4.2.	La constitution du dossier	95
III.4.4.3.	La recevabilité technico-réglementaire du dossier.....	96
III.4.4.4.	L'évaluation du dossier.....	97
III.4.4.4.1.	La première évaluation.....	97
III.4.4.4.2.	La deuxième évaluation	99
III.4.5.	L'EXONERATION DE L'OMEPRAZOLE DE LA LISTE DES SUBSTANCES VENENEUSES.....	100
III.5.	LA MISE EN PLACE D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE.....	101
III.6.	LES ENSEIGNEMENTS TIRES DE CE CAS PRATIQUE.....	103
	CONCLUSION.....	106
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109
	ANNEXES.....	112
	- ANNEXE 1 : Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative, AFSSAPS, Bulletin Officiel N°2005-8 : Annonce N°32.	112
	- ANNEXE 2 : Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF, site internet de l'AFSSAPS	139
	- ANNEXE 3 : Liste des substances actives exonérées des listes des substances vénéneuses (depuis 1990), site internet de l'AFIPA.	142

LISTE DES ABREVIATIONS

AFIPA : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BAT : Bon-A-Tirer
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CA : Chiffre d'Affaires
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
CMDh : Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure – Humans
CRO : Contract Research Organization
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP : Code de la Santé Publique
DARF : Département des Affaires Réglementaires et de la gestion des Procédures d'AMM au sein de l'AFSSAPS
DCI : Dénomination Commune Internationale
DGS : Direction Générale de la Santé
DMP : Dossier Médical Personnel
DP : Dossier Pharmaceutique
EMA : Agence Européenne du Médicament
GP : Grand Public
GT MG : Groupe de Travail « Médicaments Génériques »
GT Pharma : Groupe de Travail « Pharmaceutique »
GT PMF : Groupe de Travail des « médicaments de Prescription Médicale Facultative »
HAS : Haute Autorité de Santé
IMS : Intercontinental Marketing Services
J.O. : Journal Officiel
LEEM : Les Entreprises du Médicament
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
OTC : Over The Counter
OTX : combinaison de deux abréviations « OTC » et « Rx »
PGR : Plan de Gestion des Risques
PLV : Publicité sur le Lieu de Vente
PMF : Prescription Médicale Facultative
PTC : Pharmaco-Toxico-Clinique
PMO : Prescription Médicale Obligatoire
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
Rx : qui impose une prescription médicale obligatoire
SMR : Service Médical Rendu

INTRODUCTION

Le déremboursement d'un certain nombre de spécialités pharmaceutiques, l'incitation au développement des spécialités génériques et enfin la volonté des autorités de santé de développer le marché d'automédication français sont autant de mesures qui visent à mieux maîtriser les dépenses de santé en France. La Sécurité Sociale accuse, en effet, un déficit sans cesse croissant s'élevant, en 2010, à 23,9 milliards d'euros (dont 11,6 milliards d'euros pour la branche maladie).

Dans cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement au marché d'automédication français et notamment au développement de l'innovation au sein de ce marché au moyen de la procédure de délistage.

Cette procédure de délistage, encore désignée sous le terme anglo-saxon « switch », est le passage d'un médicament du statut de prescription médicale obligatoire (ordonnance obligatoire pour la délivrance du médicament en pharmacie) au statut de prescription médicale facultative (délivrance officinale possible sans ordonnance). Elle permet d'offrir aux patients de nouvelles substances actives et/ou de nouvelles indications thérapeutiques directement en pharmacie sans prescription médicale.

Ce processus consiste à adapter une spécialité, initialement disponible uniquement sur prescription, au marché d'automédication. Le laboratoire pharmaceutique doit soumettre sa demande de délistage aux autorités de santé qui l'évaluent selon des critères de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité. Le dossier de délistage soumis doit démontrer que la spécialité est sans risque et adaptée à un usage autonome par le patient.

Après avoir défini la notion d'automédication et présenter le marché d'automédication français, nous décrirons les différentes voies d'accès possibles à ce marché. La procédure de délistage est l'une de ces voies d'accès.

Dans un second temps, nous développerons plus particulièrement ce qu'est la procédure de délistage et nous détaillerons les exigences réglementaires en vigueur en France auxquelles les laboratoires pharmaceutiques doivent répondre. En effet, toutes les substances actives et spécialités ne sont pas éligibles à un délistage. Nous verrons quels critères s'appliquent. Nous exposerons également les impacts qu'un tel changement de statut peut avoir sur la spécialité en elle-même, sur la pratique du pharmacien et sur le laboratoire pharmaceutique en termes de stratégie de communication.

Enfin, nous illustrerons cette thèse au moyen d'un cas concret de délistage réalisé au sein des Laboratoires Bayer Santé Familiale : la mise sur le marché en juin 2010 de Mopralpro[®] (inhibiteur de la pompe à protons), spécialité d'automédication issue du délistage de l'oméprazole (20 mg).

I. DEFINITIONS ET CONTEXTE

Dans un premier temps, il est nécessaire de définir le médicament et sa classification selon son mode de délivrance et selon son remboursement, de manière à distinguer les médicaments de Prescription Médicale Obligatoire (PMO) des médicaments de Prescription Médicale Facultative (PMF).

Cela nous aidera à définir la notion d'automédication et les « médicaments d'automédication », à mieux comprendre le marché dans lequel ces médicaments évoluent et à décrire les différentes voies d'accès au marché d'automédication.

I.1. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS EN FRANCE

Nous allons tout d'abord définir ce qu'est le médicament au sens du Code de la Santé Publique (CSP) avant d'aborder sa classification telle qu'elle se présente en France.

I.1.1. Définition du médicament

En France, le médicament répond à la définition suivante (article L. 5111-1 du CSP) :

« 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 toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Les médicaments peuvent être classés selon leurs modes de délivrance aux patients et selon leurs prises en charge par l'Assurance Maladie.

I.1.2. Classification selon le mode de délivrance

Du fait de leur toxicité potentielle, les médicaments sont classés selon qu'ils nécessitent ou non une prescription médicale pour être délivrés par un pharmacien.

Nous distinguons :

- les médicaments de PMO ;
- et les médicaments de PMF.

I.1.2.1. Médicaments de Prescription Médicale Obligatoire

D'après la directive européenne en vigueur (directive 2004/27/CE, modifiant la directive 2001/83/CE, article 71), les médicaments sont soumis à prescription médicale lorsqu'ils :

- « - sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale, ou
- sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé, ou
- contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables, ou
- sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale. »

En France, la transposition de cette directive se traduit dans le CSP comme nous le présentons ci-après.

Au sein de la classe des médicaments PMO, il existe trois sous-catégories détaillées dans l'article R.5121-36 du CSP :

- « - le médicament soumis à **prescription** du fait de son **inscription sur l'une des listes** définies à l'article L.5132-6 ». Ces listes sont appelées liste I et liste II ;
- « - le médicament soumis à **prescription spéciale** du fait de son classement comme **stupéfiant** ou de l'application des dispositions des articles R.5132-23 ou R.5132-39 ». Ces médicaments sont inscrits sur la liste des stupéfiants ;
- « - le médicament soumis à **prescription restreinte** en application des dispositions de l'article R.5122-77 ». Cette dernière catégorie de médicament comprend le médicament réservé à l'usage hospitalier, le médicament à prescription hospitalière, le médicament à prescription initiale hospitalière, le médicament à prescription réservée à certains

médecins spécialistes, et enfin le médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les médicaments inscrits sur les listes mentionnées ci-dessus (liste I, II et stupéfiants) ainsi que les médicaments à prescription restreinte ont dans leur composition des substances dites « vénéneuses ». Ces **substances vénéneuses** sont définies à l'article L.5132-1 du CSP :

« Sont comprises comme substances vénéneuses :

1° Les substances dangereuses classées selon les catégories définies à l'article L. 5132-2 ;

2° Les substances stupéfiantes ;

3° Les substances psychotropes ;

4° Les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L. 5132-6.

On entend par "substances" les éléments chimiques et leurs composés comme ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, contenant éventuellement tout additif nécessaire à leur mise sur le marché. »

L'article L.5132-2 définit les **substances dangereuses** qui font partie des substances vénéneuses. Elles sont classées de la manière suivante : très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, sensibilisantes, cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

L'article L.5132-6 définit les **listes I et II** :

« Les listes I et II mentionnées au 4° de l'article L. 5132-1 comprennent :

1° Les substances dangereuses mentionnées au 1° de l'article L. 5132-1 qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects ;

2° Les médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé ;

3° Les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale ;

4° (Abrogé)

5° Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects.

La liste I comprend les substances ou préparations, et les médicaments et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé. »

Il existe une législation stricte pour chaque catégorie de substances vénéneuses. Si un médicament contient plusieurs substances vénéneuses classées différemment, il est soumis au régime le plus strict se rapportant au classement de ses substances selon l'ordre décroissant suivant : stupéfiants, liste I, liste II.

Pour résumer, les médicaments PMO, également désignés sous les termes de **médicaments « éthiques » ou « Rx »**, sont des médicaments :

- dont les substances actives sont inscrites sur l'une des listes des substances vénéneuses ;
- délivrables par le pharmacien uniquement sur présentation d'une ordonnance ;
- remboursables ou non.

Ils ne peuvent pas faire l'objet de publicité Grand Public, exceptions faites des vaccins, qui, même listés, sont autorisés à être présentés en publicité Grand Public (article L.5122-6 du CSP), cela pour des raisons de santé publique (prévention de maladies contagieuses et potentiellement très graves).

I.1.2.2. Médicaments de Prescription Médicale Facultative

D'après la directive européenne en vigueur précédemment citée (directive 2004/27/CE, modifiant la directive 2001/83/CE, article 72), les médicaments non soumis à prescription médicale (PMF) sont ceux qui ne répondent pas aux critères énumérés pour les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire, c'est-à-dire qu'ils représentent par défaut toutes les spécialités ne présentant pas les critères d'inscription pour être sur l'une des listes I, II ou des stupéfiants. On les appelle aussi les médicaments « hors liste ».

Les médicaments PMF sont des médicaments dont « *la toxicité est modérée, y compris en cas de surdosage et d'emploi prolongé, et dont l'emploi ne nécessite pas à priori un avis médical* ».

Ces spécialités sont accessibles en pharmacie sans ordonnance, sous le contrôle du pharmacien.

Dans ce groupe de médicaments, il faut distinguer :

- **les médicaments dits « semi-éthiques » ou « OTX »** (« OTX » étant la contraction de médicament « Rx » et médicament « OTC ») : ces médicaments ont la particularité d'être

inscrits sur la liste des **spécialités remboursables**. En effet, ils ouvrent droit au remboursement dès lors qu'ils sont prescrits. Cependant, il est également possible de les obtenir en pharmacie **sans ordonnance**. Ces médicaments sont soumis à la même réglementation de prix et de publicité que les médicaments PMO (prix fixé, publicité Grand Public non autorisée) ;

- et les **médicaments d'automédication « pure » ou médicaments « Over The Counter » (OTC)** désignant les médicaments disponibles **sans ordonnance** en pharmacie et **non remboursables**. Parmi les médicaments PMF, seuls les médicaments OTC peuvent faire l'objet de publicités Grand Public car ils sont non remboursables. Celle-ci est contrôlée, à l'AFSSAPS, par la Commission de contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments.

I.1.3. Classification selon la prise en charge par l'Assurance Maladie

Les médicaments peuvent également être classés selon leurs statuts au regard de leur remboursement.

L'autorité compétente en la matière est la Haute Autorité de Santé (HAS), organisme public d'expertise scientifique et médicale, indépendant de l'Etat, de l'Assurance Maladie et de l'industrie pharmaceutique, dont l'une des missions est d'évaluer **l'utilité médicale des médicaments**. La décision finale de **remboursement** d'une spécialité revient au Ministère de la Santé basée sur l'Avis de la Commission de la Transparence de la HAS.

La Commission de la Transparence est une instance scientifique, siégeant au sein de la HAS, composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables ou lorsqu'il souhaite permettre leur disponibilité à l'hôpital (liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques).

Pour soutenir sa demande, le laboratoire dépose un dossier de transparence qui est examiné par la Commission de la Transparence.

L'accès à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables par l'Assurance Maladie est évalué en fonction de deux critères :

- le **SMR** (Service Médical Rendu) ;
- et l'**ASMR** (Amélioration du Service Médical Rendu).

Le **SMR** est une appréciation qui prend « *en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.* » (article R. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale)

La Commission de la Transparence attribue à chaque médicament un niveau de SMR : « insuffisant », « faible », « modéré », « important » voire « majeur » pour certaines molécules ayant prouvé un effet bénéfique sur la mortalité.

Un médicament dont le SMR est jugé « insuffisant » ne pourra pas être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. Il ne sera donc pas remboursé. Par contre, un médicament dont le SMR est jugé « faible », « modéré », « important » ou « majeur » pourra être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. La Commission de la Transparence attribue alors un taux de remboursement (15%, 30%, 65% ou 100%) en fonction du niveau de SMR attribué. Cette décision est prise en collaboration avec l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

L'**ASMR** apprécie l'Amélioration du Service Médical Rendu par un médicament en le comparant aux différentes méthodes thérapeutiques disponibles, y compris non médicamenteuses (comme les méthodes chirurgicales ou les dispositifs médicaux). Elle est évaluée sur une échelle à 5 points : I : majeur, II : importante, III : modeste, IV : mineure, V : absence d'amélioration. Cette évaluation permet de fixer le prix du médicament.

En effet, une fois rendu, l'avis de la Commission de la Transparence est transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui décide du prix du médicament :

« *La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apporté par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés, ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.* » (article L.162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale)

Le prix des médicaments remboursés est réglementé et fixé, par opposition aux médicaments non remboursés dont le prix est libre, cela afin de limiter le coût de leur prise en charge par l'Assurance Maladie¹.

L'inscription sur la liste des spécialités remboursables n'est pas définitive. Celle-ci peut être modifiée au cours du cycle de vie d'un médicament : lors de son renouvellement d'AMM (tous les 5 ans), lors d'une demande d'extension d'indication, suite à l'apparition de molécules innovantes dans la même classe thérapeutique ou encore lors d'une réévaluation demandée par le gouvernement dans le cadre notamment d'une politique de réduction des coûts de l'Assurance Maladie.

C'est ce qui est arrivé entre 1999 et 2001 où l'ensemble des médicaments remboursables par l'Assurance Maladie a fait l'objet d'une réévaluation de leurs SMR à la demande des Ministres chargés de la Santé. Suite à cette réévaluation, le gouvernement a pris la décision de baisser le taux de prise en charge (de 65% à 35%) des spécialités à SMR insuffisant² et d'opérer des baisses de prix sur les médicaments remboursés. Le CEPS a donc eu pour mission entre 2000 et 2002 de réévaluer le prix des médicaments à SMR insuffisant et d'examiner systématiquement l'opportunité de baisser le prix des médicaments dont le SMR n'était pas contesté. Les baisses négociées du prix des médicaments à SMR insuffisant se sont établies à 7% en moyenne (315 produits concernés). Pour les autres catégories de médicaments, les baisses de prix se sont établies à 6% en moyenne (103 produits concernés). Les baisses de prix concernant les médicaments à SMR insuffisant ont entraîné une économie de 106 millions d'euros pour l'année 2000 et 80 millions d'euros pour l'année 2001³.

Par la suite, Jean-François Mattéi, Ministre de la Santé, a décidé de programmer le déremboursement des médicaments à SMR insuffisant. Une évaluation en quatre phases s'est organisée :

- en septembre 2003, la première phase a entraîné le déremboursement de 60 médicaments n'ayant pas véritablement leurs places dans la stratégie thérapeutique : il s'agissait

¹ Chemtob-Concé M.C (2007), La fixation du prix et les modalités de remboursement des médicaments en France, Bulletin de l'Ordre, N°896.

² Arrêtés de modification du taux de remboursement du 14 septembre 2001 et du 19 décembre 2001.

³ Goulard.F, Avis N°327 sur le projet de loi de financement de la sécurité sociale présenté à l'Assemblée Nationale du 22 octobre 2002, page 11. Disponible sur : www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rapports/r0327-03.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

essentiellement de médicaments anciens, contenant par exemple des antibiotiques par voie locale ;

- en septembre 2005, la deuxième phase a entraîné le déremboursement de 156 médicaments : expectorants, fluidifiants bronchiques, produits de phytothérapie, oligo-éléments et médicaments contre les troubles digestifs. Par contre, pour 62 d'entre eux (veinotoniques), les pouvoirs publics ont créé un taux de prise en charge transitoire à 15% (vignette orange), en préparation de leur déremboursement total ;

- en janvier 2007, contre l'avis de la HAS, le Ministre de la Santé n'a pas déremboursé 89 médicaments dont le SMR avait été évalué insuffisant mais a proposé que le remboursement de certains de ces médicaments passe de 35% à 15%. Cela a concerné par exemple des antidiarrhéiques, des médicaments destinés aux affections de l'oropharynx et des antitussifs ;

- finalement en janvier 2008, les médicaments à vignette orange ont été entièrement déremboursés par l'Assurance Maladie⁴.

Dès le début de l'année 2010, il a de nouveau été annoncé la baisse du taux de remboursement de certains médicaments (de 35% à 15%). Le Journal Officiel (J.O.) du 16 avril 2010 a entériné cette baisse de remboursement pour 150 médicaments. Cela a concerné, par exemple, des médicaments traitant les troubles digestifs (tels que les anti-acides), des décongestionnants nasaux (comme le Derinox[®]), des antiseptiques (comme l'Héxomédine[®]). En 2010, ce taux de remboursement à 15% a finalement été officiellement créé et s'est ajouté aux autres taux de remboursement (35%, 65% et 100%)⁵.

Puis, le 14 janvier 2011, un décret publié au J.O. a annoncé la baisse du taux de prise en charge de 35% à 30% pour toutes les spécialités jusqu'alors remboursées à 35%. Cette décision est effective depuis le 2 mai 2011⁶.

Enfin, une nouvelle vague de déremboursement a été entérinée le 5 octobre dernier⁷. Elle a concerné 80 spécialités dont le SMR a été jugé insuffisant (citons comme exemples Dakin[®],

⁴ HAS, Recommandation de la Haute Autorité de Santé sur le bien fondé de la prise en charge des médicaments soumis à réévaluation (3^e vague) du 18 octobre 2006. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_456143 (consulté le 14 octobre 2011).

⁵ Journal Officiel de la République française du 16 avril 2010.

⁶ Décret N°2011-56 du 14 janvier 2011 relatif à la participation de l'assuré prévue à l'article L.322-2 du Code de la Sécurité Sociale.

solution antiseptique ou Alodont[®], solution pour bain de bouche). Ces spécialités seront radiées de la liste des médicaments remboursables à compter du 1er décembre prochain⁷.

Les taux de prise en charge par l'Assurance Maladie des spécialités remboursables sont désormais les suivants : 15%, 30%, 65% et 100%.

I.1.4. Tableau récapitulatif

Le tableau suivant résume les caractéristiques des médicaments PMF et PMO que nous venons d'aborder. Il permet de réaliser un comparatif entre ces deux catégories de médicaments et de mieux situer chaque catégorie de médicaments l'une par rapport à l'autre.

Tableau n°1 : Dispositions législatives et réglementaires du médicament

PRESCRIPTION MEDICALE	OBLIGATOIRE = Médicament PMO		FACULTATIVE = Médicament PMF	
	Médicament « éthique » ou « Rx »		Médicament « semi-éthique » ou « OTX »	Automédication « pure » ou « OTC »
AMM	OBLIGATOIRE			
DISPENSATION	Pharmacie uniquement			
INSCRIPTION SUR LA LISTE DES SUBSTANCES VENENEUSES	oui	oui	non	Non
INSCRIPTION SUR LA LISTE DES PRODUITS REMBOURSABLES	oui	non	oui	Non

⁷ Arrêté du 30 septembre 2011 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L.62-17 du Code de la Sécurité Sociale, Journal Officiel de la République Française du 5 octobre 2011.

REMBOURSEMENT	oui	non	oui si prescrit	Non
PRIX	imposé	libre	imposé	Libre
POSSIBILITE D'UNE MISE EN LIBRE-ACCES	non	non	non	oui si approbation des autorités de santé
PUBLICITE	Professionnels de santé	Professionnels de santé	Professionnels de santé	Professionnels de santé et Grand Public

Les médicaments d'automédication « pure » ou « OTC » sont présentés de manière plus détaillée au chapitre suivant.

I.2. LES MEDICAMENTS D'AUTOMEDICATION

Avant de définir le médicament d'automédication, nous clarifierons la notion d'automédication qui s'y rapporte. Puis, nous détaillerons les critères d'éligibilité au statut de médicament d'automédication. Nous présenterons ensuite les chiffres du marché d'automédication en France et décrirons les différentes voies d'accès à ce marché d'un point de vue réglementaire. Cela nous permettra de mieux comprendre les aspects réglementaires de la procédure de délistage décrite en partie II d'un point de vue théorique et décrite en partie III d'un point de vue pratique au moyen d'un exemple concret.

I.2.1. Définitions

I.2.1.1. L'automédication

Il n'existe aucune définition de l'automédication dans le CSP puisqu'il ne s'agit pas d'un traitement mais d'un **comportement**, pratiqué par 85 % des Français⁸.

D'une manière générale, l'automédication consiste à se soigner d'une maladie bénigne (telle qu'un rhume ou un mal de gorge) en achetant en officine des médicaments sans ordonnance et sans consultation préalable chez le médecin.

Selon la définition retenue par le Conseil de l'Ordre des Médecins, l'automédication est :
« *l'utilisation, **hors prescription médicale**, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens*⁹. »

L'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable (AFIPA), association professionnelle qui représente les industriels du médicament d'automédication, défend quant à elle une automédication dite « responsable » :

« *Elle consiste pour les individus à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées.* » (définition de l'Organisation Mondiale de la Santé)

Ce terme est d'ailleurs repris par les instances gouvernementales dans leurs communications et par Les Entreprises du Médicament (LEEM), organisation représentative des entreprises pharmaceutiques, en faveur du développement de l'automédication en France. Leurs objectifs consistent à responsabiliser le patient, à lui permettre plus d'autonomie dans l'accès aux traitements lorsque cela est approprié et à limiter la croissance des dépenses de santé prises en charge par l'Assurance Maladie.

⁸ T.Nelson Sofrès, Etude menée sur un échantillon représentatif de 1135 personnes interrogées de 15 ans et plus, tirée du rapport du Dr Pouillard J. (2001), L'automédication, Rapport adopté lors de la session du Conseil National de l'Ordre des Médecins de février 2001.

⁹ Dr Pouillard J. (2001), L'automédication, Rapport adopté lors de la session du Conseil National de l'Ordre des Médecins de février 2001.

I.2.1.2. Les médicaments d'automédication

De la même façon qu'il n'existe pas de définition de l'automédication dans le CSP, il n'existe pas de définition du « médicament d'automédication » dans le CSP (seuls les médicaments listés y sont définis), ni dans le Code de la Sécurité Sociale (qui traite des médicaments remboursables).

De ce fait, la définition du médicament d'automédication est essentiellement négative :

- médicament non listé ;
- et médicament non remboursable.

L'appellation de cette classe médicamenteuse n'est pas unanime. Les termes suivants peuvent également être rencontrés : « médication familiale », « médication officinale », « médicament conseil », etc. Il est également parfois rencontré le terme anglo-saxon « OTC » (Over The Counter) c'est-à-dire disponible devant le comptoir, en accès libre, mais celui-ci n'est pas approprié car il désigne les « *general sale list medicines* » *délivrées sans recours au pharmacien, mode de délivrance qui n'existe pas en France*, mais que l'on peut retrouver dans certains autres pays comme par exemple les Etats-Unis¹⁰.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) utilise, quant à elle, le terme de médicament PMF.

Avant tout, un médicament d'automédication répond à la définition du médicament (article L. 5111-1 du CSP). Il doit obtenir une AMM délivrée par l'AFSSAPS ou l'Agence européenne du Médicament (EMA). Il est évalué selon les mêmes critères de qualité, de sécurité et d'efficacité que tout autre médicament. Comme tout médicament, il suit le circuit de distribution pharmaceutique et fait partie du monopole de dispensation pharmaceutique.

D'un point de vue légal, nous pouvons donc définir les médicaments d'automédication comme des médicaments non inscrits sur les listes du CSP rendant la prescription médicale obligatoire (liste I, liste II et liste des stupéfiants), non remboursables et accessibles par les patients directement en officine.

¹⁰ Baumelou A., Lauraire S., Tachot S., Flachaire M. (2006), Automédication. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 1-0153.

Il n'existe de ce fait qu'une définition par défaut des médicaments d'automédication, celle-ci est mentionnée dans l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS concernant les demandes d'AMM des médicaments PMF¹¹ (Annexe 1) :

- tous les médicaments ne présentant pas de critères d'inscription sur une liste (liste I, II et stupéfiants) ;
- et, ne représentant pas de dangers directs ou indirects liés à la substance active, aux doses thérapeutiques recommandées, et ce, même sans surveillance médicale.

Or, cette définition par défaut ne valorise pas cette catégorie de médicaments ni ne définit sa place stratégique dans l'arsenal thérapeutique. Il est donc nécessaire pour l'AFIPA de définir cette classe qui représente un intérêt pour la santé publique en ce qui concerne les pathologies bénignes. C'est pourquoi l'AFIPA propose dans son livre blanc¹², la définition suivante :

« Le médicament d'automédication :

- est demandé spontanément par le patient-consommateur et/ou conseillé par le pharmacien ;*
- peut être prescrit par un médecin ;*
- est pris en charge financièrement par le patient-consommateur lui-même ;*
- peut faire l'objet de communication auprès du Grand Public.»*

I.2.2. Critères d'éligibilité au statut de médicament d'automédication

Dans son Avis aux fabricants précédemment cité, l'AFSSAPS définit les caractéristiques auxquelles une spécialité d'automédication ou spécialité PMF doit répondre :

- « - un choix de **substances actives adapté**, avec un rapport efficacité/sécurité satisfaisant pour ce type d'utilisation ;*
- des **indications relevant d'une prise en charge par le patient** ;*
- un **conditionnement adapté** à la posologie et à la durée prévue du traitement ;*
- une **information** au patient lui permettant de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre leur mode d'utilisation (la posologie et le mode d'administration doivent pouvoir être expliqués en termes simples), et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin. »*

¹¹ AFSSAPS, Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative, Bulletin Officiel N°2005-8 : Annonce N°32.

¹² AFIPA (2004), Contribution de l'AFIPA à la réflexion sur l'automédication, Livre Blanc de l'AFIPA.

Lors de la demande d'AMM d'une spécialité PMF, l'industriel doit justifier que la spécialité présente toutes ces caractéristiques, permettant ainsi un bon usage de la spécialité hors contexte médical.

Une ambiguïté demeure cependant dans la définition du médicament PMF. En effet, telle que l'expose l'AFSSAPS dans son Avis aux fabricants, l'indication de ces spécialités n'est pas un critère pris en compte dans la définition :

« 1° - certaines spécialités ont des indications adaptées à un usage par le patient seul, avec le conseil éventuel du pharmacien lors de l'achat, c'est-à-dire que la pathologie traitée ne nécessite pas obligatoirement un diagnostic médical initial, ni un suivi médical régulier du traitement ;

2° - pour d'autres spécialités, le statut actuel de PMF est dû au fait que les substances actives qui les composent ont démontré leur sécurité d'utilisation aux doses thérapeutiques recommandées. Ces médicaments ne présentent donc pas, intrinsèquement, de danger direct ou indirect pour la santé. Elles ont cependant des indications pour lesquelles un avis médical serait préférable, au moins lors de la première utilisation, en particulier pour établir un diagnostic, effectuer un bilan, ou déterminer la posologie optimale pour le patient. »

L'AFSSAPS indique qu'il n'est pas nécessaire de rendre pour autant obligatoire la prescription de cette deuxième catégorie de spécialités :

« En effet, après établissement du diagnostic médical, et formation du patient au suivi de son traitement, le statut de PMF peut faciliter la poursuite ou la reprise ultérieure du traitement, sans que les visites chez le médecin soient motivées par la nécessité d'une prescription. »

Cela s'inscrit dans un contexte européen de développement de l'automédication, d'harmonisation des différents statuts de spécialités (PMF / PMO) entre les différents Etats membres et dans un contexte français de limitation des coûts de prise en charge par l'Assurance Maladie.

Afin de clarifier la situation au regard des indications autorisées en PMF, l'AFSSAPS a listé celles-ci en annexes de son Avis aux fabricants :

1°- Liste des indications/pathologies/situations cliniques nécessitant un avis médical (en annexe I de l'Avis aux fabricants) ;

2°- Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF (en annexe II de l'Avis aux fabricants).

Dans le premier cas, les indications correspondent à des situations pour lesquelles le patient peut prendre en charge de manière autonome sa pathologie ou les symptômes qu'il ressent, sans avoir nécessairement besoin de recourir à un diagnostic médical préalable ni à une surveillance médicale durant la prise du traitement.

Dans ce cas, le patient doit être capable :

- « - de **reconnaître les symptômes ou la pathologie** pour lesquels il va se traiter, (reconnaître l'indication) ;
- **d'effectuer un choix parmi les médicaments mis à sa disposition**, (identifier les contre-indications, mises en garde, les situations particulières telles que la grossesse ou les insuffisances fonctionnelles de certains organes) ;
- de **s'administrer lui-même le médicament**, (comprendre la posologie et le mode d'administration) ;
- **d'appréhender par lui-même les limites de la prise en charge de sa pathologie.** »

En aucun cas, le traitement autonome ne doit faire courir le risque :

- « - de **retarder le diagnostic** ;
- de **masquer une pathologie grave sous-jacente** ;
- de **retarder la mise en route ou de compromettre le succès d'un autre traitement s'il est nécessaire.** »

Dans le deuxième cas, il s'agit de situations cliniques figurant actuellement dans l'indication de certaines spécialités PMF, pour lesquelles un avis (et/ou un suivi médical) est fortement recommandé, mais dont le médicament ne présente pas de dangers directs ou indirects pour le patient (cela rendrait alors sa prescription obligatoire selon le CSP).

De manière générale, les indications autorisées en PMF peuvent correspondre :

- à des **affections bénignes ou banales spontanément résolutive**s (exemples : rhume, brûlure d'estomac, etc.) ;
- à la prise en charge de **certaines affections chroniques** : elles nécessitent un diagnostic médical initial, mais leur prise en charge au long cours peut être améliorée ou simplifiée par le statut de PMF des traitements (exemples : rhinite allergique, arthrose du genou, etc.) ;

- à la prise en charge de **certaines situations d'urgence** où la nécessité d'une prescription médicale pourrait être une perte de temps et donc une perte d'efficacité (exemple de la pilule abortive plus communément appelée « pilule du lendemain ») ;
- à certaines **situations où l'accès direct au traitement peut améliorer la couverture sanitaire de la population**, ce qui ne serait pas le cas si une consultation médicale était nécessaire (exemple du sevrage tabagique).

I.2.3. Le marché d'automédication

Ce chapitre est destiné à mieux comprendre le marché d'automédication français et à en décrire les spécificités par rapport aux autres pays européens.

I.2.3.1. En France

Le marché d'automédication est constitué des médicaments PMF (remboursables et non remboursables) n'ayant pas été prescrits.

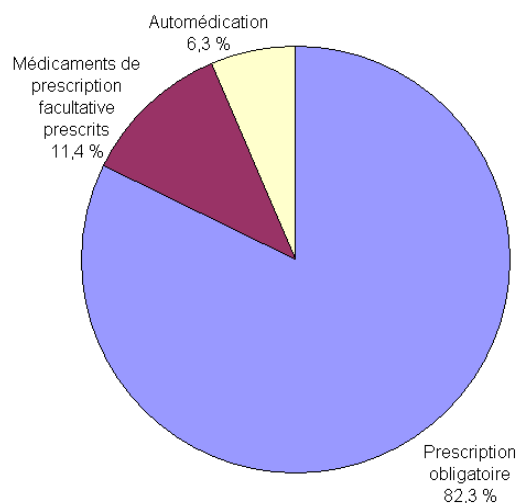
En France, ce marché est peu important. Il représente, en 2010, **6,4% du marché total des médicaments** en valeur (graphique 1) soit 1,9 milliard d'euros au total.

La dynamique de ce marché constatée en 2010 (en valeur) est inverse aux deux années précédentes (- 0,8% en 2010 vs 2009 ; + 0,6% en 2009 vs 2008 ; + 2,7% 2008 vs 2007).

Cette inversion de tendance s'explique principalement par une année 2010 sans pathologie notable (contrairement à l'année 2009 marquée par la grippe) et par un recul de la consommation des ménages dû à la crise économique¹³.

¹³ AFIPA, Présentation IMS Health France du 10 mars 2011, Les chiffres clés de l'automédication en 2010. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (consulté le 15 octobre 2011).

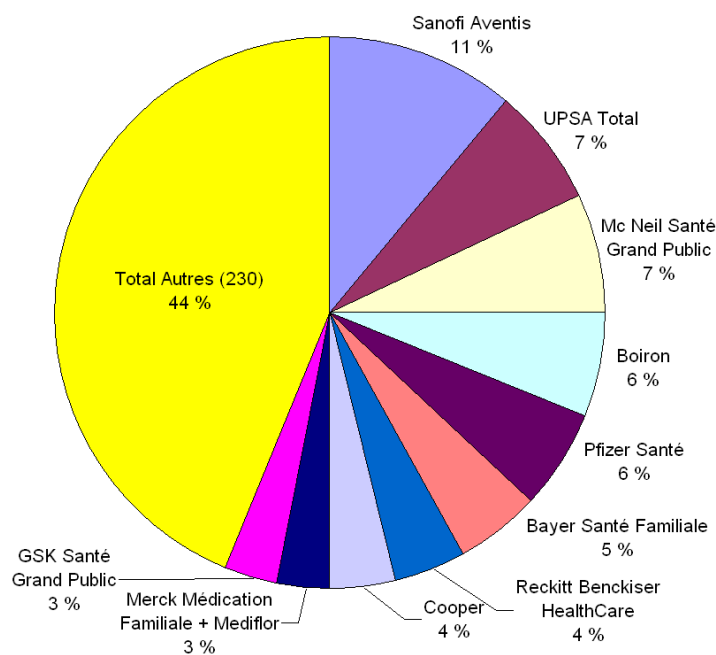
Graphique n°1 : Le marché d'automédication en France en 2010
(en % de chiffre d'affaires (CA), Prix Public Toutes Taxes Comprises (TTC))



Source : AFIPA, d'après Intercontinental Marketing Services (IMS) 2010.

Les 10 premiers laboratoires pharmaceutiques représentent 56,4 % de ce marché, alors que 230 laboratoires se partagent le reste du marché. En tête de liste, figurent Sanofi Aventis, UPSA et Mc Neil Santé Grand Public (graphique 2).

Graphique n°2 : Le Top 10 des laboratoires pharmaceutiques
sur le marché d'automédication en 2010 en France (en % du CA)



Source : AFIPA, d'après IMS 2010.

Les 9 classes thérapeutiques les plus représentées sur le marché d'automédication en 2010 sont listées dans le tableau ci-après. En tête, les médicaments destinés à traiter les voies respiratoires, puis les antalgiques et enfin les voies digestives.

Tableau n°2 : Top 9 des classes thérapeutiques en 2010
sur le marché d'automédication (en % du CA)

Classes thérapeutiques	Parts de marché en CA (%)
1- voies respiratoires (01)	25,3 %
2- antalgiques (02)	19,5 %
3- voies digestives (03)	13,3 %
4- dermatologie (06)	10,0 %
5- circulation (10)	6,8 %
6- vitamines / minéraux / suppl. nutritionnels (04)	4,5 %
7- sédatifs/modificateurs de l'humeur (13)	4,0 %
8- traitements divers (17)	3,9 %
9- ophtalmologie (07)	2,4 %
- total des 29 autres classes thérapeutiques	10,4 %

Source : AFIPA, d'après les données IMS 2010 selon la classification thérapeutique IMS.

Les nouveaux lancements ont un impact important sur la croissance de ce marché. En 2009, 76 nouveaux produits ont été lancés. Ci-dessous, figurent les principaux lancements effectués en 2009. Ils représentent 2,6 % du CA du marché de l'OTC strict soit 41,7 millions d'euros. Cette tendance est proche de celle de 2008 avec 73 produits lancés, représentant 2,8 % du CA.

Tableau n°3 : Top 10 des lancements en 2009 (en CA)

Produits	Dates de lancement	Parts de marché en CA (%)
1- Alli [®] gélules 60 mg (84)	04/2009	46,3 %
2- Alli [®] gélules 60 mg (42)	04/2009	11,9 %

3- Lisopaïne® cp à sucer sans sucre (36)	09/2009	10,3 %
4- Mucomyst® poudre en sachet 200 mg (15)	02/2009	5,8 %
5- Nurofenflash® cp pelliculé 400 mg (12)	09/2009	3,7 %
6- Dulcolax® cp gastro-résistant 5 mg (30)	09/2009	3,6 %
7- Nicorette® inhalateur 10 mg (42)	04/2009	3,1 %
8- Oligosol® cuivre ampoule (28)	04/2009	1,5 %
9- Rhinallergy® cp à sucer (40)	05/2009	1,4 %
10- Advilcaps® capsule molle 400 mg (14)	09/2009	1,3 %

Source : AFIPA, d'après IMS 2009.

L'année 2010 a également été marquée par le passage de nombreuses substances actives du statut PMO au statut PMF grâce à leur exonération de la liste des substances vénéneuses. Le délistage de ces substances, qui sera développé dans notre partie II, est également un facteur de croissance du marché d'automédication. Il a permis la mise sur le marché d'automédication des médicaments cités dans le tableau n°4.

Tableau n°4 : Médicaments passés du statut PMO à PMF en 2010

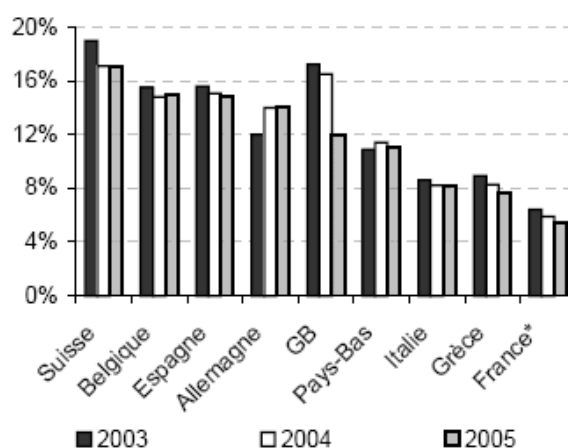
Date de mise sur le marché	Dénomination du médicament
Janvier 2010	Brevoxyl® 4% , crème (peroxyde de benzoyle)
Février 2010	Curanail® 5% , vernis à ongle médicamenteux (amorolfine)
Mai 2010	Pantoloc® Control 20 mg , comprimé gastro-résistant (pantoprazole)
Juin 2010	Mopralpro® 20 mg , comprimé gastro-résistant (oméprazole) Curaspot® 5% , gel (peroxyde de benzoyle)
Septembre 2010	Debricalm® 100 mg , comprimé pelliculé (trimébutine)

Source : AFIPA, d'après IMS 2010.

I.2.3.2. La France parmi ses voisins européens

La France se distingue de ses voisins européens par la faible importance de son marché d'automédication. En effet, parmi 9 pays européens étudiés, la France arrive en dernière position comme l'illustre le graphique 3 ci-dessous.

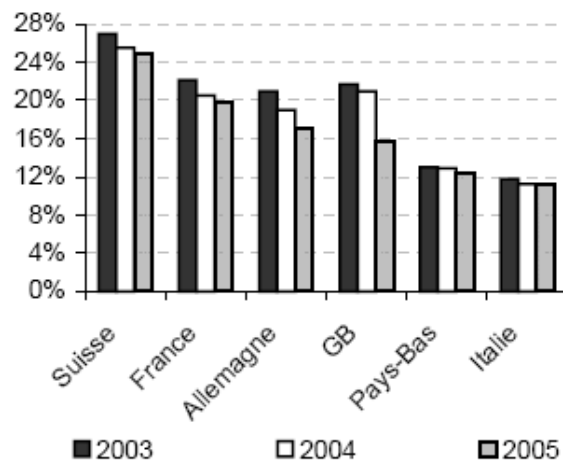
Graphique n°3 : Part de l'automédication dans le marché total (en valeur)



Source : Baumelou A, Coulomb A. (2006), Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités.

L'offre de médicaments PMF en France est pourtant non négligeable : la France étant en 2^e position dans une étude comparant 6 pays européens (Suisse, France, Allemagne, Grande-Bretagne, Pays-Bas et Italie) (graphique 4).

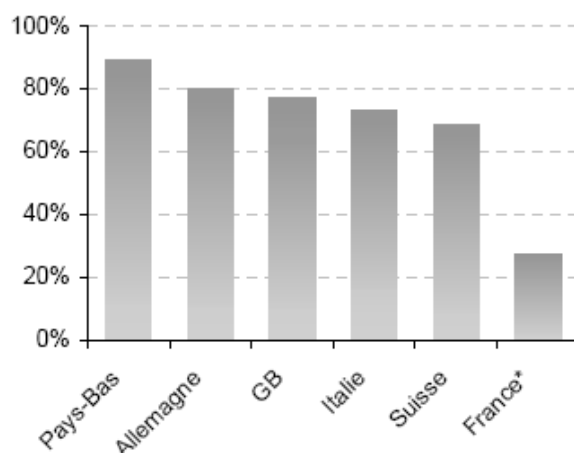
Graphique n°4 : Part des médicaments PMF dans le marché total (en valeur)



Source : Baumelou A, Coulomb A. (2006), Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités.

Parmi les ventes de médicaments PMF, seulement 27% (en valeur) sont réalisées suite à la demande spontanée du patient contre 89 % aux Pays-Bas (graphique 5). Cela explique la faible dynamique du marché d'automédication en France.

Graphique n°5 : Part de l'automédication dans les ventes de médicaments PMF évaluée dans six pays européens (en valeur)



Source : Baumelou A, Coulomb A. (2006), Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités.

Mais pourquoi ce marché est-il si peu développé en France en comparaison aux autres pays européens ? Cela s'explique notamment par des réglementations nationales différentes d'un pays à l'autre. En France, la majorité des médicaments PMF est remboursable (75% en valeur) alors que de nombreux pays assimilent totalement ou largement médicaments PMF et médicaments non remboursables. C'est pourquoi le patient en France consulte de manière plus systématique son médecin pour des pathologies bénignes, celles-ci ouvrant droit au remboursement des médicaments prescrits. Les systèmes de santé jouent donc un rôle important dans le comportement des consommateurs face à l'achat d'un médicament.

Par ailleurs, dans la plupart des pays européens, le réseau de distribution est limité au circuit officinal. Toutefois, aux Pays-Bas et en Suisse, les drogueries sont habilitées à vendre des médicaments PMF alors qu'au Royaume-Uni, ces médicaments peuvent être vendus dans un commerce quelconque. La situation est identique en Allemagne ou en Italie, sous réserve de la présence d'un pharmacien.

Au total, les dépenses de médicaments en France sont parmi les plus élevées au sein des pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE), mais ne concernent que peu les médicaments d'automédication et relativement moins que dans les autres pays d'Europe :

- 27 euros par personne et par an en France ;

- 40 euros par personne et par an au Royaume-Uni et en Italie ;
- 60 euros par personne et par an en Allemagne.

Afin de développer ce marché de l'automédication, plusieurs recommandations ont été suggérées par Mr Coulomb et le Professeur Baumelou en 2006 (dans le rapport commandé par Xavier Bertrand sur les conditions de développement du secteur de l'automédication en France)¹⁴ :

- responsabiliser le patient et le sensibiliser au bon usage des médicaments ;
- informer les patients mais aussi les professionnels de santé sur l'automédication ;
- permettre le libre-accès aux médicaments d'automédication ;
- et, enfin, faciliter le délistage de molécules innovantes dans le but d'adapter le champ des produits accessibles en automédication aux besoins croissants des patients, tout en sécurisant la mise à disposition de ces molécules (en tenant compte des interactions médicamenteuses, des effets indésirables, etc.).

Nous pouvons voir que ces recommandations sont pour la plupart déjà en application : citons notamment la mise en libre-accès des médicaments PMF autorisée en juin 2008 par Roselyne Bachelot alors Ministre de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative¹⁵. Nous pouvons également remarquer la participation active de l'AFSSAPS dans l'explication de cette mesure mais aussi dans la sensibilisation des patients au bon usage des médicaments et à la prise en charge autonome de certaines pathologies bénignes par des brochures explicatives simples traitant de la pathologie, des règles hygiéno-diététiques et des différentes prises en charge médicamenteuses possibles (exemple de brochures sur le mal des transports, la mycose des pieds ou la constipation occasionnelle). Par ailleurs, de plus en plus de médicaments accèdent au marché d'automédication via la procédure de délistage (exemples : Alli[®], Curaspot[®], Debricalm[®] ou Mopralpro[®]). Ces facteurs participent au développement du marché d'automédication en France. Nous détaillerons, plus précisément, dans le chapitre suivant, les facteurs favorisant mais aussi limitant la croissance de ce marché.

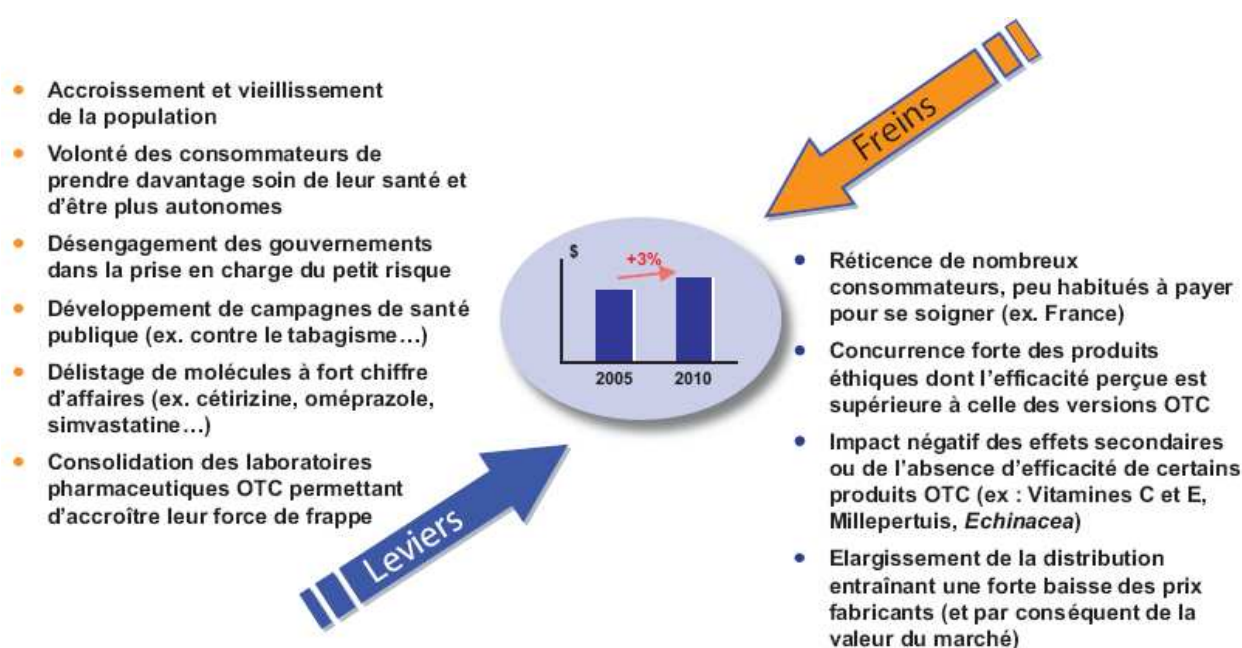
¹⁴ Baumelou A, Coulomb A. (2006). Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités. Disponible sur : lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000030/0000.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

¹⁵ Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie.

I.2.3.3. Les leviers et freins au développement du marché d'automédication

De nombreux facteurs influencent le marché d'automédication. Ces facteurs peuvent être de nature politique, économique ou culturelle. Même s'ils sont dépendants du système de santé de chaque pays, créant leur diversité, nous pouvons tout de même constater des facteurs communs résumés dans la figure ci-dessous.

Figure n°1 : Leviers et freins au développement
du marché mondial de l'automédication entre 2005 et 2010¹⁶



Source : Smart Pharma Consulting, Novembre 2006.

I.2.3.3.1. Les leviers de croissance

Les deux leviers majeurs de croissance du marché d'automédication sont l'accroissement et le vieillissement de la population, notamment sur la consommation d'antalgiques mais aussi de vitamines et de suppléments minéraux. En effet, la dynamique de ce marché est liée au nombre de consommateurs qui veulent prendre soin de leur santé mais aussi à leur volonté de se soigner seul, de manière autonome.

¹⁶ Peny J.M (2006), Quel Attrait pour le marché mondial ?, Dossier Automédication, Pharmaceutiques N°141.

Ce marché tire également profit de l'augmentation des dépenses de santé avec un désengagement croissant des gouvernements dans la prise en charge des pathologies bénignes, ceux-ci étant favorables au développement de l'automédication pour y pallier. Pour développer ce secteur, les gouvernements organisent de plus en plus des campagnes de communication afin de sensibiliser les consommateurs au bon usage du médicament dans les pathologies bénignes, mais aussi des campagnes de santé publique ayant pour rôle la prévention de pathologies lourdes. Nous pouvons citer comme exemple les substituts nicotiques qui ont ainsi fortement bénéficié des campagnes anti-tabac menées par les autorités françaises en 2003-2004.

Le développement de ce secteur est également favorisé par de nouvelles stratégies d'enregistrement, comme le « switch » ou délistage, correspondant au passage d'une spécialité PMO à une spécialité PMF. Ainsi, de nouvelles molécules ont accès au marché d'automédication, molécules qui jusqu'alors n'étaient délivrables que sur prescription médicale. Cela a été, par exemple, le cas de la cétirizine (Zyrtec[®] et Virlix[®]) qui a été commercialisée en OTC en France en 2004 sous le nom de Réactine[®] par Pfizer ou de l'oméprazole (Mopral[®]) qui a été commercialisé en 2010 sous le nom de Mopralpro[®] par Bayer Santé Familiale.

Ce marché progresse également grâce à des marques de forte notoriété. La dynamique de ces marques est entretenue par des actions régulières de communication auprès du Grand Public, par le lancement de nouvelles présentations (formes pharmaceutiques, arômes supplémentaires, conditionnements innovants tels que le « blister coulissant » (figure n°2)) et par l'utilisation de marques « ombrelles ». Citons comme exemple de marque ombrelle, la marque « Doliprane[®] » (médicament remboursé pour lequel la publicité Grand Public n'est pas autorisée). Les laboratoires Sanofi Aventis ont su profiter de la notoriété de cette marque pour lancer une gamme de médicaments PMF tels que : DolipraneLib[®], DolipraneOro[®], Dolirhume[®] et Doliallergie[®]. Cette extension de gamme n'étant pas remboursée, la publicité Grand Public est donc autorisée ce qui favorise son développement en automédication.

Figure n°2 : Exemple d'un nouveau conditionnement observé sur le marché de l'automédication, le « blister coulissant » (DolipraneLib[®])



Du côté des laboratoires pharmaceutiques fabriquant des médicaments OTC, les mouvements de concentration sous forme de rachat de marque ou d'activité complète permettent également aux laboratoires d'accroître leur puissance en augmentant leur capacité d'investissement et en assurant une meilleure implantation géographique, en particulier sur les marchés émergents tels que la Chine ou l'Inde.

Le libre-accès est également une mesure qui vise à développer ce secteur en France. Un décret a été publié au J.O. du 1^{er} juillet 2008. Il autorise la mise à disposition de certains médicaments devant le comptoir des officines, en accès direct, dans un espace spécialement dédié à cet effet. Il s'agit de médicaments pouvant être utilisés sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement du fait de leurs indications thérapeutiques et, qui présentent une posologie, une durée de traitement, un conditionnement et une notice adaptés à un usage autonome par les patients. La liste de ces médicaments est régulièrement mise à jour par l'AFSSAPS, la dernière liste datant de juillet 2011¹⁷.

I.2.3.3.2. Les freins au développement

Malgré de nombreux leviers de croissance identifiés, il demeure certains freins au développement du marché d'automédication.

Un des freins majeurs est le comportement d'achat du consommateur. Il est très difficile de convaincre un consommateur qui préfère attendre que la maladie bénigne passe d'elle-même, qu'un médicament d'automédication pourrait l'aider ; ou de convaincre ceux qui privilégient les produits remboursés, car ils n'ont ainsi pas à supporter le coût d'un médicament d'automédication. Les laboratoires pharmaceutiques, acteurs de ce marché, doivent donc être patients car modifier ces comportements d'achat est très difficile et ne pourra se faire sans le soutien des autorités de santé et l'aide de campagnes actives. Citons comme exemple les campagnes Grand Public récentes initiées par l'AFSSAPS dans le cadre de la mise en place du libre-accès dans les officines : des documents ayant pour but d'apporter une information générale sur la mesure et/ou une information à portée pédagogique sur le traitement de

¹⁷ Site internet de l'AFSSAPS, Médicaments en accès direct. Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0#paragraph_17203](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0#paragraph_17203) (consulté le 9 août 2011).

pathologies bénignes (comme la douleur, le rhume ou l'herpès labial) ont notamment été diffusés.

Un autre frein important concerne la concurrence des produits remboursés qui sont perçus comme plus efficaces que les médicaments d'automédication. Dans le cadre du délistage notamment, c'est souvent le dosage le plus faible qui passe en statut d'automédication alors que les dosages les plus élevés restent listés (statut PMO) et remboursés. Par ailleurs, il n'est pas rare de voir coexister sur le marché des spécialités équivalentes, remboursables et non remboursables, pour une même indication. Cette coexistence de médicaments équivalents (PMO et PMF) est un frein pour le développement du marché d'automédication puisque le patient pourra alors préférer consulter son médecin pour avoir accès à la spécialité remboursée. Citons les cas, notamment, de Mopralpro[®] (spécialité PMF non remboursée dont la substance active a été délistée au dosage de 20 mg par les Laboratoires Bayer Santé Familiale) et Mopral[®] 20 mg (spécialité des Laboratoires AstraZeneca n'ayant pas fait l'objet d'une demande de délistage et donc maintenue en statut PMO et remboursée à 65%). Il faut noter que le délistage d'une substance active s'effectue pour une spécialité précise à la demande d'un laboratoire.

Dans certains cas, c'est l'absence d'efficacité et/ou les effets indésirables discutés autour de certaines substances actives disponibles en automédication (telles que la vitamine C, la vitamine E ou le Millepertuis) qui ont un effet délétère sur le développement du marché.

Enfin, l'élargissement de la distribution permet d'augmenter les volumes d'achat des consommateurs, mais ne permet pas de compenser la baisse des prix induite par la concurrence des marques de distributeurs et des génériques OTC qui en résultent.

I.2.4. Les différentes voies d'accès au marché d'automédication

L'accès au marché d'automédication peut être volontaire, lié à une démarche active du laboratoire qui souhaite enregistrer un nouveau médicament en automédication. Mais, cette démarche peut également être la conséquence d'une décision des autorités de santé, notamment dans le cas du déremboursement d'un médicament ou d'une classe de médicaments. Dans ce dernier cas, le laboratoire doit donc adapter l'information-produit (RCP, notice et étiquetage) pour que celle-ci soit adaptée à un usage en automédication (exemple du libellé de l'indication qui doit être approprié).

I.2.4.1. A l'initiative du demandeur

Différentes possibilités d'enregistrement s'offrent aux demandeurs qui souhaitent enregistrer un médicament en automédication. Elles dépendent des substances actives présentes dans la composition du médicament.

Deux cas existent :

- la substance active n'est pas listée ;
- la substance active est inscrite sur la liste des substances vénéneuses et a donc un statut PMO.

Dans tous les cas, le laboratoire souhaitant enregistrer un médicament PMF doit apporter dans le dossier de demande d'AMM des données garantissant la qualité pharmaceutique du médicament et des données toxico-pharmacologiques et cliniques conformément aux exigences d'enregistrement des spécialités pharmaceutiques.

Par ailleurs, l'industriel doit justifier que la substance active est éligible à un enregistrement en PMF. Le document de référence est l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS concernant les demandes d'AMM des médicaments PMF (Annexe 1).

I.2.4.1.1. Cas d'une substance active non listée

Ce cas de figure représente la situation la plus commune et la plus simple.

Comme pour toute demande d'AMM en PMF, les substances actives du médicament doivent être reconnues comme utilisables en PMF :

- pour une indication ;
- pour un dosage défini ;
- pour une durée définie de traitement ;
- pour une ou plusieurs formes pharmaceutiques définies ;
- pour une posologie définie ;
- avec un résumé des caractéristiques du produit définissant notamment les éventuelles limites d'âge et les populations à risque (sujets âgés, femmes enceintes, etc.), les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi ;
- avec une notice adaptée comportant, à titre d'exemple, des conseils d'éducation sanitaire ;

- avec un conditionnement en rapport avec la posologie et la durée de traitement.

Les substances actives déjà autorisées en PMF sont listées dans l'annexe III de l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS. Nous pouvons donner l'exemple de l'antalgie dont les substances actives suivantes sont mentionnées : paracétamol, ibuprofène, aspirine, kétoprofène.

Cette liste n'est pas exhaustive et le demandeur peut donc la faire évoluer.

La documentation pharmaceutique fournie doit être complète et conforme aux exigences actuelles. Le dossier de demande d'AMM est simplifié car ne requiert pas la soumission de nouvelles données précliniques ou cliniques. Toutefois, le demandeur doit fournir un rapport justifiant l'éligibilité de son médicament au statut PMF, en termes d'efficacité pour l'indication PMF revendiquée et en termes de sécurité pour le patient qui procède à son automédication.

1.2.4.1.2. Cas d'une substance active listée

Dans ce cas, le demandeur qui souhaite le passage d'un médicament initialement PMO (car la substance active est listée) à un médicament PMF doit déposer auprès des autorités de santé une demande de délistage de la substance active pour un dosage, une indication et un conditionnement spécifiques. Le délistage est également désigné par le terme anglo-saxon « switch ».

Cette voie d'accès au statut PMF constitue l'une des principales innovations en automédication, offrant ainsi au patient de nouvelles substances actives pour des indications adaptées à l'automédication.

Depuis 1990, de nombreuses substances actives ont déjà été exonérées de la liste des substances vénéneuses en France¹⁸. Un tableau reprenant la liste de ces substances figure en annexe 3.

¹⁸ AFIPA, substances actives exonérées des listes des substances vénéneuses (depuis 1990). Disponible sur : www.afipa.org/ (consulté le 16 juin 2011).

Dans le cadre d'une demande de délistage, l'industriel doit respecter certaines étapes réglementaires. Celles-ci sont détaillées dans notre Partie II.

I.2.4.2. A l'occasion d'un déremboursement décidé par les autorités de santé

Dans certains cas, la mise sur le marché de médicaments d'automédication « pure » (non listés et non remboursés) est issue d'un déremboursement suite à la réévaluation du SMR du médicament.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, certains médicaments ou classes de médicaments, suite à la réévaluation de leur SMR par la HAS, peuvent obtenir un SMR « insuffisant » (SMRi). Dans ce cas, ils sont déremboursés.

Ces médicaments déremboursés sont alors éligibles au marché de l'automédication « pure » s'ils répondent aux caractéristiques des médicaments PMF (détaillées au chapitre I.2.2) et bien entendu sous réserve que leur principe actif ne soit pas listé. Dans le cas où la substance active entrant dans la composition du médicament déremboursé est listée, le laboratoire doit intégrer un dossier de délistage à sa demande de passage au statut d'automédication. Pour justifier le statut d'automédication, le demandeur doit alors adapter l'information-produit (RCP, notice et étiquetage) aux conditions requises pour les médicaments PMF (une information claire et compréhensible pour le patient).

Les informations transmises aux patients (notice et étiquetage du médicament) doivent permettre le bon usage du médicament en automédication et répondre aux critères détaillés dans l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS (annexe 1) :

« Dans le cadre de la PMF, les informations doivent être présentées de façon à permettre au patient :

- de juger de l'opportunité du traitement ;*
- de comprendre les bonnes modalités d'administration ;*
- de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin.*

Ces informations doivent être lisibles, rédigées dans un langage clair et compréhensibles par le patient. Il est nécessaire, dans cette perspective, d'adapter dans un langage courant certains termes médicaux, et/ou de les expliquer en détaillant les symptômes identifiables par le patient. »

Citons comme exemple Euphytose[®], médicament de phytothérapie composé de 4 plantes (ballote, valériane, passiflore et aubépine) utilisé dans le traitement symptomatique des états anxieux mineurs et en cas de troubles mineurs du sommeil des adultes et des enfants. Ce médicament non listé a été déremboursé en 2006 suite à une réévaluation de son SMR. Le laboratoire titulaire, Bayer Santé Familiale, a dû déposer auprès de l'AFSSAPS les éléments nécessaires pour adapter cette spécialité à une utilisation en automédication (adaptation de l'indication).

Il est important de noter que le terme « SMR insuffisant » a une connotation négative en termes d'efficacité. Le médicament déremboursé véhicule en effet une image de médicament inefficace aussi bien dans l'esprit des patients que des professionnels de santé. Or, les critères d'évaluation du SMR ne sont pas adaptés aux médicaments d'automédication et un médicament déremboursé peut avoir sa place en automédication dans le traitement de maladies bénignes. Des discussions ont actuellement lieu pour éventuellement renommer ce terme. L'AFIPA propose le remplacement du terme « SMR insuffisant » par le terme « Service Médical Non Remboursable » afin que les médicaments d'automédication ne soient pas vus comme des « rebuts » de l'arsenal thérapeutique lors de mesures de déremboursement. Ce terme met plus logiquement l'accent sur l'évaluation de l'impact du médicament pour la Santé Publique dans une indication spécifique, indication d'automédication qui n'est plus éligible à une prise en charge par la collectivité, que sur l'évaluation du médicament lui-même¹⁹.

¹⁹ AFIPA, Projet de réflexion sur le service médical rendu par les médicaments d'automédication du 23/03/2011.

II. LE DELISTAGE, UNE VOIE D'ACCES A L'AUTOMEDICATION

Comme nous venons de le présenter, il existe plusieurs voies d'accès au marché d'automédication. Parmi celles-ci figure la procédure de délistage. Nous détaillerons dans cette partie les différentes étapes réglementaires à respecter pour permettre la réalisation d'une telle procédure. Dans un second temps, nous aborderons les impacts qu'un délistage peut avoir sur le médicament délisté en termes notamment de dénomination, de prix et de publicité.

II.1. LES ETAPES REGLEMENTAIRES DU DELISTAGE EN FRANCE

Avant de procéder à un délistage, certaines conditions doivent au préalable être vérifiées. En effet, toutes les substances actives ne sont pas éligibles à un délistage. Nous verrons donc dans un premier temps quelles sont ces conditions. Par ailleurs, plusieurs stratégies d'enregistrement peuvent être envisageables dans le cadre d'un délistage. Nous expliquerons comment les laboratoires pharmaceutiques orientent leur stratégie d'enregistrement en fonction du contexte réglementaire et du produit à délister. Nous détaillerons ensuite le circuit d'évaluation d'une procédure de délistage au sein des autorités de santé et nous expliquerons enfin ce qu'est la « protection des données » initiée par l'AFSSAPS dans le but de favoriser ce type de procédure.

II.1.1. Les conditions nécessaires

Le laboratoire pharmaceutique souhaitant mettre sur le marché d'automédication un médicament dont la substance active est « listée » doit s'assurer que :

- le médicament proposé répond aux caractéristiques du médicament PMF comme le prévoit l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS (annexe 1) ;
- la substance active est éligible à un délistage, c'est-à-dire à une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses.

II.1.1.1. Les caractéristiques du médicament de Prescription Médicale Facultative

L'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS (annexe 1) est le document de référence pour permettre aux industriels d'identifier les points-clés du dossier de demande d'AMM pour les médicaments PMF et du dossier de demande de délistage d'une substance active.

Le laboratoire pharmaceutique souhaitant procéder à un délistage s'assure grâce à ce document de référence que le médicament concerné répond aux caractéristiques du médicament PMF.

L'industriel peut également se reporter à une ligne directrice européenne, mentionnée dans l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS : «A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use » qui détaille les recommandations européennes dans le cadre de la procédure de délistage²⁰.

Le médicament PMF doit répondre à quatre caractéristiques principales. Celles-ci sont détaillées dans l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS et présentées ci-après :

*1- Un **choix de substances actives adapté**, avec un rapport efficacité/sécurité satisfaisant pour l'utilisation en PMF :*

Les spécialités PMF doivent être composées de substances actives ayant un rapport efficacité/sécurité très favorable pour une utilisation en automédication, c'est-à-dire :

- présentant une large marge thérapeutique (la dose efficace est très inférieure à la dose toxique) ;
- dont la mise sur le marché n'a pas entraîné d'effets indésirables graves ;
- présentant un faible risque de mésusage ;
- dont le conditionnement est adapté à la durée du traitement en automédication.

²⁰ European Commission, A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use (Revision January 2006). Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf (consulté le 19 février 2011).

De manière générale, le dossier d'enregistrement d'un médicament PMF, comme pour tout autre médicament, doit contenir les données de qualité pharmaceutique et les données toxico-pharmacologiques et cliniques.

Le dossier pharmaceutique doit être complet. La documentation toxico-pharmacologique et/ou clinique peut faire appel à de nouvelles études. Cependant, s'il peut être démontré que la substance active a un usage médical bien établi (articles R.5121-29 et R.5121-30 du CSP), le dossier peut être constitué par référence à la littérature scientifique.

L'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS rappelle qu' « *en cas d'association fixe renfermant des composants d'usage médical bien établi, mais non encore associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques relatifs à l'association doivent être fournis* ».

Lorsque la substance active est listée, elle est inscrite sur la liste des substances vénéneuses. Pour permettre son utilisation en PMF, elle doit faire l'objet d'une demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses, communément appelée demande de « délistage ». Cette demande n'est possible que sous certaines conditions, comme exposé au chapitre suivant (II.1.1.2. L'exonération à la réglementation des substances vénéneuses).

2- Des **indications** relevant d'une prise en charge autonome par le patient :

L'indication revendiquée doit être adaptée à l'utilisation par le patient seul. Pour cela, le laboratoire pharmaceutique se réfère à la liste des indications, pathologies et situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF. Cette liste a été mise à jour en juillet 2008 dans le contexte de la mise en place de l'accès direct en officine des médicaments de médication officinale, appelé le « libre-accès » (détaillé au chapitre II.2.5). Cette liste est disponible sur le site internet de l'AFSSAPS :

[http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0#paragraph_17203](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0#paragraph_17203) et jointe en annexe 2.

3- Un **conditionnement adapté** à la posologie et à la durée prévue du traitement :

De manière générale, la quantité maximale remise au public est déterminée par la dose journalière maximale et la durée maximale de traitement définies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Dans le cadre des procédures de délistage, c'est le tableau

d'exonération publié au J.O. (présenté au chapitre II.1.1.2) qui détermine la quantité maximale de substance active que peut contenir une boîte et la durée maximale du traitement. La taille des conditionnements est ainsi adaptée à l'usage en automédication.

4- Une **information au patient** lui permettant de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre le mode d'utilisation du médicament (posologie, mode d'administration...) et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin :

Les informations délivrées au patient par l'étiquetage et la notice du médicament doivent être **lisibles, claires et compréhensibles** pour permettre le bon usage du médicament, pour informer le patient des limites de la prise en charge autonome et l'alerter sur les risques éventuels d'un autodiagnostic afin de **ne pas retarder le diagnostic du médecin, de masquer une pathologie sous-jacente ou de compromettre le succès d'un autre traitement**. Le langage utilisé doit être vulgarisé ; on parle de « langage-patient ».

Les informations figurant sur le conditionnement extérieur doivent permettre au patient d'identifier facilement :

- à qui est destinée la spécialité : adulte, enfant (et dans ce cas les tranches d'âges pour lesquelles le produit est utilisable) ;
- les substances actives entrant dans la composition ;
- l'indication approuvée, libellée en langage compréhensible par le patient.

Le conditionnement extérieur peut également comporter toute autre information qui serait utile au bon usage du médicament (la posologie par exemple). La mention d'une information autre que celles obligatoires sur un plan réglementaire doit faire l'objet d'une approbation préalable de l'AFSSAPS (les pictogrammes par exemple). Par contre, tout élément promotionnel sur le conditionnement extérieur est exclu (par exemple : « action rapide »).

Les informations figurant sur la notice doivent être précises et adaptées pour permettre au patient :

- l'auto-évaluation de la situation pathologique : à cet effet, l'indication mentionnée dans le RCP doit être traduite en langage vulgarisé dans la notice. Les symptômes de la pathologie doivent être expliqués de manière claire. Pour illustrer ce point, nous prenons l'exemple de Mopralpro® en comparant le libellé du RCP et de la notice (tableau n°5) ;

Tableau n°5 : Comparaison de l'indication figurant dans le RCP et dans la notice d'un inhibiteur de la pompe à protons autorisé en automédication, Mopralpro®

	Mopralpro® (oméprazole)
Indications figurant dans le RCP	Traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple pyrosis, régurgitations acides) chez l'adulte.
Indications figurant dans la notice	Ce médicament est indiqué dans le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple brûlures d'estomac, régurgitations acides) chez l'adulte (à partir de 18 ans). Le reflux gastro-oesophagien est la remontée d'acide de l'estomac dans l'œsophage qui peut devenir inflammatoire et douloureux. Cette situation peut provoquer des symptômes tels une sensation de brûlure dans la poitrine remontant jusqu'à la gorge (pyrosis) et un goût aigre dans la bouche (régurgitation acide). Le reflux acide et les brûlures d'estomac peuvent disparaître après un jour de traitement par Mopralpro® 20 mg. Toutefois ce médicament n'est pas destiné à apporter un soulagement immédiat. Il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement pendant 2 ou 3 jours consécutifs pour l'amélioration des symptômes.

- l'auto-évaluation des contre-indications, des mises en garde, des précautions d'emploi ;
- la connaissance des limites de la prise d'un traitement hors avis médical : la notice doit décrire à quel moment une consultation médicale est nécessaire. De plus, la mention d'une durée maximale de traitement sans avis médical est spécifiée. Celle-ci est mentionnée au paragraphe « Posologie » de la notice mais aussi en début de notice dans un encadré spécifique qui rappelle également que le traitement est destiné à un usage autonome, qui renvoie au conseil du pharmacien si nécessaire ou à la consultation du médecin si les symptômes persistent au delà de la durée de traitement préconisée ;
- l'auto-administration correcte du médicament : mode d'administration, posologie et, si nécessaire, l'utilisation correcte du dispositif d'administration inclus dans le conditionnement ;

- la connaissance des effets indésirables potentiels (ceux-ci sont cités par classe organe et fréquence lorsqu'elle est connue). Les termes médicaux doivent être expliqués : par exemple, le terme « hypocalcémie » mentionné dans un RCP se traduit dans la notice par « diminution du taux de calcium dans le sang ». Lorsqu'il s'agit d'effets biologiques, il est recommandé de mentionner la traduction symptomatique de cet effet, si celle-ci peut être reconnue par le patient : par exemple, le terme « risque de thrombopénie » mentionné dans un RCP se traduit dans la notice par « possibilité de saignements s'il existe un risque de thrombopénie » ;
- la connaissance des interactions médicamenteuses : lorsque sont citées des molécules, il doit être précisé dans la notice dans quels cas celles-ci sont utilisées, par exemple « nelfinavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH) ».

Enfin, peuvent également figurer en fin de notice des conseils d'éducation sanitaire qui permettent au patient de situer la place du médicament dans la prise en charge globale de la pathologie et de connaître les règles hygiéno-diététiques à respecter parallèlement à leur traitement le cas échéant. Par exemple, les règles hygiéno-diététiques à respecter en cas de RGO sont mentionnées à la fin de la notice Mopralpro[®] :

« - évitez les repas abondants et riches en graisses ;

- mangez lentement ;

- évitez certains aliments tels que chocolat, menthe, épices, piments, jus d'agrumes, boissons gazeuses, café ;

- variez votre alimentation ;

- normalisez votre poids (en cas de surpoids) et faites de l'exercice ;

- [...] »

Par ailleurs, il est à noter que dans le cadre du bon usage des médicaments d'automédication, l'AFSSAPS met à disposition des brochures simples sur les pathologies pouvant être prises en charge de manière autonome par les patients (constipation occasionnelle, brûlures d'estomac, etc.). Ces brochures apportent au patient une meilleure connaissance de la pathologie en général (les symptômes et les causes). Elles rappellent également les règles hygiéno-diététiques et détaillent les traitements disponibles sous leur Dénomination Commune Internationale (DCI).

Pour résumer, le laboratoire pharmaceutique souhaitant mettre sur le marché d'automédication un médicament via une procédure de délistage doit justifier, dans son

dossier de demande d'AMM, que la spécialité est adaptée à un usage sans prescription médicale, en particulier pour ce qui concerne l'indication, le choix du ou des principes actifs, la posologie, la durée de traitement, le conditionnement et l'information délivrée au patient.

II.1.1.2. L'exonération à la réglementation des substances vénéneuses

Le délistage d'une substance active permet à cette substance active, initialement inscrite sur la liste des substances vénéneuses, de ne plus y figurer sous certaines conditions (dosage maximal par unité de prise, quantité maximale de substance active par boîte, etc.).

Ainsi, le médicament contenant cette substance active et ayant fait l'objet de cette demande de délistage passe du statut de médicament « listé » (ordonnance obligatoire) à un statut « non listé » (sans ordonnance). Les autres médicaments contenant la même substance active ne sont pas impactés car la demande de délistage n'est évaluée par l'AFSSAPS qu'à la demande d'un laboratoire pour un médicament donné. Le délistage n'est acceptable que si les conditions décrites dans le chapitre précédent (II.1.1.1) sont remplies. Toutes les substances actives ne peuvent donc pas être exonérées de la liste des substances vénéneuses. De plus, la substance active doit être sur le marché depuis longtemps (il n'existe pas de temps réglementairement défini par les autorités de santé), son utilisation doit être fortement reconnue en PMO et son rapport bénéfices/risques doit être très favorable pour l'indication d'automédication revendiquée.

Au vu du dossier déposé, l'AFSSAPS évalue si la substance active peut bénéficier d'une exonération pour un dosage spécifique (dosage généralement faible qui ne justifie pas l'application du régime particulier des substances vénéneuses), une voie d'administration spécifique, une dose unitaire par prise déterminée, une quantité maximale de remise au public déterminée et une durée maximale de traitement.

Une fois que la Commission d'AMM de l'AFSSAPS a approuvé l'usage du médicament en PMF et le principe de son délistage, le Directeur Général de l'AFSSAPS envoie le rapport d'évaluation à l'Académie Nationale de Pharmacie qui émet un avis consultatif concernant l'exonération de la substance active.

Si l'avis de l'Académie Nationale de Pharmacie est également favorable, le Directeur Général de l'AFSSAPS prépare un projet d'arrêté d'exonération qu'il envoie à la Direction Générale de la Santé (DGS) en vue de sa publication au J.O. Ce n'est que lorsque l'arrêté d'exonération paraît au J.O. que l'AFSSAPS délivre l'AMM au demandeur pour l'usage du médicament en automédication.

Les arrêtés d'exonérations sont publiés au J.O. sous forme de tableaux. Ces tableaux d'exonérations présentent les conditions pour lesquelles l'exonération de la substance active est autorisée. Les tableaux d'exonérations sont des textes officiels du Ministère de la Santé et sont disponibles sur le site internet Légifrance²¹.

Voici, ci-dessous, l'exemple d'un arrêté d'exonération pour l'ibuprofène (tableau n°6).

Tableau n° 6 : Exemple de l'ibuprofène :

Arrêté du 6 mars 2007 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine

NOM de la substance vénéneuse	FORMES pharmaceutiques ou voies d'administration	NON DIVISÉE en prises concentration maximale % (en masse/volume ou en masse/masse)	DIVISÉE EN PRISES dose limite par unité de prise (en milligrammes)	QUANTITÉ MAXIMALE de substance remise au public (en grammes)	DURÉE MAXIMALE de traitement
Ibuprofène	Voie orale, formes solides.....	-	400 mg	6 g	5 jours
	Voie orale, formes liquides.....	2 g/100 ml	-	4 g	5 jours
	Crème.....	5 %	-	60 g	-

Tous les tableaux d'exonérations de substances actives se présentent de la même manière : nom de la substance vénéneuse concernée, formes pharmaceutiques, dose maximale non divisée en prises, dose maximale divisée en prises, quantité maximale par boîte et durée maximale de traitement à respecter pour un usage en automédication. Il est impératif de respecter ces conditions pour permettre la dispensation en officine, sans ordonnance, de la substance active ainsi exonérée.

²¹ Légifrance, Substances vénéneuses destinées à la médecine humaine et vétérinaire. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichSarde.do?reprise=true&fastReqId=404596226&idSarde=SARDOBJT000007105967&page=1> (consulté le 18 juillet 2011).

Dans ce cas précis, nous voyons que l'ibuprofène (substance active initialement inscrite sur la liste II) est exonérée par exemple pour la voie orale (formes solides) à condition que la dose contenue dans une prise ne dépasse pas 400 mg, que la quantité d'ibuprofène contenue dans une boîte ne dépasse pas 6 g et que la durée maximale de traitement ne dépasse pas 5 jours.

Nous en déduisons qu'une boîte de comprimés d'ibuprofène dosés à 400 mg ne pourra donc pas dépasser 15 comprimés pour une dispensation sans ordonnance et qu'une boîte de comprimés d'ibuprofène dosés à 200 mg ne pourra pas dépasser 30 comprimés.

Il est à noter que dispenser en une seule fois plusieurs conditionnements d'une substance active exonérée constitue un détournement de la réglementation, si la quantité totale de la substance active dépasse celle autorisée dans le tableau d'exonération correspondant.

II.1.2. Les différentes possibilités d'enregistrement en procédure nationale

Le dossier de demande de délistage que le laboratoire dépose à l'AFSSAPS doit justifier de l'intérêt du médicament en automédication et être garant de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Nous allons voir qu'il existe différents types de dossier dans le cadre d'une procédure de délistage :

- la demande de **modification d'une AMM existante** ;
- ou la demande d'une **nouvelle AMM**.

Le choix du type de dossier à déposer dépend de la stratégie de commercialisation décidée par le laboratoire autour du médicament concerné.

II.1.2.1. **Modification d'une AMM existante**

Une modification d'AMM consiste à déposer à l'AFSSAPS un dossier dit de « variation » venant modifier les conditions actuelles de l'AMM d'un médicament déjà octroyée.

Selon l'Avis aux fabricants de l'AFSSAPS (annexe 1), *« il est possible, pour certaines substances actives dont le profil de sécurité est bien connu après une large exposition des patients à des médicaments jusqu'alors soumis à prescription obligatoire, d'envisager la mise à disposition de cette substance sur prescription médicale facultative pour :*

- une forme pharmaceutique à préciser, formulée avec une concentration déterminée de la substance ;
- une dose unitaire par prise déterminée ;
- une quantité maximale de remise au public par conditionnement, déterminée d'après la dose maximale journalière et la durée maximale de traitement mentionnées dans le RCP. »

Le cas qui peut se présenter est celui d'un laboratoire ayant obtenu une AMM pour une molécule « listée » qui ne peut donc être délivrée que sur ordonnance. Le recul d'utilisation de cette molécule et le rapport bénéfices/risques étant favorable, le laboratoire souhaite permettre l'accès au marché d'automédication de cette molécule pour tous les conditionnements approuvés (ou avec suppression des conditionnements qui ne répondraient pas aux critères de l'exonération) et ne souhaite pas maintenir son AMM « listée ». Dans ce cas, la spécialité conserve son numéro d'enregistrement (exemple : NL XXXXX) ainsi que son nom de marque. Pour cela, l'industriel doit déposer une demande de **modification de type II** : demande de délistage avec modification des annexes AMM (RCP, notice et étiquetage) pour un usage en automédication.

Les demandes de modification d'une AMM sont classées de la manière suivante : type IA, type IB et type II. Les modifications de type IA et IB sont des modifications mineures alors que les modifications de type II sont des modifications majeures. En France, dans le cadre d'une procédure nationale, elles sont définies par l'arrêté du 7 mars 2005 portant application de l'article R.5121-41-2 du CSP et relatif aux modifications des AMM. Toutes les modifications de type IA et IB ainsi que les conditions exigées sont listées sous forme de tableaux numérotés. Ces variations (types IA et IB) sont globalement de nature administrative (nous pouvons citer l'exemple d'un changement de dénomination d'une spécialité) ou pharmaceutique (citons l'exemple d'un changement d'une méthode d'analyse d'un excipient, d'une substance active) entraînant ou non une modification des annexes de l'AMM. Les modifications de type II ne sont pas listées. Elles sont donc définies par défaut (ne correspondant ni aux modifications de type IA, ni aux modifications de type IB). Elles sont le plus souvent pharmaceutiques ou cliniques (citons l'exemple d'une extension d'indication). Les modifications de type II doivent être déposées auprès des autorités de santé avec un rapport d'expert justifiant les modifications demandées. Les modifications cliniques entraînent généralement une modification des annexes de l'AMM.

Le délai théorique d'évaluation d'une modification de type II par l'AFSSAPS est de 90 jours en procédure nationale. Ce délai n'est que théorique puisque certaines modifications de type II, comme une extension d'indication, peuvent prendre jusqu'à 1 an d'évaluation, voire plus.

Dans le cas qui nous intéresse, le dossier de demande comprend :

- les pièces administratives ;
- les **données de pharmacovigilance** démontrant un recul suffisant d'utilisation de la spécialité concernée et une balance bénéfices/risques très favorable ;
- un **rapport d'expert préclinique et clinique justifiant le délistage du principe actif et l'utilisation en PMF** du médicament au regard des connaissances scientifiques actuelles et de son utilisation ;
- les **projets de RCP, notice et étiquetage** adaptés à un usage en automédication ;
- les résultats du test de lisibilité de la notice comme nous l'expliquons de manière plus détaillée au chapitre II.2.3 ;
- un tableau mentionnant les **conditions d'exonération revendiquées** tel que présenté dans le tableau n° 6.

II.1.2.2. Nouvelle AMM

Dans le cadre d'un délistage, il n'est parfois pas possible de passer par une demande de modification et la demande d'une nouvelle AMM est obligatoire. L'article R.5121-41-1 du CSP détaille ce cas. Il s'agit du « ***changement du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration, de l'activité, de la biodisponibilité ou de la pharmacocinétique, ou l'ajout d'un dosage, d'une forme pharmaceutique, d'une voie d'administration ou d'une activité supplémentaires.*** »

Le cas peut, par exemple, être le suivant. Si le laboratoire pharmaceutique souhaite conserver les conditionnements qui ne peuvent pas être exonérés (grandes tailles de conditionnement) et ne délister qu'un seul conditionnement (de contenance plus petite) ou demander un nouveau conditionnement qui pourra être de prescription médicale facultative (car fera l'objet d'un nouveau dosage, d'une nouvelle forme pharmaceutique, ou d'une nouvelle voie d'administration) alors il s'agit d'une nouvelle demande d'AMM.

Règlementairement, il n'est pas possible de faire figurer dans une même AMM (sous le même nom de marque) des conditionnements ayant des conditions de prescription et de délivrance différentes. Cela n'est pas accepté par l'AFSSAPS car source possible de confusion.

Dans ce cas, si l'issue de cette procédure est favorable, le laboratoire a deux AMM :

- l'une dite « Rx », dont la substance active est listée pour les conditionnements enregistrés ;
- l'autre dite « OTC », dont la substance active est délistée pour un ou des conditionnements conformes à l'arrêté d'exonération.

Ces deux AMM sont bien distinctes l'une de l'autre car sont enregistrées à l'AFSSAPS sous des numéros d'enregistrement et des noms de marque différents. Chaque conditionnement a un numéro d'identification (« code CIP ») qui lui est propre.

De manière générale, il est assez fréquent que les laboratoires pharmaceutiques souhaitent continuer à commercialiser le médicament de prescription en plus du médicament délisté. Cette stratégie est couramment employée et permet notamment de profiter de la notoriété du médicament PMO. C'est le cas par exemple du lopéramide qui coexiste en France sous le nom d'Imodium® pour le médicament PMO (remboursé à 30%) et Imodiumlingual® ou Imodiumcaps® en PMF (non remboursés). Le tableau d'exonération de cette substance active ci-après (tableau n°7) permet de comprendre les caractéristiques de ces 3 spécialités détaillées au tableau n°8.

Tableau n°7 : Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine de la substance active, lopéramide.

Nom de la substance vénéneuse	Formes pharmaceutiques ou voies d'administration	Non divisée en prises Concentration maximale % (en masse/volume ou en masse/masse)	Divisée en prises Dose limite par unité de prise (en g)	Quantité maximale de substance remise au public (en g)	Durée maximale de traitement
Lopéramide	Voie orale, formes solides	/	0,002	0,024	/

Tableau n°8 : Comparatif des caractéristiques
des spécialités Imodium[®], Imodiumcaps[®] et Imodiumlingual[®]

	Imodium[®] (lopéramide) 	Imodiumcaps[®] (lopéramide) 	Imodiumlingual[®] (lopéramide) 
Dosage en substance active par prise	2 mg	2 mg	2 mg
Forme pharmaceutique	Gélule	Gélule	Lyophilisat oral
Taille de conditionnement maximale enregistrée	20 gélules	12 gélules	12 lyophilisats oraux
Conditionnement commercialisé	Boite de 20	Boite de 12	Boite de 12
Statut au regard de la prescription	PMO	PMF	PMF
Statut au regard du remboursement	Remboursé à 30%	Non remboursé	Non remboursé
Statut au regard de la publicité	Publicité professionnelle uniquement	Publicité professionnelle et Grand Public	Publicité professionnelle et Grand Public

La demande d'une nouvelle AMM dans le cadre d'un délistage en procédure nationale consiste en un dépôt d'un dossier d'AMM simplifié. Le dossier est principalement bibliographique s'agissant d'une substance active bien connue, utilisée depuis longtemps en

PMO, le rapport bénéfices/risques ayant été évalué lors de l'octroi de l'AMM « Rx » et le recul d'utilisation étant important.

Ce dossier comprend :

- **module 1** : les données administratives ;
- **module 2** : les résumés de l'ensemble de la documentation soumise dans les modules 3, 4 et 5 incluant un rapport d'expert préclinique et clinique justifiant l'utilisation en PMF du médicament au regard des connaissances scientifiques actuelles et de son utilisation. Est également joint au module 2 un rapport spécifique qui justifie la demande d'exonération, et ce, notamment grâce aux données de pharmacovigilance dont l'objectif est de démontrer un recul suffisant d'utilisation de la substance active et une balance bénéfices/risques très favorable de la spécialité ;
- **module 3** : la documentation chimique, pharmaceutique et biologique ;
- **module 4** : la documentation non clinique ; celle-ci peut faire référence à la liste des principes actifs dont l'usage est reconnu en PMF, le cas échéant ;
- **module 5** : la documentation clinique ; celle-ci peut faire référence à la liste des principes actifs dont l'usage est reconnu en PMF, le cas échéant. Les modules 4 et 5 peuvent être allégés en s'appuyant sur les modules du médicament « Rx » ;
- les **projets de RCP, notice et étiquetage** adaptés à un usage en automédication ;
- les résultats du test de lisibilité de la notice ;
- un **tableau mentionnant les conditions d'exonération revendiquées** telles que présentées dans le tableau n° 6.

II.1.3. L'évaluation

Comme pour toute demande d'AMM ou demande de modification d'AMM, la demande de délistage est évaluée par l'AFSSAPS. Cependant, quelques spécificités interviennent dans le circuit d'évaluation, celles-ci étant propres aux médicaments PMF.

Le dossier de demande de délistage est évalué au sein de l'AFSSAPS par l'Unité Pharmacotoxico-Clinique (PTC) avant de passer en Groupe de Travail PMF (GT PMF) puis en Commission d'AMM. Plus le dossier est complet et pertinent, plus l'évaluation est rapide et limite les questions éventuelles de l'AFSSAPS qui retarderaient la décision finale.

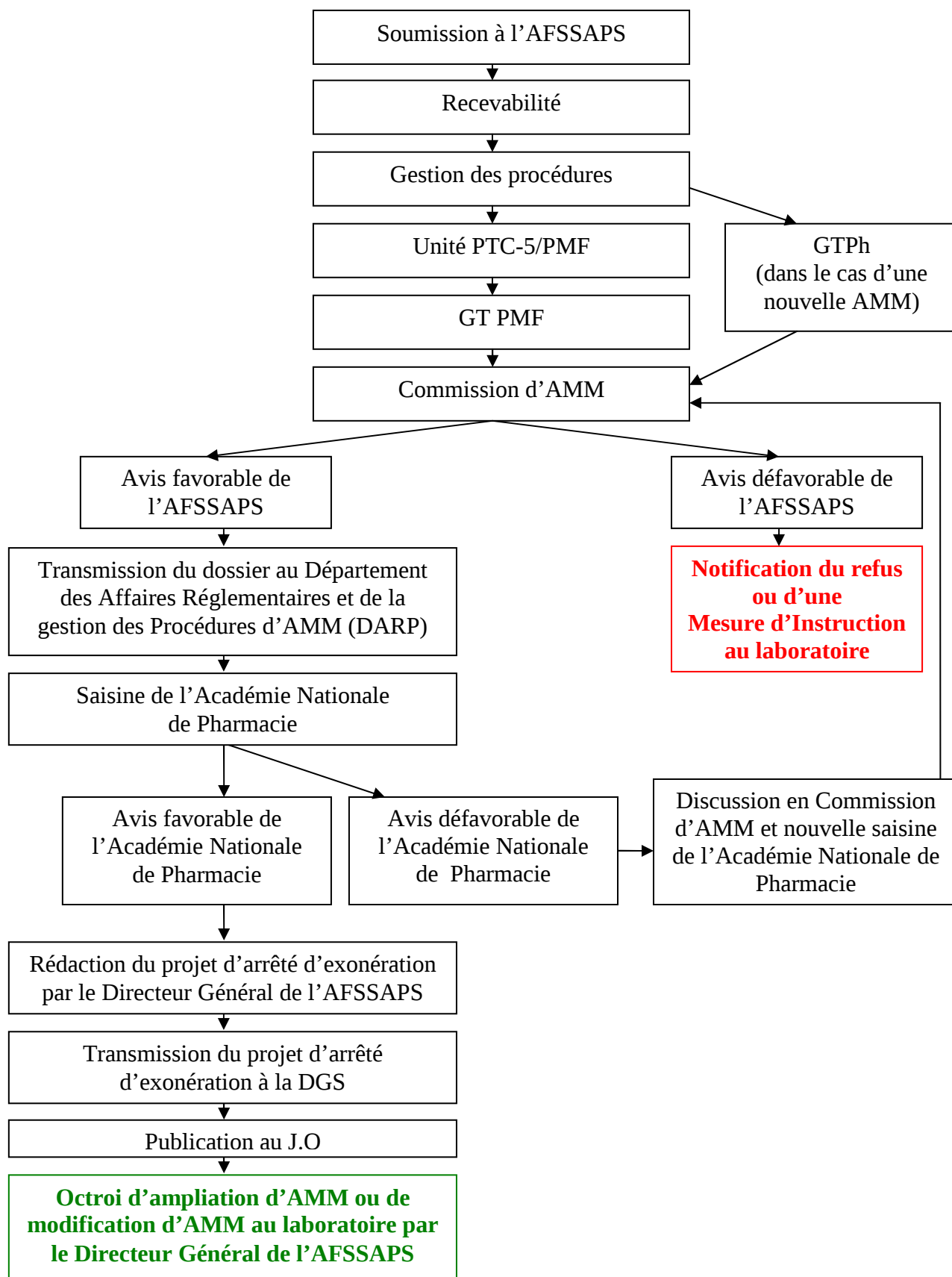
Comme présenté au chapitre II.1.1.2, l'Académie Nationale de Pharmacie émet également un avis concernant la demande de délistage soumise.

En parallèle de l'évaluation de la demande d'exonération, dans le cadre de la demande d'une nouvelle AMM, le dossier passe également en Groupe de Travail Pharmaceutique (GTPh) pour l'évaluation du module 3 (module pharmaceutique). Le GTPh émet un avis sur le contenu pharmaceutique uniquement.

Dans le cadre d'une modification d'AMM de type II, le contenu pharmaceutique n'est pas évalué car il n'est pas demandé lors du dépôt de la demande de délistage. S'agissant d'une AMM déjà octroyée, le module 3 a déjà été évalué lors de l'octroi de l'AMM initiale et des variations pharmaceutiques éventuelles qui ont suivi.

La figure, ci-après, détaille les **étapes du circuit d'évaluation d'une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses**.

Figure n°3 : Circuit d'évaluation d'une demande d'exonération
d'une substance active à la réglementation des substances vénéneuses



II.1.3.1. Evaluation par le Groupe de Travail des médicaments de Prescription Médicale Facultative

L'évaluation du GT PMF consiste à déterminer si le médicament concerné est éligible au statut PMF. Ce groupe de travail est composé de membres nommés pour une durée de 3 ans²².

Le GT PMF évalue la pertinence des demandes en fonction de la substance active concernée, de l'indication revendiquée, du dosage, de la durée du traitement, de la posologie, du nombre d'unités conditionnées et de la sécurité d'emploi du médicament.

Le GT PMF tient compte de la pathologie concernée, de l'aggravation potentielle de la maladie en cas d'automédication prolongée ou réitérée, mais aussi des risques pour la santé publique et de la sécurité d'emploi du médicament grâce aux données de pharmacovigilance fournies. Une adaptation des informations figurant dans les annexes de l'AMM (RCP, notice et étiquetage) est nécessaire et revue par ce même groupe de travail.

Le GT PMF rend son avis à la Commission d'AMM qui décide ou non d'accorder un avis favorable à la demande en fonction de cet avis. La Commission d'AMM peut approuver (notification favorable), refuser (notification de refus) ou demander des informations complémentaires lorsque des questions sont soulevées en Groupe de Travail. Dans ce dernier cas, le laboratoire est soumis à une « mesure d'instruction ». Un courrier officiel notifiant cette mesure d'instruction est envoyé au laboratoire et précise les questions auxquelles le laboratoire doit répondre dans un délai de 1 an en général.

Ce n'est qu'une fois que la Commission d'AMM a rendu un avis favorable que le dossier est évalué par l'Académie Nationale de Pharmacie qui rend également un avis consultatif sur cette demande de délistage à l'AFSSAPS.

II.1.3.2. Evaluation par l'Académie Nationale de Pharmacie

Comme évoqué précédemment, l'Académie Nationale de Pharmacie a un rôle consultatif qui intervient après que la Commission d'AMM ait rendu son avis favorable. Si, l'Académie Nationale de Pharmacie rend un avis défavorable à la demande d'exonération, le dossier passe

²² AFSSAPS, Groupes de travail rattachés à la Commission d'AMM. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Activites/Expertise/Commissions-et-groupes-de-travail/Commission-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche/Groupes-de-travail-rattaches-a-la-commission-d-AMM> (consulté le 12 août 2011).

de nouveau en Commission d'AMM et des échanges ont alors lieu entre l'AFSSAPS et l'Académie. A l'issue d'un nouveau passage en Commission d'AMM, l'Académie émet un nouvel avis. La durée d'évaluation est alors allongée. Dans le cas d'un désaccord, c'est le Directeur Général de l'AFSSAPS qui prend la décision finale.

Si l'exonération est acceptée, un projet d'arrêté d'exonération est transmis par le Directeur Général de l'AFSSAPS à la DGS en vue d'une publication officielle de l'arrêté au J.O. L'octroi de l'AMM ou de la modification d'AMM n'est notifiée au laboratoire qu'après la parution de l'arrêté d'exonération au J.O.

II.1.4. La protection des données

Le délistage constitue l'une des principales innovations en automédication. Toutefois, comme décrit précédemment, l'arrêté d'exonération est adopté pour une substance active et non pour un médicament spécifique. A compter de sa publication au J.O., l'arrêté permet donc à tout laboratoire de demander une modification d'AMM pour un médicament contenant cette même molécule en adaptant son conditionnement à l'arrêté d'exonération publié. Ainsi, le laboratoire qui a initialement déposé la demande de délistage n'a aucunement l'exclusivité de son médicament délisté en automédication. Il peut constater l'arrivée de concurrents quelques mois après la publication de l'arrêté au J.O. ; le temps pour ces laboratoires concurrents de demander aux autorités de santé l'approbation de leurs annexes AMM adaptées à un usage en automédication s'ils passent par une variation d'une AMM existante, ou de demander une nouvelle AMM directement adaptée à un usage en automédication puisque le délistage a déjà été obtenu par le laboratoire princeps. Ses concurrents sont avantagés en termes de délai d'évaluation car ils n'ont pas besoin de demander l'exonération de la substance active de la liste des substances vénéneuses déjà octroyée.

L'article 74bis de la directive 2004/27/CE, transposé en droit français par l'article R.5121-41-5-2 du CSP, permet une protection de 1 an après l'octroi de l'AMM dans le cas où des données d'études significatives ont permis le délistage :

« Lorsqu'une modification de la classification d'un médicament a été autorisée sur la base d'essais précliniques ou cliniques significatifs, l'autorité compétente ne se réfère pas aux résultats de ces essais lors de l'examen d'une demande émanant d'un autre demandeur ou

titulaire d'une autorisation de mise sur le marché en vue de modifier la classification de la même substance pendant une période d'un an après l'autorisation de la première modification. »

Cette disposition s'applique également dans les autres pays européens. La ligne directrice européenne « A guideline on changing the classification of a medicinal product for human use »²³ explique plus précisément dans quels cas cette disposition peut s'appliquer :

- dans le cas de présentation de données supplémentaires, émanant d'essais précliniques ou cliniques significatifs, qui justifieraient :
 - un nouveau dosage/posologie ;
 - une nouvelle voie d'administration ;
 - une nouvelle forme pharmaceutique ;
 - une nouvelle indication ;
 - une nouvelle sous-population cible (enfants, personnes âgées, etc.) ;
- dans le cas où des études supplémentaires du profil de sécurité du médicament sont nécessaires pour justifier le passage en PMF.

En effet, pour une nouvelle indication demandée en PMF, des études cliniques complémentaires sont nécessaires. Les données fournies peuvent alors être considérées comme significatives. Comme autre exemple, nous pouvons citer le cas d'un dosage plus faible demandé : une étude doit alors démontrer l'efficacité du médicament à ce même dosage. Ces données peuvent également être considérées comme significatives.

Pour être considérées « significatives », les données présentées doivent être pertinentes et réellement nécessaires à l'évaluation de la demande de délistage. Lors de la conception des protocoles d'études supplémentaires, il est recommandé de rencontrer en amont les autorités évaluatrices afin d'obtenir leur avis sur ces protocoles (méthodologie mise en place et objectifs de l'étude).

²³ European Commission, A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use (Revision January 2006). Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf (consulté le 19 février 2011).

Cependant, cette disposition est critiquée par l'AFIPA qui considère cette protection comme illusoire²⁴ :

- « la significativité d'une étude est aléatoire et l'AFSSAPS n'a à ce jour fait bénéficier aucun produit de cette disposition. »

En conséquence, l'AFIPA propose que :

- « la significativité des données, qui pourrait être définie par une ligne directrice, soit présumée, l'Etat pouvant la récuser.

- [...] que toute donnée déposée dans le dossier de délistage, notamment **les études d'utilisation en situation réelle, bénéficie de la protection.** »

L'AFIPA propose également que :

- « La durée de la protection des données soit allongée à 3 ans, à l'instar des Etats-Unis et du Japon. En effet, seule une période plus longue permettrait une protection effective, tenant compte de la réalité industrielle et des délais de mise en œuvre. Il reste aussi important pour l'AFIPA que les données soient protégées à compter de la date de commercialisation. »

II.2. LES CONSEQUENCES D'UN DELISTAGE

Un délistage implique des changements concernant la spécialité en elle-même mais aussi concernant la stratégie de communication du laboratoire. Dans ce chapitre, nous détaillons les impacts que peut avoir un délistage.

La principale conséquence du délistage d'une spécialité est bien sûr la modification de son statut au regard de sa prescription et de sa délivrance, mais cela entraîne également d'autres conséquences impactant les laboratoires pharmaceutiques dans leurs stratégies commerciales, les pharmaciens d'officine dans leurs pratiques et les patients dans l'accès à ces traitements d'automédication.

²⁴ AFIPA, Communiqué du 04/11/2010, Promouvoir l'innovation en automédication : créer un environnement favorable au délistage au niveau national et européen.

II.2.1. Les modalités de prescription et de délivrance

Selon l'article R.5132-26 du CSP, les spécialités listées ne peuvent être remises au Grand Public par le pharmacien que sur présentation d'une ordonnance médicale. Le délistage permet d'exonérer de la liste des substances vénéneuses certaines substances actives et donc permet **l'accès des spécialités correspondantes (si elles ont fait l'objet d'une demande de délistage par le laboratoire titulaire) directement en pharmacie sans prescription médicale**, spécialités qui jusque-là n'étaient disponibles que sur ordonnance.

Ces médicaments PMF peuvent alors être disposés dans la pharmacie **à la vue du Grand Public** (derrière le comptoir) puisque exonérés de la réglementation des substances vénéneuses (qui ne permet pas aux spécialités listées d'être visibles du Grand Public). Dans un second temps, ces spécialités PMF peuvent également être disposées devant le comptoir en libre-accès, dans un espace dédié, si le laboratoire en fait la demande auprès de l'AFSSAPS (comme expliqué au chapitre II.2.5)

Le pharmacien a un rôle prépondérant dans la délivrance des médicaments d'automédication et notamment concernant les spécialités délistées. En effet, il est le principal contact avec le patient. Il n'y a pas intervention du médecin (chapitre II.2.7).

II.2.2. La dénomination

A ce jour, l'AFSSAPS n'a émis aucune recommandation ni règles claires en ce qui concerne l'attribution et l'évaluation des noms de marque de spécialités pharmaceutiques. Leur acceptabilité est évaluée par un groupe de travail au sein de l'AFSSAPS (GT Dénomination) dont les membres ne sont pas nommés officiellement au J.O. comme pour les autres Groupes de Travail. Cette évaluation se fait au cas par cas en fonction, notamment, du risque de mésusage (confusion, par exemple, avec une autre spécialité dont la dénomination serait proche). Il demeure une certaine confusion concernant les critères d'évaluation. Citons, par exemple, Mopralpro[®] dont la dénomination a été refusée dans un premier temps puis acceptée. Nous détaillons cet exemple en partie III (chapitre III.4.4.1).

La stratégie de délistage est de plus en plus utilisée par les laboratoires pharmaceutiques souhaitant se développer sur le marché d'automédication tout en profitant par exemple de la notoriété de leurs spécialités PMO remboursées. Cependant, deux AMM différentes ne

peuvent porter le même nom de marque. De plus, la cohabitation d'un même nom de marque pour des spécialités n'ayant pas le même statut au regard de leur délivrance et de leur remboursement n'est pas accepté. Notons également que les spécialités remboursables ou de PMO ne peuvent pas faire l'objet de publicité auprès du Grand Public alors que les spécialités PMF non remboursées peuvent l'être (comme exposé au chapitre II.2.6). Il y aurait donc une impossibilité de communiquer auprès du Grand Public si une spécialité « switchée » portait le même nom qu'une spécialité PMO car ce nom de marque référerait à un médicament dont le statut (remboursé) ne permet pas la publicité GP.

Néanmoins, en France, il est admis qu'un nom de marque est différent s'il y a addition ou suppression d'au moins 3 lettres. Citons les exemples suivants :

- Vogalène[®] (PMO) / Vogalib[®] (PMF)
- Imodium[®] (PMO) / Imodiumduo[®] (PMF) / Imodiumlingual[®] (PMF) / Imodiumcaps (PMF)
- Voltarène[®] (PMO) / Voltarèna[®] (PMF)

Ces exemples montrent qu'il est tout de même possible au laboratoire de faire bénéficier à une spécialité PMF non remboursable de la notoriété de leur spécialité PMO remboursée.

Une autre possibilité consiste à garder le nom de marque « éthique » pour l'AMM « switchée » en OTC. Nous pouvons citer le cas de Nurofen[®] passé en automédication avec le nom d'origine, le nom de la spécialité PMO devenant Nureflex[®].

Les laboratoires pharmaceutiques développent également des gammes de produits sous des marques dites « ombrelles ». Différentes spécialités PMF non remboursables, de composition, d'indication et de forme pharmaceutique différentes coexistent sous un même nom de fantaisie assorti pour chacune d'entre elles d'une allégation distinctive. C'est le cas par exemple d'Actifed[®] des laboratoires Johnson & Johnson (avec Actifed[®] Rhume, Actifed[®] Allergie Cétirizine, Actifed[®] Etats grippaux) ou Humex[®] des laboratoires Urgo (avec Humex[®] Mal de gorge, Humex[®] Allergie Cétirizine, Humex[®] Etat grippal, etc.). Chaque spécialité bénéficie ainsi de la notoriété de la marque ombrelle. Cette stratégie est utilisée par les laboratoires pharmaceutiques dans le cadre du délistage car elle permet de faire connaître le produit « switché » plus rapidement auprès du Grand Public et est ainsi un facteur de réussite pour le lancement du produit « switché » sous une marque connue. La marque est un repère

majeur pour le consommateur qui a besoin d'indicateurs de sécurité pour adhérer à un traitement²⁵.

II.2.3. L'étiquetage et la notice

Comme mentionné au chapitre II.1.2, le laboratoire propose des annexes de l'AMM (RCP, notice et étiquetage) auprès de l'AFSSAPS lors de sa demande de délistage, que ce soit dans le cadre d'une modification d'AMM ou d'une nouvelle AMM. Ces annexes sont révisées afin d'être adaptées à l'utilisation de la spécialité en automédication.

Depuis 2005, en France comme en Europe, les résultats d'un **test de lisibilité de la notice**, réalisé auprès d'un panel de patients représentatifs, doivent être fournis aux autorités de santé si une modification substantielle est intervenue (indications, contre-indications, mises en garde spéciales, effets indésirables graves et/ou fréquents) mais aussi lors du changement de statut au regard de la prescription et de la délivrance (passage de PMO à PMF).

Cela est précisé, au niveau national, par l'article 56 du décret 2008-435 du 6 mai 2008 (transposition de l'article 59 (3) de la directive 2011/83/CE amendée par la directive 2004/27/CE qui précise que « *la notice doit refléter les résultats de la consultation des groupes cibles de patients, afin de garantir sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation* ») modifiant l'article R.5121-148 du CSP :

« [...] Elle est rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles, **compte tenu des résultats de la consultation de groupes de patients** [...]. »

Au niveau européen, la ligne directrice "guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use (revision 1, 12 January 2009)" détaille comment mener ces tests de lisibilité. Ces tests sont réalisés auprès d'utilisateurs potentiels du médicament à l'aide d'un questionnaire auto-administré portant sur les information-clés de la notice. Deux groupes de dix personnes sont sélectionnés en veillant à varier, de façon équilibrée, les deux sexes, les classes d'âge et le niveau socio-culturel. Des améliorations

²⁵ Baumelou A, Coulomb A. (2006). Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités. Disponible sur : lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000030/0000.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

peuvent être apportées à la notice entre le passage du premier groupe et celui du deuxième groupe. Le test est considéré comme concluant et la notice répondant aux critères de lisibilité lorsqu'il y a :

- 90% de bonnes réponses pour la localisation de l'information (pour chaque question) ;
- et parmi ces 90%, 90% de réussite pour la compréhension (pour chaque question).

Qu'il s'agisse d'une demande de délistage via une « variation de type II » ou via une nouvelle AMM, le test de lisibilité de la notice doit obligatoirement être effectué et fourni au dossier de demande.

Il en résulte que les informations délivrées au patient par l'étiquetage et la notice du médicament sont particulièrement importantes dans le cadre d'un délistage. Elles doivent être **lisibles, claires et compréhensibles**, ceci afin de permettre le bon usage du médicament, d'informer le patient des limites de la prise en charge autonome et de l'alerter sur les risques éventuels d'un autodiagnostic (notamment le risque de retarder le diagnostic du médecin, le risque de masquer une éventuelle pathologie sous-jacente ou le risque de compromettre le succès d'un autre traitement).

II.2.4. Le prix et le remboursement

En France, le prix des spécialités remboursables est fixé par le CEPS et réévalué régulièrement, ce qui n'est pas le cas des spécialités délistées qui ne sont en général pas remboursables et dont le prix est donc libre.

Cela signifie qu'à tous les échelons (laboratoire fabricant, grossiste, pharmacien d'officine), le prix, les marges, les remises ne sont pas administrés : le fabricant fixe lui-même son Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) et le grossiste puis le pharmacien d'officine ajoutent librement leurs propres marges et la TVA associée (5,5% pour les médicaments non remboursables, alors qu'elle est de 2,1% pour les médicaments remboursables) pour obtenir le prix de vente final²⁶.

²⁶ Baumelou A, Coulomb A. (2006). Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités. Disponible sur : lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000030/0000.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

Le prix des spécialités délistées est néanmoins dépendant du marché de l'offre et de la demande et est donc déterminé par le jeu de la concurrence.

Le prix de ces spécialités est également influencé par les facteurs suivants²⁷ :

- le choix du fournisseur : en effet, l'officinal a le choix de commander directement au laboratoire et dans ce cas des remises peuvent être négociées, ou le choix de commander auprès du grossiste (ce type de commande est plutôt ponctuel pour répondre au besoin d'un patient en particulier). Dans ce cas, il n'y a pas de remises et les prix ne peuvent pas être négociés. De plus, s'ajoute au prix d'achat, la marge du grossiste. Les prix d'achat sont donc plus élevés en passant par le grossiste ;
- le volume d'achat : plus les volumes d'achat commandés en direct au laboratoire sont importants, plus la marge de négociation est importante, influant ainsi sur la remise finale. La remise varie par système de paliers selon les volumes de commande.

Prenons l'exemple de prix relevés personnellement dans une pharmacie d'Ille-et-Vilaine dans le cas de deux délistages :

Tableau n°9 : Relevés de prix dans une pharmacie d'Ille-et-Vilaine
dans le cas de deux exemples de délistage (pantoprazole et trimébutine)

Délistage du pantoprazole (symptômes du RGO)		
Spécialités non délistées	Taille du conditionnement	Prix Public TTC (euros)
Eupantol [®] 20 mg, comprimé gastro-résistant (PMO, remboursée 65%)	Boite de 14	8,33 (0,59/comprimé)
Spécialités délistées	Taille du conditionnement	Prix Public TTC (euros)
Pantoloc [®] Control 20 mg, comprimé gastro-résistant (PMF, non remboursée)	Boite de 7	5,90 (0,84/comprimé)

²⁷ Baumelou A, Coulomb A. (2006). Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités. Disponible sur : lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000030/0000.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

Pantoloc [®] Control 20 mg, comprimé gastro-résistant (PMF, non remboursée)	Boite de 14	9,40 (0,68/comprimé)
Délistage de la trimébutine (douleurs spasmodiques de l'intestin et des voies biliaires)		
Spécialités non délistées	Taille du conditionnement	Prix Public TTC (euros)
Débridat [®] 100 mg, comprimé pelliculé (PMO, remboursée 15%)	Boite de 30	4,58 (0,15/comprimé)
Spécialités délistées	Taille du conditionnement	Prix Public TTC (euros)
Débricalm [®] 100 mg, comprimé pelliculé (PMF, non remboursée)	Boite de 20	5,15 (0,27/comprimé)

Comme nous pouvons le constater, il est observé une disparité des prix entre la spécialité « éthique » listée (remboursée) dont le prix est fixé et la spécialité « délistée » correspondante (non remboursée), dont le prix est libre, pour les raisons que nous avons évoquées précédemment.

Dans ce contexte de liberté des prix et dans le cadre de la mise en place du libre-accès en 2008, des inquiétudes se sont exprimées sur ce régime de prix non administré. Le LEEM, l'AFIPA et les syndicats officinaux (Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF), Union Nationale des Pharmacies de France (UNPF), Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO)) ont donc signé le 30 mars 2008 une charte des Bonnes Pratiques Commerciales visant à garantir une gestion des prix maîtrisée. Cet accord prévoit deux engagements²⁸ :

- prendre en compte dans les niveaux de prix l'accessibilité pour tous à ces médicaments ;
- offrir des conditions commerciales transparentes.

²⁸ Leem, Communiqué de presse du 31 mars 2008, Les Entreprises du Médicament s'engagent à promouvoir des bonnes pratiques de gestion des prix des médicaments en libre accès en pharmacie. Disponible sur : <http://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-sengagent-promouvoir-des-bonnes-pratiques-de-gestion-des-prix-des-medi> (consulté le 9 août 2011).

II.2.5. Le libre-accès

Le décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie a permis la mise en accès direct de certaines spécialités en officine, c'est-à-dire la mise à disposition au public de ces spécialités **devant le comptoir du pharmacien** « *dans un espace dédié, clairement identifié et situé à proximité immédiate des postes de dispensation des médicaments de façon à permettre un contrôle effectif du pharmacien.* » (article R. 4235-55 du CSP)

Les objectifs annoncés de la mesure étaient les suivants²⁹ :

- « - améliorer l'accès des patients à une information adaptée et de qualité sur les médicaments qu'ils utilisent sans consultation médicale ;
- leur offrir un choix éclairé et accompagné de conseils individualisés, pouvant prendre en compte l'ensemble de leur parcours de soins (suivi du dossier pharmaceutique) ;
- maintenir toutes les garanties d'accessibilité, de disponibilité et de sécurité sanitaire qu'apportent les officines de pharmacie en France : proximité, service de permanence, équipe professionnelle dédiée et responsable, soumise au contrôle de l'inspection de la pharmacie et de l'Ordre de pharmaciens, absence de contrefaçons, obligation de refus de vente et d'orientation vers le médecin en cas de doute, etc. ;
- offrir des prix publics concurrentiels et améliorer le pouvoir d'achat des citoyens. »

Jusqu'à cette période les médicaments d'automédication pouvaient ainsi être visibles du public mais non accessibles et donc uniquement présentés derrière le comptoir du pharmacien. Pour le laboratoire, le libre-accès permet de gagner en visibilité et de faire découvrir des gammes de médicaments jusqu'alors ignorées par les patients.

Les médicaments éligibles à cette inscription sont évalués selon des critères visant à garantir la sécurité sanitaire et la sécurité des patients³⁰, c'est-à-dire des médicaments dont :

- l'AMM n'indique pas qu'ils sont soumis à prescription obligatoire ;

²⁹ Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative, Dossier de presse de juillet 2008, Libre accès à certains médicaments devant le comptoir. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/libre-acces-de-certains-medicaments-devant-le-comptoir.html> (consulté le 14 août 2011).

³⁰ Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie, Journal Officiel de la République Française du 1^{er} juillet 2008.

- les indications thérapeutiques, la durée du traitement et les informations figurant dans la notice permettent leur utilisation, avec le conseil du pharmacien ;
- le contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise est adapté à la posologie et à la durée du traitement recommandées dans la notice ;
- l'AMM ne comporte pas d'interdiction ou de restriction en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.

Les spécialités « switchées » remplissent ces critères. Cependant, ces spécialités ne peuvent pas faire l'objet d'une demande de libre-accès en parallèle de leur demande de délistage. En effet, aucun risque n'est identifié pour ces spécialités initialement de PMO mais une période probatoire d'utilisation en automédication est nécessaire afin de démontrer une utilisation adéquate et sans risque dans la prise en charge autonome par les patients. Après quelques années (il n'existe pas de délai réglementaire), le laboratoire peut procéder à ce type de demande auprès de l'AFSSAPS s'il le souhaite.

C'est le Directeur Général de l'AFSSAPS qui fixe la liste des médicaments en libre-accès sur demande du laboratoire et après avis du GT PMF, entériné par la Commission d'AMM. Cette liste est ensuite publiée au J.O. et complétée en fonction des nouvelles demandes sollicitées par les laboratoires. A ce jour, la liste compte 362 spécialités « allopathiques », 40 spécialités à base de plantes et 35 spécialités homéopathiques. Elle a été mise à jour le 17 juin 2011³¹.

Le libre-accès est également pour les autorités de santé un moyen d'impliquer davantage le patient dans la prise en charge autonome de pathologies bénignes. Ainsi, elle vise aussi à diminuer le déficit de la Sécurité Sociale car si le patient sait que le produit dont il a besoin est facilement accessible en libre-accès avec le conseil du pharmacien, celui-ci peut alors éviter d'aller systématiquement chez le médecin généraliste et donc préférer une première étape du parcours de soins en pharmacie.

A son annonce, cette mesure a été vivement contestée par de nombreux pharmaciens, ceux-ci refusant l'argument économique de prix plus concurrentiels et estimant que les patients qui devaient se soigner n'allaient pas comparer les prix de chaque pharmacie (notamment en

³¹ AFSSAPS, Médicaments en accès direct. Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0#paragraph_17203](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0#paragraph_17203) (consulté le 9 août 2011).

campagne où les pharmacies rurales sont peu nombreuses). Le médicament n'est pas un bien de consommation courante et la crainte de voir une consommation des médicaments augmentée chez les français par un prix plus attractif est évoquée par Frédéric Abecassis, Président du Syndicat des Pharmaciens de l'Hérault, dans la revue « 60 millions de consommateurs »³². Pour modifier le pouvoir d'achat et faire baisser ces prix, Frédéric Abecassis considère que l'Etat aurait dû jouer sur la TVA (qui est de 5,5% pour les médicaments non remboursés et de 2,1% pour les médicaments remboursés) et/ou en passant par la fixation d'un prix pour le médicament non remboursé comme il le fait pour le médicament remboursé.

En 2011, une officine sur deux propose un rayon libre-accès et une augmentation de 30% de la fréquentation des rayons libre-accès est constatée par une enquête quantitative réalisée par l'AFIPA³³. Dans cette même enquête, les atouts constatés par les utilisateurs sont un gain de temps et des vertus pédagogiques, le pharmacien conservant tout à fait son rôle de conseil et l'image du médicament libre-accès étant améliorée. La marque est déclarée moins importante que le prix mais paradoxalement, parmi les déclarants considérant le prix important dans leur choix, moins de 25% comparent les prix des médicaments d'une pharmacie à une autre. Mais, en pratique, trois ans après la mise en place du libre-accès, les prix ont-ils vraiment baissés ? Aucune étude n'a été retrouvée permettant d'étayer ce point de manière correcte. Pour 74% des répondants, le libre-accès n'a pas d'impact sur le prix de ces médicaments.

De plus, il est observé parmi les médicaments vendus en libre-accès, certains équivalents remboursables (derrière le comptoir) accessibles sans ordonnance avec un coût moindre. Prenons l'exemple de prix relevés personnellement dans une pharmacie d'Ille-et-Vilaine (tableau n°10 ci-après).

³² Débat : la vente des médicaments en libre accès en pharmacie, 60 millions de consommateurs, disponible sur : http://www.60millions-mag.com/libres_echanges/debats/la_vente_des_medicaments_en_libre_acces_dans_les_pharmacies (consulté le 10 août 2011).

³³ AFIPA (2011), Enquête Libre-Accès 2011 : étude quantitative auprès du Grand Public.

Tableau n°10 : Relevés de prix dans une pharmacie d’Ille-et-Vilaine
comparant le prix de spécialités PMF en libre-accès (devant le comptoir)
aux spécialités PMF équivalentes remboursables (derrière le comptoir)

Spécialité PMF en libre-accès non remboursable (devant le comptoir)	Prix Public TTC (euros)	Prix par unité (euros)	Spécialité PMF équivalente remboursable (derrière le comptoir)	Prix Public TTC (euros)	Prix par unité (euros)
GAVISCONELL® sans sucre menthe, comprimé à croquer	Boite de 32 : 6,45	0,20	GAVISCON menthe, comprimé à croquer	Boite de 20 : 2,26	0,11
GAVISCONELL® sans sucre menthe, suspension buvable en sachet- dose	Boite de 12 : 5,50	0,46	GAVISCON, suspension buvable en sachet	Boite de 24 : 3,04	0,13
ADVILCAPS® 200 mg, capsule molle	Boite de 16 : 4,15	0,26	ADVIL 200 mg, comprimé enrobé	Boite de 20 : 1,87 Boite de 30 : 2,51	0,09 0,08
ADVILCAPS® 400 mg, capsule molle	Boite de 14 : 6,46	0,46	ADVIL 400 mg, comprimé	Boite de 20 : 2,43	0,12

Comme nous pouvons le constater cette comparaison de prix n’est pas en faveur du libre-accès.

II.2.6. La publicité

Selon la réglementation française, les spécialités PMO et les spécialités PMF remboursables ne peuvent pas faire l'objet de publicité auprès du Grand Public pour des raisons de sécurité pour le patient (les spécialités PMO sont composées de molécules listées) et pour des raisons économiques (ne pas inciter à la consommation de médicaments remboursés dans le but de limiter le déficit de la sécurité sociale). Leur publicité n'est autorisée qu'auprès des professionnels de santé. Conformément à l'article R.5122-2 du CSP, le laboratoire pharmaceutique doit se doter d'un service chargé du contrôle de la publicité, sous la responsabilité d'un Pharmacien Responsable, afin de vérifier que ses publicités sont non trompeuses, objectives et conformes à l'AMM des spécialités concernées. Ces publicités doivent ensuite faire l'objet d'un dépôt obligatoire auprès du Département de la Publicité et du Bon usage des Produits de santé de l'AFSSAPS dans les 8 jours qui suivent leur diffusion (dépôt à posteriori) (article L.5122-9 du CSP).

Suite à un délistage, la spécialité « switchée » (non listée et non remboursée) peut faire l'objet de **publicité auprès du Grand Public** (article L.5122-6 du CSP) au moyen par exemple de publicités télévisées, d'affiches ou de sites internet Grand Public. Comme pour les publicités auprès des professionnels de santé, le laboratoire pharmaceutique contrôle la publicité au préalable. Il doit ensuite déposer auprès du Département de la Publicité et du Bon usage des Produits de santé de l'AFSSAPS une demande d'autorisation avant sa diffusion (dépôt à priori) que l'AFSSAPS délivre, après évaluation par la Commission Publicité, sous forme d'un visa Grand Public (visa GP). Ce n'est qu'une fois ce visa délivré que le laboratoire peut diffuser l'élément promotionnel. Le numéro de visa GP doit, par ailleurs, être imprimé sur le document promotionnel. Le visa GP est octroyé pour une durée de 2 ans.

La publicité Grand Public est donc un moyen de communication important pour les laboratoires pharmaceutiques lors de campagne de communication sur des produits « switchés ». Cette communication est différente de celle faite auprès des professionnels de santé : elle doit être facilement compréhensible et accessible, à l'instar des publicités auprès des professionnels de santé qui présentent des données scientifiques plus complexes et des résultats d'études cliniques. La préparation de communications Grand Public requiert beaucoup d'anticipation de la part des laboratoires du fait du délai d'obtention d'un visa GP.

En effet, l'obtention d'un visa GP prend 3 mois pour un outil promotionnel classique (par exemple : annonce-presse ou présentoir de comptoir en officine) et 4 mois pour une publicité audiovisuelle (par exemple : spot télévisé ou site internet).

Il peut arriver qu'un visa GP soit refusé. Nous pouvons citer l'exemple d'Alli[®], médicament anti-obésité (issu du délistage de l'orlistat) qui fait, depuis son lancement, l'objet d'une surveillance étroite par les autorités de santé via, notamment, un Plan de Gestion de Risque (PGR) (défini au chapitre II.2.8) et pour lequel la publicité télévisée au Grand Public n'est toujours pas accordée par l'AFSSAPS.

II.2.7. La force de vente

Dans le cas des spécialités PMO, le réseau de force de vente le plus utilisé est la visite médicale. Les visiteurs médicaux ont pour rôle de faire connaître et de présenter la spécialité concernée auprès des médecins, des infirmières... en délivrant une information objective et en garantissant le bon usage du médicament.

Dans le cas des spécialités « switchées », le réseau de force de vente le plus utilisé est la visite en pharmacie grâce aux **délégués pharmaceutiques**. En effet, ces spécialités ne sont pas prescrites par les médecins. Le pharmacien étant le premier professionnel de santé en contact avec le patient lors d'une demande en automédication, il a de ce fait un rôle de conseil primordial. Il doit questionner le patient afin d'adapter au mieux son conseil officinal et afin de délivrer le médicament adéquat (à qui est destiné le médicament ? pour quel usage ? quels sont les symptômes ressentis ?...). Il peut, le cas échéant, associer à son conseil, des explications relatives aux règles hygiéno-diététiques et au bon usage du médicament. Pour cela, les équipes officinales doivent être formées et bien connaître les nouvelles molécules « switchées » qui accèdent au marché d'automédication.

Les délégués pharmaceutiques ont pour rôle :

- **la formation des pharmaciens et de leurs équipes** : dans ce contexte, le laboratoire développe des outils de formation (formation courte ou longue) qui permettent aux délégués de présenter aux équipes officinales le produit « switché » et son environnement (les règles hygiéno-diététiques associées le cas échéant, le conseil au comptoir, etc.);

- **la prise de commande en pharmacie** : la vente directe est de plus en plus souvent proposée par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des spécialités d'automédication. C'est une logistique complexe mais qui permet de vendre directement aux pharmaciens, sans passer par le grossiste, et donc de proposer aux pharmaciens des prix d'achat plus attractifs.

Les choix relatifs aux réseaux de force de vente (types de réseau (interne, externe), taille du réseau, visite en pharmacie, visite médicale, etc.) sont dépendants de la stratégie du laboratoire, des produits inclus dans le portefeuille du laboratoire et si un lancement est en cours ou à venir.

II.2.8. La pharmacovigilance et la surveillance du marché

Le système français de pharmacovigilance s'applique à tous les médicaments, inscrits ou non sur une liste. Les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques doivent obligatoirement déclarer aux autorités de santé tout effet indésirable constaté³⁴.

Dans le contexte du délistage, de nouvelles molécules qui étaient initialement uniquement accessibles sur prescription médicale accèdent au marché d'automédication. Une pharmacovigilance adaptée est donc nécessaire pour garantir la sécurité de ces délistages. Les effets de la consommation de médicaments en situation d'automédication ne sont pas assez connus même si le rapport bénéfices/risques de ces spécialités en usage PMO est très favorable. Cette pharmacovigilance doit prendre en compte l'ensemble des effets indésirables dans les conditions d'utilisation en automédication et les risques d'effets iatrogènes, en particulier liés à une mauvaise utilisation du produit par les patients (mésusage).

Le pharmacien d'officine a un rôle renforcé car il est le professionnel de santé le plus confronté à la pratique d'automédication. Il a l'obligation d'accompagner la surveillance de ces médicaments dans le recueil et la transmission des effets indésirables et des mésusages : dose excessive administrée, mauvaise voie d'administration, etc.

Le **Dossier Pharmaceutique** (DP), géré par l'Ordre des Pharmaciens, a été créé notamment dans le but de renforcer l'implication en matière de pharmacovigilance et de faciliter le rôle

³⁴ Décret n° 95. 278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la Santé Publique.

de vigilance du pharmacien. Le DP est un outil professionnel informatique qui vise à sécuriser la dispensation des médicaments. Il permet de tracer l'historique des dispensations de médicaments avec ou sans ordonnance sur les quatre derniers mois d'un patient, quel que soit le médecin prescripteur ou le pharmacien ayant délivré ces médicaments.

Ce dossier a pour but de repérer les redondances ou les interactions médicamenteuses, d'améliorer le conseil du pharmacien, de proposer à certains patients un suivi thérapeutique et d'alimenter le volet « médicament » du futur Dossier Médical Personnel (DMP) dont le but sera le suivi des actes et des prestations de soins. Il peut être consulté uniquement par le pharmacien (et ses équipes destinées à le seconder) grâce à la carte du professionnel de santé et la carte vitale du patient³⁵.

La nouveauté de cette démarche réside dans le fait que les médicaments prescrits et non prescrits y sont renseignés alors qu'auparavant seuls les médicaments PMO étaient tracés dans les fichiers d'historique des officines. Un décret d'application est entré en vigueur le 15 décembre 2008 obligeant le pharmacien à proposer le DP au patient. Cependant, cette mesure a des limites. Le patient peut tout à fait refuser la création de ce DP ou l'inscription de certains médicaments dans le DP. De plus, pour renseigner les médicaments non prescrits, le pharmacien doit systématiquement demander la carte vitale au patient, ce qui peut être difficile en pratique.

Par ailleurs, dans certains cas, un **Plan de Gestion de Risque** (PGR) doit également être mis en place. Il consiste à renforcer la surveillance de certains médicaments dès leur mise sur le marché. Comme nous l'avons mentionné précédemment, Alli[®], dont la substance active a été délistée, fait notamment l'objet d'un PGR (spécialité PMO : Xenical[®]).

Le PGR a été mis en place à partir de 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne. Le PGR est fourni avec le dossier d'AMM et consiste à mieux caractériser et quantifier les risques d'un médicament, à compléter les données disponibles au moment de la mise sur le

³⁵ L'Ordre des Pharmaciens, Le Dossier Pharmaceutique.

Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/DP/index2c.htm> (consulté le 12 août 2011).

marché, à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Il est requis dans les cas suivants³⁶ :

- « - pour les médicaments ou produits contenant une nouvelle substance active ;
- pour tout médicament connu pour lequel des changements significatifs vont intervenir (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication, nouvelle indication) ;
- pour tout médicament connu pour lequel un risque important a été identifié après la mise sur le marché. »

Par rapport à un suivi classique de pharmacovigilance basé sur le recueil et l'analyse des signaux rapportés par les professionnels de santé, le PGR est une surveillance proactive et orientée des risques, avec une évaluation constante du rapport bénéfices/risques. Les actions sont adaptées à chaque cas. Par exemple, la pharmacovigilance peut inclure la mise en œuvre de méthodes de surveillance active (telles que des réseaux sentinelles, la mise en place de registres). Le PGR comprend souvent des études post-AMM : études de type observationnelle en conditions réelles d'utilisation, essais cliniques complémentaires ou toute autre étude jugée nécessaire.

Des supports d'information à destination des patients ou des professionnels de santé sont également souvent demandés par les autorités de santé afin de participer à la sécurité d'emploi et au bon usage du médicament³⁷.

Il est également important de noter que depuis le 13 juin 2011, la déclaration d'effets indésirables n'est plus réservée aux professionnels de santé³⁸. Les patients et les associations de patients peuvent désormais signaler un effet indésirable aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Cette possibilité offerte aux patients a pour but d'optimiser la surveillance du risque lié au médicament en élargissant la base de recueil et d'apporter plus de transparence.

³⁶ AFSSAPS, Le plan de gestion des risques. Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/5](http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Plan-de-gestion-des-risques/(offset)/5) (consulté le 12 août 2011).

³⁷ Lettre des Nouvelles Pharmaceutiques (2007), Risques liés aux médicaments : des plans pour les évaluer, les prévenir ou les minimiser. N°342. Disponible sur : www.ordre.pharmacien.fr/upload/ActuGenerales/790.pdf (consulté le 19 août 2011).

³⁸ Décret N°2011-655 du 10 juin 2011 et Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R.5121-154, R.5121-167 et R.5121-179 du CSP et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.

Rappelons enfin que, suite à l'affaire Médiateur[®], des groupes de réflexion ont été créés au sein de l'AFSSAPS dans le cadre des Assises du Médicament. Les pistes d'amélioration proposées par ces groupes de réflexion ont mené à la diffusion en août dernier d'un projet de loi. Ce projet de loi est destiné à renforcer la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé en France. Il devrait donc également impacter les médicaments d'automédication.

Ce projet de loi³⁹ s'articule autour de trois grands axes :

- la prévention des conflits d'intérêts ;
- la création d'une nouvelle agence du médicament : l'AFSSAPS devient l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en 2012 ;
- le renforcement de la pharmacovigilance : l'ANSM pourra demander des études supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité d'un produit de santé, au moment et après l'octroi de l'AMM. L'ANSM pourra suspendre, modifier ou retirer une AMM, dans le cas où les conditions d'octroi ou les obligations d'études supplémentaires ne seraient pas respectées. Par ailleurs, les prescriptions hors AMM seront désormais encadrées, le médecin devra inscrire la mention "hors AMM" sur l'ordonnance et en informer son patient.

II.2.9. La concurrence des génériques

Un autre impact important du délistage, difficile à anticiper pour les laboratoires pharmaceutiques mais très important à intégrer dans leurs stratégies lors d'un délistage, concerne l'arrivée de spécialités d'automédication génériques.

En effet, comme décrit dans le chapitre II.1.4, dès que l'arrêté d'exonération d'une substance active paraît au J.O., tout autre laboratoire intéressé pour lancer cette même molécule en automédication est libre de le faire. Si un laboratoire, autre que celui qui est à l'origine du délistage, possède aussi dans son portefeuille-produits l'AMM d'une spécialité avec cette même substance active, il est libre d'adapter cette AMM aux caractéristiques du médicament PMF (révision des annexes AMM, taille des conditionnements, etc.) et est exempt de l'étape de demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses. Il peut ainsi venir concurrencer le laboratoire qui a initialement délisté la substance active sous réserve de l'approbation par l'AFSSAPS des annexes AMM modifiées.

³⁹ Bertrand. X. Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, n° 3714, déposé à l'Assemblée Nationale le 1^{er} août 2011. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/13/projets/pl3714.asp> (consulté le 15 octobre 2011).

Dans le cas particulier de procédures centralisées, le fonctionnement constaté est différent. Il a effectivement été remarqué que lors de demandes de délistage par cette procédure européenne, la décision d'exonération nationale ne conditionnait pas l'octroi de l'AMM.

Prenons comme exemple les AMM des spécialités Pantozol[®] Control 20 mg et Pantoloc[®] Control 20 mg. Ces demandes d'AMM ont pu être déposées en procédure centralisée puisqu'elles remplissaient l'un des critères d'éligibilité, définis par le règlement (CE) N°726/2004, qui consiste à permettre l'accès d'une nouvelle molécule en automédication dans l'intérêt des patients. Ces AMM ont été octroyées en juin 2009 par l'EMA et pouvaient donc être commercialisées en automédication dans tous les pays d'Europe à compter de cette date. L'arrêt d'exonération du pantoprazole relevant de la réglementation nationale n'était donc pas bloquant pour la mise sur le marché de ces spécialités. L'arrêt d'exonération⁴⁰ n'a été publié au J.O. français que deux ans plus tard (le 5 mai 2011) laissant ainsi le laboratoire Nycomed, titulaire de ces AMM, lancer le pantoprazole en automédication de manière exclusive sur le marché français dès novembre 2009. Aucun générique n'a, en effet, pu être mis sur le marché français avant la parution de l'arrêt d'exonération au J.O.

De manière générale, quelque soit la procédure d'enregistrement, le laboratoire qui a initié le délistage d'une substance active peut s'attendre à être génériqué dès lors que l'arrêt d'exonération paraît au J.O. En France, les génériques sont encore peu présents sur le marché d'automédication. Ils représentent 21 % du marché total en valeur des médicaments génériques mais sont en nette évolution (+ 12,9 % d'évolution) comparativement au marché total des médicaments générique (- 3,9 % d'évolution)⁴¹. La notion de génériques est beaucoup plus connue pour les spécialités remboursées car ils permettent de limiter le déficit de la Sécurité Sociale et ont largement été promus en ce sens par les autorités de santé.

Un laboratoire qui lance un médicament délisté doit se préparer à l'éventualité d'être génériqué. En effet, le patient qui achète un médicament d'automédication n'étant pas remboursé, il peut préférer la référence la moins chère. Le laboratoire pharmaceutique doit donc surveiller le marché et se préparer à contrer ces éventuels génériques en trouvant des

⁴⁰ Arrêté du 5 mai 2011 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. Journal Officiel de la République Française du 10 mai 2011.

⁴¹ IMS Dataview OTCSO, Cumul Mobile Annuel en valeur, Juin 2011. IMS Dataview OTCSO, Evolution Cumul Mobile Annuel en valeur Juin 2011 versus Cumul Mobile Annuel en valeur Juin 2010.

arguments qui mettent en valeur le médicament princeps par rapport au médicament générique. Le médicament princeps pourrait se différencier, par exemple, par :

- la notoriété de son nom de marque (argument que les génériques ne peuvent pas avoir sachant que leur dénomination est en DCI) ;
- la mise en avant d'une caractéristique particulière, si le médicament princeps fait l'objet d'une technologie brevetée par exemple.

III. LE DELISTAGE A TRAVERS UN CAS

PRATIQUE : MOPRALPRO[®]

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (ou IPP) constituent une classe thérapeutique efficace, largement utilisée en médecine de ville. Depuis quelques années cette classe de médicaments, jusqu'alors réservée à la prescription médicale, s'est également développée en automédication par le biais des procédures de délistage. En effet, certaines molécules inhibitrices de la pompe à protons telles que l'oméprazole ou le pantoprazole ont été exonérées de la réglementation des substances vénéneuses à la demande de laboratoires pharmaceutiques.

Dans cette partie, nous détaillons un exemple de délistage qui a été réalisé au sein des Laboratoires Bayer Santé Familiale permettant la mise sur le marché d'un IPP à base d'oméprazole, Mopralpro[®], destiné à l'automédication.

III.1. DEFINITIONS ET CONTEXTE

Avant de détailler ce cas concret de délistage et afin de mieux comprendre le contexte, nous définissons tout d'abord ce qu'est un IPP (substances actives, mode d'action et indications thérapeutiques). Dans un second temps, nous présentons la physiopathologie du Reflux Gastro-Oesophagien (RGO), pathologie pour laquelle les IPP d'automédication (IPP ayant fait l'objet d'un délistage) peuvent être délivrés en officine. Enfin, nous abordons le marché des IPP d'automédication et les évolutions auxquelles il a été soumis ces dernières années.

III.1.1. Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons

La classe thérapeutique des IPP comprend actuellement cinq molécules : oméprazole, pantoprazole, lansoprazole, ésoméprazole et rabéprazole. Les IPP ont été commercialisés dès la fin des années 1980 en France et constituent désormais un traitement de choix du fait de leur efficacité et de leur bonne tolérance dans les pathologies de l'estomac liées à l'acidité gastrique⁴².

⁴² AFSSAPS (2007), Argumentaire, Recommandations de bonne pratique : les antisécrétoires gastriques chez l'adulte.

En effet, les IPP de PMO sont indiqués dans le traitement du Reflux Gastro-Oesophagien (ou RGO) et de l'oesophagite par RGO, dans le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) lorsque leur poursuite est indispensable, ainsi que dans le traitement des ulcères duodénaux / gastriques et du syndrome de Zollinger-Ellison⁴³.

Les pompes à protons, encore appelés H⁺K⁺ATPase, font partie de la famille des enzymes transporteurs d'ions utilisant la réaction de phosphorylation-déphosphorylation de l'ATP. Les pompes à protons sont situées au niveau des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. A l'état actif, la H⁺K⁺ATPase échange un ion H⁺ contre un ion K⁺. Un ion chlore est libéré en parallèle, formant ainsi une molécule d'acide chlorhydrique (HCl) libérée dans l'estomac. Les IPP agissent par inhibition des pompes à protons.

Les IPP sont des bases faibles qui forment en fait des précurseurs de médicament. Ils se transforment en molécule active après réaction catalytique en présence d'acide. La molécule active se lie ainsi à la pompe à protons par une liaison covalente, irréversible, ce qui explique l'inhibition spécifique et durable de la pompe à protons. La reprise de la sécrétion acide nécessite le recrutement d'enzymes inactifs et la synthèse de nouvelles pompes à protons⁴⁴.

En automédication, l'indication traitée est le RGO car les IPP de PMF sont uniquement autorisés dans l'indication suivante : « *Traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple pyrosis, régurgitations acides) chez l'adulte* »⁴⁵, indication beaucoup plus restrictive que celle des IPP de PMO (citée au début de ce chapitre). En effet, pour qu'un traitement soit disponible en automédication, l'autodiagnostic par le patient doit être facile, c'est-à-dire que les symptômes de la maladie doivent être facilement reconnaissables, ce qui est le cas du RGO (comme expliqué au chapitre II.1.1.1).

⁴³ Monographies Vidal 2011.

⁴⁴ AFSSAPS (2007), Argumentaire, Recommandations de bonne pratique : les antisécrétoires gastriques chez l'adulte.

⁴⁵ Résumé des Caractéristiques des Produits Mopralpro[®], Pantoloc[®] Control et Pantozol[®] Control.

III.1.2. Le Reflux Gastro-Oesophagien

Le RGO se définit comme le passage intermittent du contenu gastrique vers l'œsophage, en dehors d'efforts de vomissements⁴⁶. Le phénomène est physiologique s'il est peu fréquent, bref, asymptomatique et survenant essentiellement en période post-prandiale. Ce phénomène est, par contre, qualifié de pathologique lorsqu'il entraîne des symptômes et/ou des lésions. La physiopathologie du RGO est multifactorielle mais, pour l'essentiel, correspond à une défaillance anatomique ou fonctionnelle de la barrière située à la jonction œsogastrique. L'agression de la muqueuse œsophagienne par la sécrétion gastrique acido-peptique qui remonte joue un rôle pathogène majeur dans la survenue des symptômes et des lésions du RGO. En effet, contrairement à la muqueuse gastrique qui est protégée des composants acides du bol alimentaire par un mucus épais (sécrété par les cellules à mucus ou mucocytes formant l'épithélium gastrique), la muqueuse œsophagienne a une structure différente. L'épithélium de l'œsophage est, en effet, dépourvu de cellules à mucus et est donc sensible aux sécrétions acido-peptiques.

Le RGO se caractérise par des symptômes typiques : pyrosis et/ou régurgitations acides, facilement reconnaissables par le patient. Le pyrosis est typiquement décrit comme une douleur brûlante située derrière le sternum avec un prolongement dans le cou, qui apparaît souvent en étroite corrélation avec une situation déclenchante telle qu'une consommation de nourriture (abondante, riche en graisses ou épicée), d'alcool ou de nicotine⁴⁷.

Dans les études épidémiologiques, il a été prouvé que le pyrosis survient au moins une fois par mois chez 30 à 40% de la totalité des adultes, au moins une fois par semaine chez 10 à 20% et que 4 à 10% de la totalité des adultes souffrent même de pyrosis quotidiennement⁴⁸. Le pyrosis est considéré comme altérant la qualité de vie lorsqu'il est ressenti de manière fréquente, c'est-à-dire plus d'une fois par semaine. En France, la prévalence du pyrosis fréquent est de 8 %⁴⁹.

⁴⁶ SNFGE (2001), Conférence de consensus, Le reflux gastro-oesophagien de l'adulte : diagnostic et traitement.

⁴⁷ AFSSAPS (2001), Bien vous soigner avec des médicaments disponibles sans ordonnance : brûlures d'estomac et remontées acides.

⁴⁸ Richter JE and al.(2000), Efficacy of omeprazole for the treatment of symptomatic acid reflux disease without esophagitis. Arch Intern Med ; 160(12):1810-16.

⁴⁹ AFSSAPS (2007), Argumentaire, Recommandations de bonne pratique : les antisécrotoires gastriques chez l'adulte.

En cas de RGO fréquent, l'AFSSAPS recommande le traitement par IPP. En cas de RGO non fréquent (moins d'une fois par semaine), des alternatives thérapeutiques existent. Les classes thérapeutiques recommandées sont : les anti-H2, les antiacides et les antiacides-alginates⁵⁰.

III.1.3. Le marché des IPP

Initialement, les IPP étaient tous des médicaments listés (liste II) et donc disponibles uniquement sur ordonnance. Le marché des IPP était alors uniquement un marché de prescription. Il représentait, en 2009, 1,3 milliard d'euros⁵¹.

En novembre 2009, Nycomed GmbH est le premier laboratoire à commercialiser un IPP en automédication suite à l'obtention de l'AMM de Pantozol[®] Control en automédication. Cette AMM a été obtenue par une procédure européenne centralisée. C'est le deuxième délistage réalisé à partir d'une procédure européenne (le premier étant le délistage de l'orlistat qui a mené à la mise sur le marché d'Alli[®], médicament anti-obésité, en mai 2009 par les Laboratoires GlaxoSmithKline). Le marché d'automédication des IPP est né.

Ce même laboratoire obtient également, en mai 2010, l'AMM de Pantoloc[®] Control, spécialité également issue d'une procédure européenne centralisée mais exploitée par les Laboratoires Novartis.

Puis, les Laboratoires Bayer Santé Familiale délistent l'oméprazole par le biais d'une procédure nationale et obtiennent en mai 2010 l'AMM de Mopralpro[®] qu'ils commercialisent dès le mois suivant.

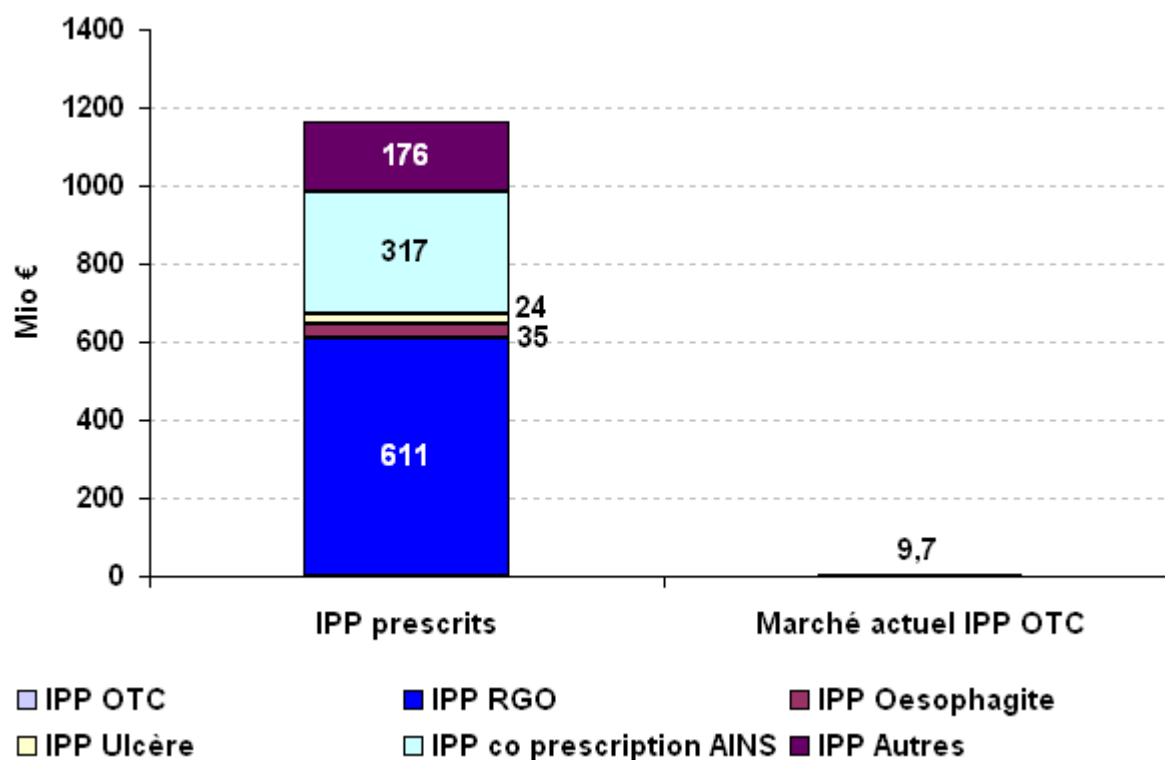
Actuellement, trois spécialités IPP sont donc disponibles sans ordonnance. Ce marché des IPP d'automédication représente 9,7 millions d'euros (cumul mobile annuel à juillet 2011). Même si la croissance observée de ce marché est lente, son potentiel de développement est encore important car les IPP prescrits dans le RGO représentent en France 611 millions d'euros

⁵⁰ AFSSAPS (2007), Argumentaire, Recommandations de bonne pratique : les antisécrotoires gastriques chez l'adulte.

⁵¹ IMS-Pharmatrend, Cumul Mobile Annuel Janvier 2010.

(cumul mobile annuel à juillet 2011). Le graphique 6, ci-dessous, illustre ce potentiel de croissance.

Graphique n°6 : Le potentiel de croissance du marché IPP OTC versus le marché IPP « Rx »

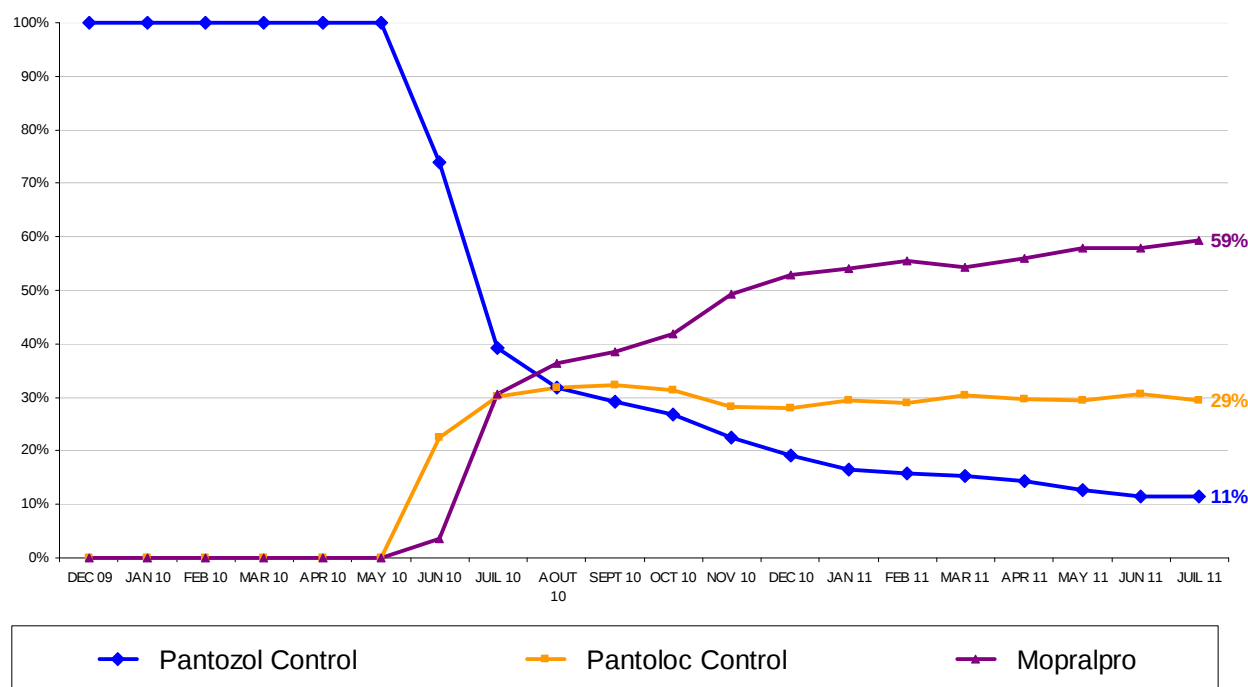


Source : Thalès, marché des IPP par indication, Cumul Mobile Annuel Juillet 2011.

Suite à son lancement, Mopralpro[®] est rapidement devenu leader sur le marché des IPP d'automédication. Dès août 2010, il devance les deux spécialités concurrentes comme présenté sur le graphique ci-dessous (graphique 7). Plus d'un an après son lancement, Mopralpro[®] atteint 59 % de parts de marché en valeur contre 29 % pour Pantoloc[®] Control et 11 % pour Pantozol[®] Control. Ce lancement de produit sur un nouveau marché d'automédication est donc une réussite.

Graphique n°7 : Parts de marché des IPP OTC (en valeur):

Pantozol[®] Control, Pantoloc[®] Control, Mopralpro[®]



Source : IMS-Pharmatrend. Décembre 2009 à juillet 2011.

Pour que ce lancement de produit soit possible en automédication, il a fallu procéder à différentes étapes réglementaires permettant le délistage de l'oméprazole en France et l'octroi de l'AMM de Mopralpro[®]. Le projet, le rôle des départements de Bayer Santé Familiale impliqués dans ce projet et les étapes réglementaires franchies sont présentés dans la suite de cette partie.

III.2. LA PRESENTATION DU PROJET

En août 2008, suite à un accord de licence conclu entre Bayer Consumer Care (maison-mère) et AstraZeneca concernant deux AMM d'AstraZeneca à base d'oméprazole 10 et 20 mg, Bayer Consumer Care a proposé à Bayer Santé Familiale (filiale France) de commercialiser sur le marché français un IPP destiné à l'automédication.

Cette proposition était un défi car l'oméprazole était une molécule listée (liste II) en France et ne pouvait donc être délivrée que sur ordonnance. Il fallait donc pouvoir obtenir son délistage

pour permettre l'accès de cette molécule au marché d'automédication. Cette proposition de lancement était aussi une opportunité car le marché des IPP en automédication en France n'existait pas à cette date et était donc à créer. Plus tôt Bayer Santé Familiale entrait sur ce marché, plus facilement il pouvait en devenir leader.

Par ailleurs, les deux AMM acquises par Bayer Consumer Care étaient très intéressantes car elles présentaient l'exclusivité brevetée d'une nouvelle technologie : le comprimé « MUPS » ou « Multi-Unit Pellet System ». Le comprimé MUPS est un comprimé ayant la particularité de se désagréger rapidement dans l'estomac en libérant des milliers de microgranules gastro-résistants qui diffusent dans le système gastro-intestinal sans être impactés par certains phénomènes digestifs tel que le retard de la vidange gastrique. Ces comprimés peuvent être directement avalés avec un verre d'eau ou être dissous dans un liquide, ce qui est un avantage pour les personnes ayant des difficultés à avaler les comprimés.

Ce projet était donc très attendu et la date de lancement souhaitée fixée au 3^e trimestre de l'année 2010. Le délai imparti étant très court, le projet nécessitait une collaboration active entre les différents départements impliqués au sein de Bayer Santé Familiale (filiale France) mais aussi au sein de Bayer Consumer Care (maison-mère).

III.3. LES ROLES DES PRINCIPAUX DEPARTEMENTS IMPLIQUES

Ce projet a nécessité une coordination importante entre différents départements consistant en une vraie collaboration transversale. Des réunions ont été planifiées en amont puis à chaque étape-clé du projet pour permettre un bon suivi, une allocation des tâches à effectuer et une anticipation des enjeux.

III.3.1. Les Affaires Pharmaceutiques et Médicales

Le département des Affaires Pharmaceutiques et Médicales (ou APM) de Bayer Santé Familiale s'organise en 3 pôles : le pôle réglementaire, le pôle médical et le pôle Développement.

Le pôle réglementaire est en charge des activités d'enregistrement des médicaments et des déclarations de commercialisation des autres statuts de produit (comme les compléments alimentaire par exemple). Ce pôle participe au maintien de ces produits sur le marché par la mise à jour des dossiers techniques lorsque des modifications sont effectuées et la déclaration de ces modifications aux autorités de santé si nécessaire. Il est également en charge du contrôle de la publicité. En effet, comme présenté en partie II (chapitre II.2.6), le contrôle des éléments promotionnels est une obligation légale pour un laboratoire pharmaceutique. Ce pôle est également en charge des activités de préparation des dossiers de remboursement et de prix des spécialités remboursées, du contrôle des packagings et de l'information médicale (par exemple questions pharmaceutiques liées à la composition d'un produit ou à la voie d'administration).

Le pôle médical est en charge des activités de vigilance de tous les produits (pharmaco-, nutri-, matério- et cosmétovigilance) commercialisés par Bayer Santé Familiale, de la conduite des études cliniques nécessaires au développement de nouveaux produits ou nécessaires pendant la vie d'un produit commercialisé (par exemple : mise en place d'études observationnelles pour étudier l'utilisation d'un médicament dans les conditions réelles d'utilisation) et du contrôle de la publicité pour des supports promotionnels contenant des données médicales. Ce pôle est également en charge de l'information médicale (par exemple questions médicales liées à l'indication d'un médicament).

Le pôle Développement apporte son expertise technique lors du développement de nouveaux produits locaux (développés exclusivement pour la filiale France). Il est également un support technique pendant la vie de ces produits si des changements techniques sont à apporter (par exemple : optimisation de la formule ou du procédé de fabrication). Ce pôle est, de plus, en charge de la conformité technico-réglementaire des dossiers techniques des produits locaux si des modifications techniques ont été réalisées (mise à jour du dossier technique suite à une modification de formule, d'un procédé de fabrication par exemple) ou si un changement de la réglementation est intervenu (conformité à la réglementation).

Au sein du pôle réglementaire, les enjeux de ce projet étaient :

- **d'obtenir le délistage de l'oméprazole** en France ;
- **au dosage le plus fort (20 mg)** dit de « pleine dose » ;

- **avec la dénomination, Mopralpro®**, conclue lors de l'accord de licence entre Bayer Consumer Care et AstraZeneca dans le but de profiter de la notoriété du nom de marque Mopral® (exploitée par les Laboratoires AstraZeneca) pour ce lancement en automédication ;
- **de développer des allégations impactantes**, pour les futures publicités, qui conviendraient au département marketing tout en anticipant et en restant conforme à la future AMM ;
- **de préparer le futur packaging de manière à ce que celui-ci soit « vendeur »** pour le marketing et conforme à la future AMM.

La préparation de ce dossier de délistage et la préparation du lancement de Mopralpro® ont donc demandé beaucoup d'anticipation de la part du pôle réglementaire et ce, en coordination avec toutes les parties prenantes du projet.

Dans un premier temps, le pôle réglementaire a rencontré **AstraZeneca** pour lister les éléments nécessaires au transfert des deux AMM acquises de manière à garantir la recevabilité du dossier à l'AFSSAPS et le respect des délais fixés en termes de réalisation, de dépôt et d'approbation. Lors de cette rencontre Bayer Santé Familiale a également obtenu l'autorisation écrite d'AstraZeneca d'enregistrer et d'exploiter la future spécialité délistée sous le nom de marque Mopralpro®. En effet, les Laboratoires AstraZeneca commercialisent depuis de nombreuses années la spécialité Mopral® sous forme de gélules. Les deux noms de marque étant très proches, une autorisation de leur part était nécessaire.

Le pôle réglementaire s'est également déplacé à l'**AFSSAPS** pour présenter ce projet de délistage, rencontrer les personnes-clés en charge de l'évaluation et définir avec elles la stratégie d'enregistrement. L'objectif était de s'assurer que le dossier de demande d'AMM répondrait en tout point aux attentes des autorités de santé, d'optimiser ainsi le temps d'évaluation et de permettre de bons échanges avec les personnes qui travailleraient sur l'évaluation de ce dossier à l'AFSSAPS. Tout au long de ce projet, les affaires réglementaires ont donc été en contact régulier avec l'AFSSAPS pour suivre l'avancement du dossier, connaître les résultats des différentes phases d'évaluation et répondre aux questions des autorités de santé lorsque cela leur était demandé.

Les affaires réglementaires ont aussi travaillé en étroite collaboration avec :

- **Bayer Consumer Care (maison-mère)** et plus précisément avec les affaires réglementaires internationales, les affaires médicales internationales et la pharmacovigilance. Il a fallu leur expliquer les spécificités liées au dépôt d'un dossier de délistage en France pour qu'ils soient en mesure de fournir les documents nécessaires qui permettraient de constituer le dossier. Ils ont également fourni les modules pharmaceutique (module 3), pharmaco-toxicologique (module 4) et clinique (module 5) du dossier ainsi que les résumés signés d'experts correspondants (module 2.3, 2.4 et 2.5) ;

- **un consultant** dont le rôle a été de rédiger un rapport de délistage démontrant un usage sans risque de l'utilisation de l'oméprazole au dosage de 20 mg en France en automédication. Ce rapport a complété le module 2.5 (résumé d'expertise du module clinique) ;

- **un expert gastro-entérologue** qui a été consulté pour la réalisation d'un rapport spécifique sur les risques d'une prise répétée de Mopralpro[®]. Ce rapport a également complété le module 2.5 ;

- **différents départements de Bayer Santé Familiale** (en parallèle du dépôt du dossier et de son évaluation à l'AFSSAPS) comme le marketing, le trade-marketing ou la logistique pour permettre un lancement de produit réussi grâce à la préparation d'une communication efficace et conforme à la future AMM (avec la réalisation, notamment, d'outils de communication impactants ou de formations adaptées aux équipes officinales) et des conditionnements conformes aux annexes de l'AMM (étiquetage et notice) disponibles dès l'octroi de l'AMM par les autorités de santé.

III.3.2. Le marketing

Le marketing a été contacté plus en amont du lancement de ce projet. Son rôle a été d'évaluer l'intérêt et la faisabilité de ce projet en France en étudiant les opportunités et les menaces du marché :

- étude du marché des IPP ;
- étude du marché de l'automédication et place des IPP dans ce marché ;

- évaluation du potentiel de ventes des IPP en automédication et des bénéfices escomptés suite à ce délistage ;
- évaluation des forces et des faiblesses du médicament par rapport aux concurrents ;
- détermination du profil des patients souffrant de RGO, de leurs attentes et leurs attitudes pour se traiter ;
- analyse des attentes des pharmaciens en termes de conseil dans le RGO ;
- investigation de l'opportunité d'avoir le soutien des médecins quant à la prise en charge du RGO par un oméprazole en automédication.

Son rôle, une fois le projet accepté, a été de :

- **définir le plan de communication** : « brief » et choix des agences de publicité, détermination des axes de communication principaux du produit (évaluation des avantages concurrentiels pertinents par rapport aux autres médicaments disponibles pour traiter le RGO), détermination des cibles de la communication (professionnels de santé, grand public), détermination des types de communication (relations-presse, travail avec des leaders d'opinion, Publicités sur le Lieu de Vente (PLV) en pharmacie, publicité grand public (ex : publicité télévisée, campagne d'affichage, presse, etc.), « brief » du département trade-marketing pour la mise en place de PLV en pharmacie respectant la stratégie de communication définie, de modules de formation destinée aux équipes officinales. La réalisation du plan de communication a nécessité une communication étroite avec les APM afin que puissent être respectées les recommandations en terme de publicité et que cette communication soit bien conforme à la future AMM attendue ;

- **travailler sur les outils de publicité** : le marketing est en charge du développement des outils de **publicité Grand Public dits de « média »** tels que des campagnes d'affichage GP, de la publicité télévisée ou de la radio. Il est aussi indirectement en charge des outils de **publicité Grand Public présents en pharmacies (PLV) et des outils destinés aux professionnels de santé** (fiche technique, aide de visite utilisé par les délégués pharmaceutiques, modules de formation, etc.). En effet, la préparation de ces outils est déléguée au département trade-marketing. Ces deux départements travaillent donc en étroite collaboration afin de s'assurer que tous les outils promotionnels suivent bien le plan de communication établi.

En ce qui concerne les outils promotionnels « brandés » (c'est-à-dire portant le nom de marque Mopralpro[®]), leur réalisation a nécessité une anticipation importante vu le nombre d'outils développés pour ce lancement. En plus de cette anticipation à prendre en compte dans les rétro-plannings, ces deux départements ont dû aussi attendre l'octroi de l'AMM finale par l'AFSSAPS car aucun élément ne pouvait être validé tant que les affaires réglementaires n'avaient pas reçu le rectificatif final d'AMM. Le contrôle d'une publicité nécessite, en effet, de connaître le libellé exact des annexes AMM (RCP et notice) :

- le RCP final doit obligatoirement figurer sur les outils remis aux professionnels de santé ;
- l'indication exacte de la notice doit être mentionnée sur les outils destinés au Grand Public.

La réalisation de ces outils a donc nécessité une collaboration active et anticipée de ces deux départements avec le pôle réglementaire.

Rappelons, comme nous l'avons détaillé en partie II (chapitre II.2.6), que :

- **les outils destinés aux professionnels de santé** sont évalués par l'AFSSAPS « **a posteriori** » (dépôt obligatoire dans les 8 jours qui suivent leur diffusion) : la communication aux professionnels de santé a donc été possible dès le lancement de Mopralpro[®] (une fois les outils validés par les affaires réglementaires) car ces publicités ne sont pas dépendantes d'une évaluation « a priori » par l'AFSSAPS. Ces publicités ont ensuite été déposées à l'AFSSAPS dans les 8 jours qui ont suivi leur diffusion ;
- **les outils destinés au Grand Public** sont évalués par l'AFSSAPS « **a priori** » (avant leur diffusion). Un numéro de visa GP doit leur être octroyés et conditionne leur diffusion : la communication au Grand Public n'a donc pas été possible au moment du lancement puisque l'AFSSAPS n'évalue les publicités qu'une fois l'AMM octroyée. Le délai moyen d'évaluation d'une publicité GP à l'AFSSAPS étant de 3 à 4 mois, la communication au Grand Public a été décalée d'autant par rapport au lancement.

Enfin, une autre contrainte s'est ajoutée concernant la diffusion de la publicité audiovisuelle (publicité télévisée et bannières internet) destinée à accompagner le lancement de Mopralpro[®]. L'oméprazole étant une substance active nouvellement délistée en France, l'AFSSAPS a souhaité que soit mise en place une étude observationnelle afin d'analyser l'utilisation de Mopralpro[®] en automédication dans les conditions réelles d'utilisation (cette étude est présentée au chapitre III.5). L'AFSSAPS a également demandé que leur soient présentées les données de ces mêmes études observationnelles réalisées en Allemagne et aux Etats-Unis où la molécule avait également été délistée. L'évaluation des publicités

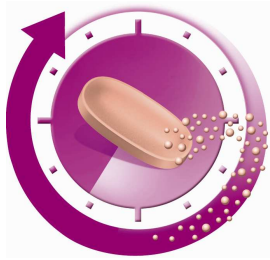
audiovisuelles a donc été ajournée en l'attente de la présentation par Bayer Santé Familiale d'un protocole d'étude recevable.

- **déterminer le prix de vente** du produit final en tenant compte de l'offre en France et des politiques tarifaires du groupe Bayer ;

- **travailler sur la prise de commande en pharmacie** : mise au point d'un argumentaire de vente pour les délégués pharmaceutiques, détermination des remises accordées, mise en place de la vente directe, etc. ;

- **travailler sur la maquette des articles de conditionnement** (étui et notice) tout en respectant le texte obligatoire validé par les affaires réglementaires. Le packaging des spécialités PMF a un rôle important car ces spécialités ne sont pas rangées dans les tiroirs des pharmacies (spécialités PMO) mais bien visibles du Grand Public. Pour cela, il doit être attractif et clair (indication bien visible, code-couleur et design attractifs). La difficulté est que la réalisation de ces maquettes a commencé avant l'octroi de l'AMM (afin d'anticiper le lancement) et que les annexes AMM finales (RCP, notice et étiquetage) n'étaient donc pas connues. La réalisation de ces maquettes a donc été basée sur les textes réglementaires déposés à l'AFSSAPS lors de la soumission du dossier mais il était difficile de prévoir les modifications que pourrait faire l'AFSSAPS lors de son évaluation. Il a tout de même fallu anticiper la préparation de ces maquettes en espérant que les propositions faites soient acceptées. Citons le cas par exemple du pictogramme « comprimé MUPS » (présenté à la figure 4) qui avait été déposé dans les annexes AMM lors de la demande de délistage de Mopralpro[®] dans le but de mettre en exergue cet avantage-produit. Jusqu'au dernier moment, il a subsisté une grande incertitude quant à l'acceptation de ce pictogramme car les pictogrammes peuvent être assimilés à de la publicité. L'AFSSAPS l'a accepté lors de l'octroi de l'AMM.

Figure n° 4 : Pictogramme représentant le comprimé « MUPS »
et figurant sur le conditionnement extérieur de Mopralpro®



- **mettre en place avec le département logistique un planning prévisionnel de production** en fonction des ventes estimées du produit.

III.3.3. La logistique

Le rôle du département logistique est de définir un planning de production tout en tenant compte des différentes contraintes :

- mise à disposition des articles de conditionnement imprimés ;
- disponibilité de la ligne de production à l'usine ;
- date de mise à disposition souhaitée par le marketing.

Dans le cas de ce lancement, vient s'ajouter à cette liste de contraintes l'incertitude quant à la date d'approbation de l'AMM par l'AFSSAPS.

En effet, ce n'est qu'au moment de l'approbation finale par l'AFSSAPS que les textes définitifs des conditionnements et de la notice sont connus (obtention de l'AMM et de ses annexes). Il faut donc anticiper au maximum pour être prêt à tout moment à produire les articles de conditionnement afin de perdre le moins de temps possible et que l'usine puisse ensuite prendre le relai en production.

Ce département doit donc être impliqué très en amont du lancement et dans le suivi du projet pour adapter et modifier le planning de production dès que nécessaire.

Le département logistique travaille également en étroite collaboration avec le département marketing pour adapter les volumes de production aux volumes prévisionnels de vente.

L'objectif consiste à éviter tout risque de rupture de stock dans les mois qui suivent le lancement du produit ce qui serait dommageable.

III.4. LES DIFFERENTES ETAPES REGLEMENTAIRES

Etudions de plus près les différentes étapes réglementaires qui ont permis le délistage de l'oméprazole en France aboutissant ainsi à l'obtention de l'AMM Mopralpro[®] en PMF en mai 2010.

III.4.1. Le transfert des AMM acquises

Suite à l'accord de licence entre Bayer Consumer Care et AstraZeneca, le pôle réglementaire a dû procéder au transfert des AMM Mopral[®] 10 et 20 mg, comprimés gastrorésistants vers Bayer Santé Familiale afin que Bayer Santé Familiale devienne titulaire et exploitant de ces AMM.

Tout changement de laboratoire titulaire/exploitant d'une AMM doit, en effet, faire l'objet d'une demande préalable aux autorités de santé. Le dossier de transfert d'AMM et de changement d'exploitant comprend les pièces suivantes :

- une lettre d'accord de transfert de ces AMM signée du Pharmacien Responsable d'AstraZeneca ;
- le nom des médicaments concernés, leurs compositions et leurs RCP ;
- les copies certifiées conformes par AstraZeneca des deux AMM transférées ;
- une lettre expliquant la situation actuelle et la situation proposée (titulaire/exploitant/fabricant) ;
- le nom et l'adresse exacte du futur titulaire, du futur exploitant et du fabricant ;
- la désignation des lieux de fabrication, de contrôle et de conditionnement ;
- l'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles ont été subordonnées ces AMM et, notamment, de respecter les méthodes de fabrication et de contrôle ;
- l'autorisation d'ouverture du fabricant en vigueur ;
- l'autorisation d'ouverture de Bayer Santé Familiale en vigueur ;
- l'extrait K bis ou équivalent de Bayer Santé Familiale ;

- un projet d'AMM modifié (RCP, notice et étiquetage).

Le calendrier d'évaluation est le suivant :

- concernant un transfert de titulaire : si à l'issue des 60 jours à compter de la date de réception de la demande, le laboratoire n'a pas reçu de réponse de l'AFSSAPS, alors ce silence vaut autorisation.
- concernant un changement d'exploitant : si à l'issue des 90 jours à compter de la date de réception de la demande, le laboratoire n'a pas reçu de réponse, alors ce silence vaut également autorisation et le laboratoire peut procéder à la modification.

Bayer Santé Familiale est devenu officiellement titulaire des AMM en décembre 2008.

III.4.2. Le changement de dénomination des AMM acquises

En parallèle, le pôle réglementaire a également déposé un dossier de demande de changement de dénomination pour ces deux AMM car la dénomination initiale de ces AMM (Mopral®) était la propriété des Laboratoires AstraZeneca et, de plus, exploitée par ce laboratoire sous forme de gélules (Mopral® 10 mg, microgranules gastrorésistants en gélule et Mopral® 20 mg, microgranules gastrorésistants en gélule).

Un dossier de variation de type IB a donc été déposé à l'AFSSAPS en parallèle du transfert des AMM proposant les dénominations suivantes :

- Oméprazole Bayer 10 mg, comprimé gastro-résistant ;
- Oméprazole Bayer 20 mg, comprimé gastro-résistant.

III.4.3. La stratégie de dépôt

Le souhait de Bayer Santé Familiale était de pouvoir obtenir le délistage de l'oméprazole au dosage le plus fort (20 mg). Ce projet était donc ambitieux car, généralement, les molécules délistées le sont au dosage le plus faible (l'oméprazole est également disponible au dosage 10 mg), cela pour limiter tous risques lors de l'utilisation autonome du médicament par le patient.

Bayer Santé Familiale devait donc démontrer par un rapport d'expert que l'utilisation de l'oméprazole au dosage de 20 mg était sans risque pour le patient et adapté à un usage en automédication.

Par ailleurs, Bayer Santé Familiale devait définir la stratégie réglementaire de dépôt la plus pertinente pour permettre une issue favorable rapide à ce projet.

III.4.3.1. Les objectifs de la réunion de concertation avec l'AFSSAPS

Pour s'assurer de la faisabilité de ce délistage et du choix de la stratégie de dépôt envisagée, il était préférable de rencontrer les autorités de santé en amont.

Une réunion de concertation a donc eu lieu à l'AFSSAPS en décembre 2008 où Bayer Santé Familiale a présenté les aspects cliniques et réglementaires du dossier de demande de délistage.

D'un point de vue clinique et scientifique, l'objectif était de démontrer à l'AFSSAPS, par les données disponibles et le recul d'utilisation de la molécule, que l'usage de l'oméprazole au dosage de 20 mg était adapté en automédication et sans risque.

D'un point de vue réglementaire, l'objectif était de valider avec l'AFSSAPS la stratégie de dépôt envisagée par Bayer Santé Familiale. La piste de dépôt la plus évidente était de soumettre une **variation de type II** « demande de délistage » pour faire simplement varier l'AMM existante à base d'oméprazole 20 mg récemment transférée. Une telle variation nécessitait de fournir un rapport d'expert justifiant la demande de délistage pour un usage sécurisé en automédication et d'adapter les annexes de l'AMM en ce sens (RCP, notice, étiquetage). Par rapport à une nouvelle demande d'AMM, cette modalité de dépôt évitait de soumettre une partie pharmaceutique (module 3), une partie pharmaco-toxicologique (module 4) et une partie clinique (module 5).

III.4.3.2. Les conclusions de la réunion de concertation avec l'AFSSAPS

Concernant l'aspect clinique et scientifique du projet, la conclusion de cette réunion a été positive puisque l'AFSSAPS a accepté d'évaluer le dosage de 20 mg en automédication ; ce

dosage à « pleine dose » est connu pour être plus efficace que le dosage de 10 mg et ce, sans prise de risque supérieure pour le patient. Toutefois, les points additionnels suivants devaient être explicitement détaillés lors du dépôt du dossier :

- la capacité d'autodiagnostic des patients c'est-à-dire la capacité des patients à détecter et à traiter de façon autonome les symptômes liés au RGO ;
- les facteurs de risque des patients ciblés (d'âge supérieur à 18 ans) ;
- les risques liés à une utilisation répétée ;
- l'expérience d'automédication dans les autres pays commercialisant cette spécialité (Suède, Royaume-Uni, Danemark, USA) : les conditions d'exonération octroyées dans ces pays, le RCP et la notice validés, les données de vente ;
- le futur plan de communication et de promotion de Bayer Santé Familiale pour ce lancement.

Par ailleurs, d'un point de vue réglementaire, l'AFSSAPS a informé Bayer Santé Familiale qu'une procédure d'arbitrage communautaire avait lieu au même moment pour toutes les AMM à base d'oméprazole enregistrées en Europe.

Ce type de procédure peut être demandé à l'initiative des autorités compétentes d'un Etat membre ou à l'initiative du laboratoire titulaire de l'AMM lorsqu'un médicament « *a fait l'objet, de la part d'Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, de décisions divergentes concernant l'autorisation, sa modification, sa suspension ou son retrait (article R.5121-51-8 du CSP)* ». L'Etat membre ou le laboratoire initiant cette procédure saisit l'EMA qui est en charge d'évaluer les AMM impactées. A l'issue de la procédure d'arbitrage, les autorités compétentes des Etats membres concernés délivrent, modifient, suspendent ou retirent l'AMM dans un délai de 30 jours, conformément à la décision prise par la Commission européenne à l'issue de cette procédure (article R.5121-51-11 du CSP).

Dans cet exemple, la procédure d'arbitrage a été initiée par le « Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Humans (CMDh) », selon l'article 30 de la directive 2001/83 EC, en raison des divergences de RCP, notices et étiquetages observées en Europe entre les différentes AMM à base d'oméprazole (« Rx » et/ou OTC) commercialisées. Le seul laboratoire concerné était AstraZeneca puisqu'il était titulaire de toutes ces AMM enregistrées nationalement dans différents Etats membres. En juin 2008, la

Commission européenne demandait au « Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) » d'harmoniser ces AMM nationales. Le CMDh considérant que toutes les AMM d'AstraZeneca étaient concernées par l'arbitrage, y compris les AMM transférées à d'autres laboratoires, cette procédure allait donc retarder l'évaluation de la variation de type II envisagée par Bayer Santé Familiale (dans le contexte de ce délistage) puisqu'il faudrait attendre la fin de cet arbitrage européen pour que notre demande soit évaluée par l'AFSSAPS.

D'un point de vue réglementaire, la recommandation de l'AFSSAPS était donc de déposer cette demande de délistage en passant par **une nouvelle demande d'AMM nationale positionnée en « extension de gamme »**. Cette nouvelle AMM étant demandée nationalement par Bayer Santé Familiale, elle n'était pas concernée par l'arbitrage européen.

Lors du dépôt d'une nouvelle demande d'AMM, plusieurs positionnements sont prévus par la réglementation⁵² (AMM générique, AMM hybride, en « extension de gamme », en « usage bien établi » (usage connu en Europe depuis au moins 10 ans), en « usage traditionnel » (usage connu depuis au moins 30 ans) pour les médicaments à base de plantes, en « informed consent » (un laboratoire copie lui-même une de ses propres AMM), association fixe, produit biologique similaire, autres cas). Le positionnement conditionne les parties de dossier à déposer (dossier complet ou allégé) et les redevances dues aux autorités de santé.

Un dépôt en « extension de gamme » consiste à étendre une AMM existante du point de vue de :

- sa biodisponibilité ;
- sa pharmacocinétique ;
- son dosage ;
- sa forme pharmaceutique
- sa voie d'administration ;
- sa composition qualitative en substance active (ex : changement du sel/ester, du solvant d'extraction pour les extraits de plante, etc.) sans que celle-ci soit considérée comme une nouvelle substance active ;
- l'aromatisation (changement ou ajout d'un arôme).

⁵² European Commission, Notice to applicants (volume 2B). Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm (consulté le 4 septembre 2011).

Pour cela, le laboratoire doit être titulaire d'une AMM initiale et déposer sa nouvelle demande d'AMM en « extension de gamme » sur la base du dossier de l'AMM initiale. Le dépôt en « extension de gamme » consiste en une demande d'AMM simplifiée : le module 3 (pharmaceutique) doit être déposé ; les modules 4 (pharmaco-toxicologique) et 5 (clinique) ne sont pas requis mais des résumés de ces modules signés d'un expert doivent être déposés. Le laboratoire obtient alors une nouvelle AMM grâce à un dépôt de dossier allégé.

Bayer Santé Familiale étant titulaire d'une AMM à base d'oméprazole 10 mg, un dépôt en « extension de gamme » à un dosage de 20 mg semblait possible. Par ailleurs, cette stratégie était acceptable pour l'AFSSAPS à condition toutefois que Bayer Santé Familiale s'engage à harmoniser les annexes AMM de cette future spécialité à celles qui seraient approuvées en fin de procédure d'arbitrage européen.

Mais ce positionnement réglementaire d'enregistrement n'avait pas été prévu ainsi au départ (seul le dépôt d'une variation de type II avait été envisagé), il a donc fallu que notre maison-mère fournisse rapidement un module 3, un module 4 et un module 5 ainsi que leurs résumés signés d'un expert (modules 2.3, 2.4 et 2.5).

III.4.4. Le dépôt d'une nouvelle demande d'AMM

Bayer Santé Familiale a donc respecté les recommandations de l'AFSSAPS et procédé au dépôt d'une nouvelle demande d'AMM positionnée en « extension de gamme » en février 2009.

III.4.4.1. Le nom de marque

Bayer Santé Familiale a déposé cette nouvelle demande d'AMM en automédication sous la dénomination Mopralpro[®] 20 mg, comprimé gastro-résistant, comme cela avait été conclu lors de l'accord de licence avec AstraZeneca.

III.4.4.2. La constitution du dossier

Les affaires réglementaires ont compilé toutes les données nécessaires à la constitution du dossier de demande en collaboration avec la maison-mère et AstraZeneca comme le prévoyait l'accord de licence.

Le dossier de la maison-mère a été reçu en janvier 2009 :

- le module pharmaceutique (module 3) et son résumé (module 2.3) ;
- les modules pharmaco-toxicologique (module 4) et clinique (module 5) essentiellement bibliographiques, ainsi que leurs résumés (module 2.4 et 2.5) ;
- les données de pharmacovigilance ;
- et les pièces administratives à joindre au module 1 pour le dépôt (autorisation d'ouverture du site fabricant, certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), etc.).

Les affaires réglementaires ont travaillé en parallèle avec un consultant à la rédaction du **rapport d'exonération** requis en tenant compte des spécificités liées à l'usage de l'oméprazole en France. L'objectif de ce rapport était de démontrer que l'oméprazole, dans les conditions d'exonération proposées, ne présentait aucun risque pour les patients, même en cas de mésusage. Ce rapport s'est basé sur la pharmacologie, le profil de tolérance, l'efficacité de la substance active au dosage de 20 mg mais également sur la justification du traitement par de l'oméprazole au plan thérapeutique. Une partie a également été consacrée à l'utilisation de l'oméprazole en automédication, comme demandé en réunion de concertation par l'AFSSAPS. Les points suivants y ont, notamment, été détaillés : la capacité d'autodiagnostic des patients, les facteurs de risque des patients ciblés (adultes de plus de 18 ans), l'expérience d'automédication dans les autres pays. Ce rapport a été complété d'une analyse, réalisée par un expert gastro-entérologue, sur les risques potentiels de l'utilisation itérative de l'oméprazole au dosage de 20 mg en automédication. Ce rapport a été intégré au module 2.5.

Les affaires réglementaires ont également dû rédiger en parallèle les **annexes AMM (RCP, notice et étiquetage)**. Pour cela, il a fallu tenir compte de l'avancement du projet d'arbitrage européen afin d'en rester le plus proche possible, tout en restant également fidèle à la notice allemande de cette même spécialité commercialisée en automédication en Allemagne afin de pouvoir utiliser leur test de lisibilité. Cette seconde démarche (notice fidèle à la notice allemande) permettait de gagner du temps. En effet, les tests de lisibilité de notices sont

obligatoires lors des dépôts d'AMM. Ils sont réalisés par des sociétés prestataires qui convoquent un panel d'utilisateurs représentatif afin de valider la bonne compréhension de la notice. Ces tests se planifient à l'avance et, dans le cadre de ce dépôt, il aurait fallu retarder la soumission du dossier à l'AFSSAPS de 2 à 3 mois ce qui n'était pas envisageable. Il fallait également ici tenir compte des spécificités nationales à intégrer à ces annexes dans la mesure où la demande d'AMM était déposée en procédure nationale : excipients à effet notoire listés dans le RCP et interactions médicamenteuses listées dans le RCP selon le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'AFSSAPS.

Un **Bon-A-Tirer (BAT) de la notice** a dû être préparé par le service Packaging de Bayer Santé Familiale. Ce BAT doit obligatoirement être déposé lors du dépôt d'une nouvelle demande d'AMM et respecter les caractéristiques décrites dans la ligne directrice européenne « guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use (revision 1, 12 January 2009) » (notice au format paysage de préférence, texte aligné à gauche, etc.). Le BAT devait être strictement identique (le fond et la forme) à la notice allemande pour respecter les remarques issues du test de lisibilité allemand repris et traduit en français dans le dossier de demande d'AMM.

Enfin, Bayer Santé Familiale a travaillé sur le développement d'un **programme de formation scientifique** à l'ensemble des options thérapeutiques, à l'entretien-conseil et à la physiopathologie du RGO afin d'accompagner les pharmaciens dans la mise à disposition en automédication de cette nouvelle option thérapeutique (les IPP).

III.4.4.3. La recevabilité technico-réglementaire du dossier

Une fois le dossier d'AMM soumis à l'AFSSAPS, celui-ci doit passer l'étape de recevabilité technico-réglementaire où sont vérifiés les points suivants :

- positionnement adapté du dossier (tous les critères sont remplis) ;
- présence de tous les modules requis (modules 1 (administratif), module 2 (résumés d'expertise pharmaceutique, pharmaco-toxicologique et clinique), module 3 (pharmaceutique), module 4 (pharmaco-toxicologique), module 5 (clinique)) ;
- présence de toutes les annexes à l'application form requises dans le module 1 (autorisation d'ouverture, certificats BPF, etc.).

Contre toute attente, puisque discuté en réunion de concertation avec l'AFSSAPS, le dossier de demande de délistage déposé par Bayer Santé Familiale a été jugé irrecevable en mars 2009 par l'AFSSAPS pour les raisons suivantes :

- le positionnement en « extension de gamme » n'était pas acceptable car Bayer Santé Familiale était déjà titulaire d'une AMM Oméprazole Bayer 20 mg, comprimé gastro-résistant ;
- de plus, l'extension de gamme ne pouvait être accordée que sous la même dénomination Oméprazole Bayer. Or, la dénomination demandée pour cette nouvelle AMM était Mopralpro®.

Bayer Santé Familiale a donc dû revoir en urgence le positionnement du dossier et a finalement déposé ce même dossier sous le positionnement dit « informed consent » comme la réglementation le prévoit. Ce positionnement autorise un laboratoire pharmaceutique à copier une de ses propres AMM, ici l'AMM d'Oméprazole Bayer 20 mg, comprimé gastro-résistant, l'obligeant ainsi à trouver une nouvelle dénomination à la nouvelle AMM-copie, ce qui arrangeait bien Bayer Santé Familiale qui souhaitait pouvoir lancer cette spécialité avec le nom de marque Mopralpro®.

Le dossier a été jugé recevable en avril 2009. Dès lors, l'évaluation par les différents Groupes de Travail pouvait enfin commencer.

III.4.4.4. L'évaluation du dossier

III.4.4.4.1. La première évaluation

Le dossier de demande de délistage a été évalué par différents Groupes de Travail au sein de l'AFSSAPS :

- GT Médicaments Génériques (GT MG) ;
- GT PMF ;
- GT dénomination.

Le GT MG est le groupe de travail qui évalue la partie pharmaceutique (module 3) des dossiers des spécialités génériques. Le dossier de demande de Mopralpro® étant positionné en « informed consent », cette spécialité est considérée comme un médicament générique. Ce

groupe de travail, programmé en mai 2009, a sollicité une mesure d’instruction pour ce dossier soulevant des questions sur la partie pharmaceutique.

Le GT PMF est chargé d’évaluer la partie clinique du dossier et rend un avis au plan thérapeutique. Celui-ci a également soulevé des questions lors de son évaluation.

Enfin, le GT dénomination évalue le nom de marque proposé. La proposition de nom de marque Mopralpro[®] a été refusée par l’AFSSAPS considérant que le suffixe « PRO » laissait penser que cette spécialité était réservée à la prescription médicale. Or, son usage était destiné à l’automédication.

Bayer Santé Familiale a tout de même réitéré sa demande en défendant l’utilisation de ce nom de marque en automédication sur la base des arguments suivants :

- à savoir que le suffixe « PRO » est aussi bien utilisé pour des spécialités de prescription médicale obligatoire (exemples : Prodafalgan[®], Profenid[®], Protexel[®], Prozac[®], Norprolac[®], HBVaxPro[®], M-M-RVaxPro[®], Neupro[®]) que de prescription médicale facultative ;
- et qu’un nombre important de médicaments d’automédication ont, au moment de ce dépôt, une dénomination se finissant par PRO (exemples : Gavisconpro[®], Dolirhumpro[®], Dolipro[®], Nurofenpro[®]).

De l’acceptation de ce nom stratégique par les autorités de santé dépendait la notoriété du lancement en automédication.

L’argumentaire présenté par Bayer Santé Familiale défendant le nom de marque Mopralpro[®] a permis d’aboutir à un avis favorable de ce groupe de travail en juillet 2009.

Rappelons que lors de l’évaluation d’une nouvelle AMM, la Commission d’AMM évalue le dossier de demande sur la base des avis émis en groupes de travail et émet un avis final sur la partie pharmaceutique et la partie thérapeutique. Ces avis peuvent être favorables (s’il n’y a aucune question soulevée par les groupes de travail), peuvent conduire à une mesure d’instruction (quand des points restent à compléter ou à clarifier) ou à un projet de rejet en cas de refus du dossier.

Dans cet exemple, la demande d’AMM a été évaluée en Commission d’AMM le 23 octobre 2009 qui a décidé d’une mesure d’instruction. Celle-ci a concerné **la partie pharmaceutique**,

où des points étaient à compléter (en partie 3.2.P du module 3) et **la partie thérapeutique** où les points suivants devaient être précisés ou revus :

- le moment de la prise des comprimés d'oméprazole 20 mg (matin ? soir ?) ;
- la population cible exacte ;
- l'harmonisation du RCP et de la notice Mopralpro[®] à l'information-produit adoptée à l'issue de la procédure d'arbitrage européen des spécialités à base d'oméprazole en cours ;
- la mise à disposition d'une notice au format paysage avec le texte aligné à gauche.

Les affaires réglementaires et la maison-mère ont alors redoublé d'efforts pour que la réponse à cette mesure d'instruction puisse être déposée rapidement. Celle-ci a été déposée à l'AFSSAPS en décembre 2009.

III.4.4.4.2. La deuxième évaluation

Il a fallu ensuite suivre le dossier de manière rapprochée à l'AFSSAPS pour que cette réponse soit rapidement évaluée. Le dossier est donc de nouveau passé en Groupes de Travail MG et PMF puis en Commission d'AMM. En mars 2010, la Commission d'AMM a émis un avis favorable à l'octroi de l'AMM Mopralpro[®].

Pour autant, à la grande surprise de Bayer Santé Familiale, l'AFSSAPS n'a, à cette date, pas délivré l'AMM de Mopralpro[®] car l'octroi d'une AMM nationale dans le cadre d'un délistage est conditionné par la parution au J.O. de la décision d'exonération de la substance active concernée de la liste des substances vénéneuses.

Les affaires réglementaires ont alors été surpris de voir que la demande de délistage n'était pas parvenue à l'Académie Nationale de Pharmacie. Elles ont alors fait leur possible pour que cette demande de délistage soit évaluée au plus vite par l'Académie Nationale de Pharmacie qui a réussi à rendre un avis favorable à cette demande de délistage à la fin du mois de mars 2010. Suite à cet avis favorable, l'AMM de Mopralpro[®] n'a toujours pas été octroyée car elle était dépendante de la parution de l'arrêté d'exonération de l'oméprazole 20 mg.

III.4.5. L'exonération de l'oméprazole de la liste des substances vénéneuses

Lors de la soumission de cette nouvelle demande d'AMM, Bayer Santé Familiale a apporté les données nécessaires permettant de soutenir le délistage de l'oméprazole dans les conditions suivantes :

Tableau n°10 : Les conditions de délistage de l'oméprazole souhaitée par Bayer Santé Familiale lors de la soumission du dossier à l'AFSSAPS

Nom de la substance vénéneuse	Formes pharmaceutiques ou voies d'administration	Non divisés en prises. Concentration maximale % (en poids)	Divisés en prises. Doses limites par unité de prise (en grammes)	Quantité maximale de substance remise au public (en grammes)	Durée de traitement maximale
Oméprazole	Voie orale	/	20 mg	280 mg	14 jours

Suite à l'avis favorable de l'Académie Nationale de Pharmacie, le Directeur Général de l'AFSSAPS a pu préparer et transmettre l'arrêté d'exonération à la DGS pour signature et publication au J.O.

La décision d'exonération de l'oméprazole a enfin été publiée par arrêté au J.O. le 11 mai 2010 et l'AMM de Mopralpro[®] a finalement été octroyée à Bayer Santé Familiale le 20 mai 2010.

La date de lancement initialement prévue a donc pu être respectée puisqu'en juin 2010 Mopralpro[®] était sur le marché sous deux tailles de conditionnement différentes (7 comprimés et 14 comprimés), tailles de conditionnement respectant les conditions d'exonération (quantité

maximale de substance active remise au public ne dépassant pas 280 mg). La réussite de ce lancement ne dépendait plus maintenant que de la stratégie de communication mise en place et de l'acceptation de ce traitement en automédication par les patients et par les pharmaciens dont le conseil est primordial.

III.5. LA MISE EN PLACE D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE

Afin de surveiller cette molécule nouvellement délistée, l'AFSSAPS a demandé à Bayer Santé Familiale en juillet 2010 de mettre en place une enquête observationnelle sur le terrain.

L'objectif de cette étude était pour l'AFSSAPS d'analyser et de surveiller l'utilisation de l'oméprazole dans les conditions réelles d'emploi en automédication. En effet, l'AFSSAPS disposait d'un recul suffisant de l'utilisation de l'oméprazole en PMO, ce qui a permis d'obtenir le délistage de cette molécule. Cependant, son usage en automédication était une nouvelle pratique. Il fallait mettre en place une étude qui permettrait de collecter les données relatives à cette pratique tant au niveau des effets indésirables, des mésusages que de la compréhension des messages délivrés aux patients lors du conseil officinal, de l'adhésion au schéma de prescription par les patients et de l'adéquation de la population ciblée par l'AMM Mopralpro[®] avec la population de patients utilisant réellement ce traitement.

Cette étude a commencé le 15 janvier 2011, après validation du protocole par l'AFSSAPS, et est toujours en cours. La fin de l'étude est planifiée au 15 octobre 2011.

Cette étude a consisté au recrutement de 277 pharmacies (délivrant Mopralpro[®]) visant à inclure au total 1360 patients. Ces pharmacies ont été tirées au sort. Chaque pharmacie doit inclure dans l'étude les 6 premières personnes se présentant à l'officine dans le cadre du conseil pharmaceutique pour une symptomatologie susceptible de bénéficier d'une délivrance Mopralpro[®] sur le conseil du pharmacien ou à la demande directe de la personne, et acceptant de participer à un suivi de 3 mois.

Le protocole comporte un suivi en 3 étapes pour les personnes incluses dans l'étude (un questionnaire d'inclusion rempli à l'officine, un carnet de suivi du traitement par Mopralpro[®]

à renvoyer à la fin du traitement au centre de collecte des données et un questionnaire de suivi à 3 mois).

Les objectifs de l'étude sont les suivants :

- Objectif principal : Décrire les conditions réelles d'utilisation de Mopralpro® en automédication par les personnes suivant le traitement au cours des 3 mois suivant sa délivrance.

- Objectifs secondaires :

- Décrire la population des personnes auxquelles les pharmaciens délivrent Mopralpro® en automédication ;
- Décrire la fréquence d'éventuels effets indésirables et leur nature ;
- Evaluer au cours des 3 mois de suivi :
 - l'évolution de la symptomatologie initiale ;
 - son éventuelle persistance ou sa récurrence ;
 - ses modalités de prise en charge (consultations médicales, traitements, investigations) ;
 - la satisfaction des personnes.
- Evaluer les facteurs susceptibles d'influencer :
 - le niveau de soulagement des personnes ;
 - la survenue d'effets indésirables ;
 - la fréquence de survenue des récurrences ;
 - la satisfaction des personnes.

Toutes les données sont compilées au fur et à mesure et seront analysées à la fin de l'étude par une société de recherche externe sous contrat. Ces sociétés sont couramment appelées « CRO » (Contract Research Organization).

A l'issue de cette étude, les résultats seront soumis à l'AFSSAPS. Ils permettront de vérifier qu'il n'y a pas de déviance importante aux conditions d'emploi de Mopralpro® telles que présentées dans l'AMM.

III.6. LES ENSEIGNEMENTS TIRES DE CE CAS PRATIQUE

Le tableau ci-dessous résume les différentes étapes qui ont permis le lancement de Mopralpro[®] en automédication. Il montre que l'AMM de Mopralpro[®] a pu être obtenue rapidement (16 mois) puisque la moyenne pour l'obtention d'une AMM en France est de 18 à 24 mois.

Tableau n°11 : Le projet Mopralpro[®] étape par étape

<u>Dates</u>	<u>Qui</u>	<u>Etapas du projet</u>
Décembre 2008	Bayer Santé Familiale	Transfert des AMM Mopral [®] 10 et 20 mg, comprimés gastro-résistants AstraZeneca vers Bayer Santé Familiale
Décembre 2008	Bayer Santé Familiale	Réunion de concertation avec l'AFSSAPS
Février 2009	Bayer Santé Familiale	Dépôt du dossier d'AMM Mopralpro[®] 20 mg, comprimé gastro-résistant à l'AFSSAPS
Mars 2009	AFSSAPS	Non recevabilité technico-réglementaire du dossier : mauvais positionnement réglementaire
Avril 2009	AFSSAPS	Recevabilité technico-réglementaire du dossier
Octobre 2009	AFSSAPS	Mesure d'instruction pharmaceutique et thérapeutique
Décembre 2009	Bayer Santé Familiale	Réponse à la mesure d'instruction
Mars 2010	AFSSAPS	Avis favorable de la Commission d'AMM pour l'octroi de l'AMM Mopralpro [®]
Mars 2010	Académie Nationale de Pharmacie	Avis favorable pour l'exonération de l'oméprazole (20 mg) de la liste des substances vénéneuses
11 mai 2010	J.O.	Parution de l'arrêté d'exonération de l'oméprazole (20 mg)
20 mai 2010	AFSSAPS	Octroi de l'AMM Mopralpro[®]

21 mai 2010	Bayer Santé Familiale	1 ^{ères} communications Mopralpro [®] auprès des professionnels de santé
Juin 2010	Bayer Santé Familiale	Mise sur le marché de Mopralpro[®]
Juillet 2010	AFSSAPS	- Premiers Visa GP octroyés - Evaluation des <u>publicités audiovisuelles</u> ajournées en l'attente de la présentation par Bayer Santé Familiale d'un protocole d'étude observationnelle
Août 2010	Bayer Santé Familiale	Présentation à l'AFSSAPS d'un protocole d'étude observationnelle
Octobre 2010	AFSSAPS	Approbation de la première publicité télévisée Mopralpro[®]
Janvier 2011	Bayer Santé Familiale	Début de l'étude observationnelle Mopralpro [®]
15 octobre 2011	Bayer Santé Familiale	Fin de l'étude observationnelle Mopralpro [®]

Ce cas pratique montre l'importance de rencontrer les autorités de santé en amont. En effet, dans ce cas, cette rencontre a été bénéfique puisque qu'elle a permis à Bayer Santé Familiale :

- de s'assurer que le délistage de l'oméprazole au dosage « fort » (20 mg) était acceptable ;
- d'éviter la procédure européenne d'arbitrage qui avait lieu au même moment en déposant une nouvelle demande d'AMM au lieu d'une variation de type II ;
- d'intégrer dans le dossier initial les données complémentaires requises par l'AFSSAPS.

Cette rencontre a également facilité la communication et a permis de mieux suivre l'avancement de l'évaluation du dossier par la suite.

Ce cas concret montre également l'importance d'une communication transversale entre les différents départements impliqués au sein du laboratoire. Cette communication a été essentielle :

- pour l'optimisation des données fournies dans le dossier d'AMM ;
- pour la préparation de campagnes de communication impactantes et acceptables réglementairement ;

- pour la préparation anticipée des articles de conditionnement afin de pouvoir mettre sur le marché le médicament dès l'octroi de l'AMM. Nous voyons, en effet, qu'à peine 2 semaines après l'octroi de l'AMM, Mopralpro[®] était disponible en officine.

Outre, les enseignements apportés en termes de communication, ce cas pratique nous permet de mieux connaître la réglementation dans le cadre de la réalisation d'un « switch » : notamment les critères d'éligibilité auxquels un médicament PMF doit répondre, les conditions nécessaires à l'exonération d'une substance active de la liste des substances vénéneuses et les différents types de procédures envisageables avec leurs avantages et leurs inconvénients.

Enfin, ce cas pratique nous permet de visualiser le circuit d'évaluation d'un délistage. Il nous permet de constater que l'octroi d'une AMM dans le cadre d'un délistage national ne dépend pas uniquement de l'avis favorable de la Commission d'AMM de l'AFSSAPS mais dépend également de l'avis de l'Académie Nationale de Pharmacie et de la parution de l'arrêté d'exonération de la substance active au J.O.

Depuis l'octroi de l'AMM Mopralpro[®], 57 publicités Grand Public (telles que bannières internet, site internet, publicités télévisées, annonces presse GP, PLV en officine, etc.) et 46 publicités destinées aux professionnels de santé (annonces presse professionnelles, aide de visite, bannière internet, site internet, etc.) ont été déposées à l'AFSSAPS. La diffusion de ces publicités a participé au succès de ce lancement puisque Mopralpro[®] est rapidement devenu leader de son marché (en 2 mois) atteignant, en juillet 2011, 59 % de parts de marché devant Pantoloc[®] Control (29 %) et Pantozol[®] Control (11 %)⁵³.

⁵³ IMS-Pharmatrend, Cumul Mobile Annuel Juillet 2011.

CONCLUSION

Parmi ses voisins européens, le marché d'automédication français est l'un des moins développés. En effet, même si l'offre de médicaments PMF en France n'est pas négligeable, le système de santé français, de par ses caractéristiques, participe peu à son développement. Cela s'explique notamment par le fait qu'en France la majorité des spécialités PMF (75% en valeur en 2010⁵⁴) est remboursée, alors que nos pays voisins assimilent largement médicaments PMF et médicaments non remboursables.

Le patient français a donc tendance à consulter son médecin même dans le cas de pathologies bénignes qui pourraient relever de l'automédication. Ainsi, il n'a pas à supporter le coût du traitement ni celui de la consultation également remboursée. Dans un contexte de déficit sans cesse croissant de la Sécurité Sociale, le gouvernement français cherche donc des solutions pour diminuer les dépenses de santé publiques. Développer le marché d'automédication est l'un des leviers d'actions choisi par le gouvernement.

Différentes mesures participent au développement du marché d'automédication, notamment l'éducation des patients dans la prise en charge autonome de certaines pathologies bénignes ne nécessitant pas forcément la consultation du médecin. Le rôle de conseil du pharmacien est mis en avant par les pouvoirs publics et des campagnes de sensibilisation destinées aux patients sont réalisées (citons l'exemple de la sensibilisation au « libre-accès » et des brochures développées par l'AFSSAPS dans ce contexte). Dans le même temps, pour que les dépenses de santé publiques puissent être diminuées, le gouvernement procède à la réévaluation de nombreuses spécialités aboutissant ainsi à plusieurs vagues de déremboursements. Certaines spécialités PMF n'étant plus remboursées, le patient ne voit plus nécessairement l'intérêt de consulter au préalable le médecin et s'adresse directement à son pharmacien. Par ailleurs, développer ce marché consiste également à augmenter l'offre de traitements. La procédure de délistage est, dans ce contexte, une innovation car elle permet à de nouvelles molécules (initialement « listées ») d'accéder à ce marché. De nouveaux traitements sont alors directement accessibles en pharmacie sans ordonnance.

⁵⁴ AFIPA, Présentation IMS Health France du 10 mars 2011, Les chiffres clés de l'automédication en 2010. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (consulté le 15 octobre 2011).

La procédure de délistage est, pour le gouvernement, l'opportunité de développer l'offre de traitements d'automédication en pharmacie mais est également, pour les laboratoires pharmaceutiques, l'opportunité d'allonger le cycle de vie de certains médicaments, initialement de PMO, à l'approche de l'expiration de leurs brevets.

L'ensemble de ces mesures favorise la croissance du marché d'automédication (+ 5,6 % depuis 2008⁵⁵). Se pose alors la question de son avenir et des engagements à mettre en œuvre pour continuer de développer ce marché et permettre une automédication responsable.

Dans ce contexte, l'AFIPA propose plusieurs leviers d'actions⁵⁶ visant à :

- élargir le champ de l'automédication responsable :
 - élargir le champ de l'automédication responsable à certaines pathologies chroniques sans gravité (et dont les symptômes sont facilement reconnaissables par le patient lui-même, après un premier diagnostic médical) ;
 - permettre aux patients d'accéder à des médicaments d'automédication déjà disponibles dans d'autres pays européens ;
 - valoriser les médicaments d'automédication issus de déremboursements dans le parcours de soin en remplaçant le terme de SMR insuffisant.
- informer et éduquer le patient :
 - donner au patient dès le plus jeune âge une éducation à la santé (hygiène, alimentation, activité physique, identification des symptômes, etc.) au travers de modules intégrés dans les programmes scolaires, afin de rendre plus rapidement les patients autonomes ;
 - valoriser l'automédication responsable auprès des patients en lançant une campagne institutionnelle d'envergure sur les bons réflexes à adopter ;
 - l'AFIPA souhaite que le recours aux marques ombrelles soit favorisé et, dans le but de garantir une bonne information du patient, envisage la création d'un logo spécifique aux médicaments d'automédication ;
- inciter les professionnels de santé à conseiller à leurs patients l'automédication responsable pour le traitement de pathologies bénignes :

⁵⁵ CELTIPHARM, Evolution calculée sur les prix public TTC sorties officines – Cumul Annuel Mobile à fin septembre 2011 versus Cumul Annuel Mobile à fin septembre 2008.

⁵⁶ AFIPA, Les huit propositions de l'AFIPA pour développer l'automédication responsable, octobre 2011. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (consulte le 18 octobre 2011).

- former au cours de leurs études les professionnels de santé à l'automédication responsable.
- lancer une réflexion pour inciter les pharmaciens et convaincre les médecins à conseiller à leurs patients de recourir à l'automédication responsable.

Cependant, il subsiste encore dans notre pays de nombreux freins culturels, politiques, réglementaires et économiques, à commencer par l'absence de définition spécifique du terme « médicament d'automédication » dans le CSP. Le développement de ce marché est donc un travail de longue durée qui nécessite l'implication de diverses entités telles que le gouvernement, les autorités de santé, les syndicats professionnels et les industriels ayant comme objectif commun l'intérêt de la Santé Publique.

.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

¹ Chemtob-Concé M.C.(2007), La fixation du prix et les modalités de remboursement des médicaments en France, Bulletin de l'Ordre, N°896.

² Arrêtés de modification du taux de remboursement du 14 septembre 2001 et du 19 décembre 2001.

³ Goulard.F., Avis N°327 sur le projet de loi de financement de la sécurité sociale présenté à l'Assemblée Nationale du 22 octobre 2002, page 11. Disponible sur : www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rapports/r0327-03.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

⁴ HAS, Recommandation de la Haute Autorité de Santé sur le bien fondé de la prise en charge des médicaments soumis à réévaluation (3^e vague) du 18 octobre 2006. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_456143 (consulté le 14 octobre 2011).

⁵ Journal Officiel de la République française du 16 avril 2010.

⁶ Décret N°2011-56 du 14 janvier 2011 relatif à la participation de l'assuré prévue à l'article L.322-2 du Code de la Sécurité Sociale.

⁷ Arrêté du 30 septembre 2011 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L.62-17 du Code de la Sécurité Sociale, Journal Officiel de la République Française du 5 octobre 2011.

^{8,9} Dr Pouillard J.(2001), L'automédication, Rapport adopté lors de la session du Conseil National de l'Ordre des Médecins de février 2001.

¹⁰ Baumelou A., Lauraire S., Tachot S., Flachaire M. (2006), Automédication. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 1-0153.

¹¹ AFSSAPS, Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative, Bulletin Officiel N°2005-8 : Annonce N°32.

¹² AFIPA (2004), Contribution de l'AFIPA à la réflexion sur l'automédication, Livre Blanc de l'AFIPA.

¹³ AFIPA, Présentation IMS Health France du 10 mars 2011, Les chiffres clés de l'automédication en 2010. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (consulté le 15 octobre 2011).

¹⁴ Baumelou A, Coulomb A. (2006). Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités. Disponible sur : lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000030/0000.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

¹⁵ Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie.

¹⁶ Peny J.M (2006), Quel Attrait pour le marché mondial ?, Dossier Automédication, Pharmaceutiques N°141.

¹⁷ Site internet de l'AFSSAPS, Médicaments en accès direct. Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0#paragraph_17203](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0#paragraph_17203) (consulté le 9 août 2011).

¹⁸ AFIPA, substances actives exonérées des listes des substances vénéneuses (depuis 1990). Disponible sur : www.afipa.org/ (consulté le 16 juin 2011).

¹⁹ AFIPA, Projet de réflexion sur le service médical rendu par les médicaments d'automédication du 23/03/2011.

²⁰ European Commission, A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use (Revision January 2006). Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf (consulté le 19 février 2011).

²¹ Légifrance, Substances vénéneuses destinées à la médecine humaine et vétérinaire.

Disponible sur :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichSarde.do?reprise=true&fastReqId=404596226&idSarde=SARDOBJT000007105967&page=1> (consulté le 18 juillet 2011).

²² AFSSAPS, Groupes de travail rattachés à la Commission d'AMM. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Activites/Expertise/Commissions-et-groupes-de-travail/Commission-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche/Groupes-de-travail-rattaches-a-la-commission-d-AMM> (consulté le 12 août 2011).

²³ European Commission, A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use (Revision January 2006). Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf (consulté le 19 février 2011).

²⁴ AFIPA, Communiqué du 04/11/2010, Promouvoir l'innovation en automédication : créer un environnement favorable au délistage au niveau national et européen.

^{25,26,27} Baumelou A, Coulomb A. (2006). Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs, Rapport commandé par Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités. Disponible sur : lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000030/0000.pdf (consulté le 14 octobre 2011).

²⁸ Leem, Communiqué de presse du 31 mars 2008, Les Entreprises du Médicament s'engagent à promouvoir des bonnes pratiques de gestion des prix des médicaments en libre accès en pharmacie. Disponible sur : <http://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-sengagent-promouvoir-des-bonnes-pratiques-de-gestion-des-prix-des-medi> (consulté le 9 août 2011).

²⁹ Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative, Dossier de presse de juillet 2008, Libre accès à certains médicaments devant le comptoir. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/libre-acces-de-certains-medicaments-devant-le-comptoir.html> (consulté le 14 août 2011).

³⁰ Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie, Journal Officiel de la République Française du 1^{er} juillet 2008.

³¹ AFSSAPS, Médicaments en accès direct. Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0#paragraph_17203](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0#paragraph_17203) (consulté le 9 août 2011).

³² Débat : la vente des médicaments en libre accès en pharmacie, 60 millions de consommateurs. Disponible sur : http://www.60millions-mag.com/libres_echanges/debats/la_vente_des_medicaments_en_libre_acces_dans_les_pharmacies (consulté le 10 août 2011).

³³ AFIPA (2011), Enquête Libre-Accès 2011 : étude quantitative auprès du Grand Public.

³⁴ Décret n° 95. 278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique.

³⁵ L'Ordre des Pharmaciens, Le Dossier Pharmaceutique. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/DP/index2c.htm> (consulté le 12 août 2011).

³⁶ AFSSAPS, Le plan de gestion des risques. Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/5](http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Plan-de-gestion-des-risques/(offset)/5) (consulté le 12 août 2011).

- ³⁷ Lettre des Nouvelles Pharmaceutiques (2007), Risques liés aux médicaments : des plans pour les évaluer, les prévenir ou les minimiser. N°342. Disponible sur : www.ordre.pharmacien.fr/upload/ActuGenerales/790.pdf (consulté le 19 août 2011).
- ³⁸ Décret N°2011-655 du 10 juin 2011 et Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R.5121-154, R.5121-167 et R.5121-179 du CSP et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.
- ³⁹ Bertrand. X. Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, n° 3714, déposé à l'Assemblée Nationale le 1^{er} août 2011. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/13/projets/pl3714.asp> (consulté le 15 octobre 2011).
- ⁴⁰ Arrêté du 5 mai 2011 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. Journal Officiel de la République Française du 10 mai 2011.
- ⁴¹ IMS Dataview OTCSO, Cumul Mobile Annuel en valeur, Juin 2011. IMS Dataview OTCSO, Evolution Cumul Mobile Annuel en valeur Juin 2011 versus Cumul Mobile Annuel en valeur Juin 2010.
- ⁴² AFSSAPS (2007), Argumentaire, Recommandations de bonne pratique : les antisécrotoires gastriques chez l'adulte.
- ⁴³ Monographies Vidal 2011
- ⁴⁴ AFSSAPS (2007), Argumentaire, Recommandations de bonne pratique : les antisécrotoires gastriques chez l'adulte.
- ⁴⁵ Résumé des Caractéristiques des Produits Mopralpro, Pantoloc Control et Pantozol Control.
- ⁴⁶ SNFGE (2001), Conférence de consensus, Le reflux gastro-oesophagien de l'adulte : diagnostic et traitement.
- ⁴⁷ AFSSAPS (2001), Bien vous soigner avec des médicaments disponibles sans ordonnance : brûlures d'estomac et remontées acides.
- ⁴⁸ Richter JE and al.(2000), Efficacy of omeprazole for the treatment of symptomatic acid reflux disease without esophagitis. Arch Intern Med ; 180(12):1810-16.
- ^{49,50} AFSSAPS (2007), Argumentaire, Recommandations de bonne pratique : les antisécrotoires gastriques chez l'adulte.
- ⁵¹ IMS-Pharmatrend, Cumul Mobile Annuel Janvier 2010.
- ⁵² European Commission, Notice to applicants (volume 2B). Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm (consulté le 4 septembre 2011).
- ⁵³ IMS-Pharmatrend, Cumul Mobile Annuel Juillet 2011.
- ⁵⁴ AFIPA, Présentation IMS Health France du 10 mars 2011, Les chiffres clés de l'automédication en 2010. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (consulté le 15 octobre 2011).
- ⁵⁵ CELTIPHARM, Evolution calculée sur les prix public TTC sorties officines – Cumul Annuel Mobile à fin septembre 2011 versus Cumul Annuel Mobile à fin septembre 2008.
- ⁵⁶ AFIPA, Les huit propositions de l'AFIPA pour développer l'automédication responsable, octobre 2011. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (consulte le 18 octobre 2011).

ANNEXES

- ANNEXE 1 : Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative, AFSSAPS, Bulletin Officiel N°2005-8 : Annonce N°32.

Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative

NOR : SANX0530310V

Le présent avis sera, le cas échéant, amendé au vu des futures dispositions issues de la transposition de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

LES PRINCIPES

1. Les caractéristiques du médicament de prescription médicale facultative (PMF)

1.1. Critères de classification des spécialités pharmaceutiques en matière de délivrance

Dans le contexte réglementaire actuel, français et européen, il n'existe pour les spécialités pharmaceutiques que deux statuts possibles en fonction de la nécessité ou non d'une prescription médicale.

Les spécialités de prescription médicale obligatoire (PMO) :

- d'après la réglementation européenne en vigueur, (directive 2001/83/CE, article 71, § 1), les médicaments sont soumis à prescription médicale lorsqu'ils :
 - sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale, ou ;
 - sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé, ou ;
 - contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables, ou ;
 - sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale.
 - en France, la prescription est obligatoire pour toute spécialité qui contient une ou plusieurs substances inscrites sur une liste (liste I, liste II, stupéfiant) ;
 - d'après le code de la santé publique (art. L. 5132-6), les listes I et II comprennent :
 1. Les substances dangereuses mentionnées au 1. de l'article L. 5132-1 qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects.
 2. Les médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé.
 3. Les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale.
 4. Les produits insecticides ou acaricides destinés à être appliqués à l'homme et susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé.
 5. Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects
- La liste I comprend les substances ou préparations, et les médicaments et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé.
- les spécialités de prescription médicale facultative (PMF) : celles-ci ne sont inscrites sur aucune liste.

Il n'y a pas de définition spécifique des spécialités de PMF : elles représentent, par défaut, toutes les spécialités ne présentant pas les critères d'inscription sur une des listes sus-mentionnées.

1.2. Caractéristiques des médicaments de PMF ayant actuellement une AMM

Toutes ces spécialités remplissent le critère suivant : elles ne présentent pas de danger direct ou indirect lié à la substance active qu'elles contiennent, aux doses thérapeutiques recommandées, même si elles sont utilisées sans surveillance médicale.

Cependant, l'indication de ces spécialités n'étant pas prise en compte, lors de l'octroi des autorisations de mise sur le marché (AMM), dans la détermination de leur statut PMO/PMF, il existe des différences sensibles au regard de leur adaptation à une utilisation autonome par le patient :

a) Certaines spécialités ont des indications adaptées à un usage par le patient seul, avec le conseil éventuel du pharmacien lors de l'achat, c'est-à-dire que la pathologie traitée ne nécessite pas obligatoirement un diagnostic médical initial, ni un suivi médical régulier du traitement.

b) Pour d'autres spécialités, le statut actuel de PMF est dû au fait que les substances actives qui les composent ont démontré leur sécurité d'utilisation aux doses thérapeutiques recommandées. (Ces médicaments ne présentent donc pas, intrinsèquement, de danger direct ou indirect pour la santé.)

Elles ont cependant des indications pour lesquelles un avis médical serait préférable, au moins lors de la première utilisation, en particulier pour établir un diagnostic, effectuer un bilan, ou déterminer la posologie optimale pour le patient.

Il n'est pas estimé nécessaire, à l'heure actuelle, de rendre pour autant la prescription de telles spécialités obligatoire : en effet, après établissement du diagnostic médical, et formation du patient au suivi de son traitement, le statut de PMF peut faciliter la poursuite ou la reprise ultérieure du traitement, sans que les visites chez le médecin soient motivées par la nécessité d'une prescription.

(De plus, le contexte européen tend vers l'harmonisation, autant que possible, du statut des spécialités au regard de l'obligation de prescription entre les différents Etats membres.)

1.3. Ambiguïté de la situation actuelle

Par définition, toutes les spécialités de PMF peuvent donc être obtenues par le patient sans ordonnance, donc sans consultation médicale initiale, avec le conseil éventuel du pharmacien.

Les informations fournies au patient lors de l'achat (ou de l'utilisation) d'un tel médicament, en particulier les informations portées sur l'étiquetage et la notice, devraient donc lui permettre de respecter au mieux le bon usage de la spécialité, en particulier d'être alerté sur les difficultés éventuelles d'un auto-diagnostic : certaines pathologies nécessitent par exemple une recherche étiologique, ou un bilan biologique, difficiles à effectuer hors contexte médical.

Ces informations ne sont pas, à l'heure actuelle, systématiquement incluses dans les notices/étiquetage des médicaments de PMF.

Le présent avis a pour objectif d'améliorer le bon usage des spécialités de PMF, en donnant aux demandeurs des recommandations générales concernant les futures demandes d'AMM de ces spécialités.

Son champ d'application concerne les spécialités pharmaceutiques de PMF n'entrant pas dans le cadre des spécialités d'homéopathie ou de phytothérapie, ces deux domaines faisant l'objet de recommandations spécifiques.

Les principes généraux énoncés ci-après correspondent aux caractéristiques que devraient avoir les spécialités de PMF afin d'être adaptées à un usage autonome par le patient (cf. 1.2 ; a).

Pour les spécialités correspondant au cas mentionné au § 1.2 b, une information destinée au patient, mentionnant qu'un avis médical préalable est souhaitable en fonction de l'indication, devrait être ajoutée. L'objectif général est qu'à terme, ces dernières ne représentent qu'une faible minorité des spécialités de PMF.

Pour être adaptée à un usage hors contexte médical, une spécialité doit présenter les caractéristiques suivantes :

- un choix de substances actives adapté, avec un rapport efficacité/sécurité satisfaisant pour ce type d'utilisation ;
- des indications relevant d'une prise en charge par le patient (une liste d'indications actuellement considérées comme adaptées à l'utilisation par le patient seul est annexée au présent avis ; cf. chapitre 2.1. « les indications relevant d'une prise en charge autonome par le patient ») ;
- un conditionnement adapté à la posologie et à la durée prévue du traitement ;
- une information au patient lui permettant de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre leur mode d'utilisation (la posologie et le mode d'administration doivent pouvoir être expliqués en

termes simples), et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin.

2. Les indications

2.1. Les indications relevant d'une prise en charge autonome par le patient

Ces indications correspondent à des situations pour lesquelles le patient peut prendre en charge lui-même sa pathologie ou les symptômes qu'il éprouve, sans nécessité de diagnostic médical préalable ni de surveillance médicale.

Le patient doit être capable :

- de reconnaître les symptômes ou la pathologie pour lesquels il va se traiter, (reconnaître l'indication) ;
- d'effectuer un choix parmi les médicaments mis à sa disposition, (identifier les contre-indications, mises en garde, les situations particulières telles que la grossesse ou les insuffisances fonctionnelles de certains organes) ;
- de s'administrer lui-même le médicament, (comprendre la posologie et le mode d'administration) ;
- d'appréhender les limites de la prise en charge par lui-même de sa pathologie.

Dans tous les cas, le traitement autonome d'une pathologie ne doit pas faire courir le risque :

- de retarder le diagnostic ;
- de masquer une pathologie grave sous-jacente ;
- de retarder la mise en route ou de compromettre le succès d'un autre traitement s'il est nécessaire ;

Ces indications peuvent correspondre :

- à des affections bénignes ou banales spontanément résolutive ;
- à la prise en charge de certaines affections chroniques : elles nécessitent un diagnostic médical initial, mais leur prise en charge au long cours peut être améliorée ou simplifiée par le statut de PMF des traitements ;
- à la prise en charge de certaines situations d'urgence où la nécessité d'une prescription médicale pourrait être une perte de temps et donc une perte d'efficacité ;
- à certaines situations où l'accès direct au traitement peut améliorer la couverture sanitaire de la population, ce qui ne serait pas le cas si une consultation médicale était nécessaire (cas des substituts nicotiniques par exemple).

La durée de traitement d'un symptôme ou d'une pathologie hors avis médical a une limite maximale définie, qui est propre à chaque situation.

2.2. Indications multiples

Dans le cadre de la PMF, il est souhaitable qu'une spécialité corresponde à une seule indication, ou, au moins, à des indications relevant d'un même processus physiopathologique (par exemple rhinite allergique et urticaire), si le mécanisme physiopathologique peut être aisément compris des patients.

2.3. Liste des indications (cf. Annexe I)

Une liste des situations cliniques pouvant relever d'une prise en charge autonome par le patient, avec le conseil éventuel du pharmacien, est annexée. Les libellés sont donnés à titre d'exemple de façon à guider le demandeur lors d'une nouvelle demande.

Cette liste n'est pas exhaustive et sera périodiquement mise à jour au fur et à mesure des nouvelles demandes d'autorisation.

Chaque indication devra être assortie si nécessaire d'une limite d'âge d'utilisation et d'une durée maximale de traitement.

Si l'indication de la spécialité proposée en PMF nécessite un avis et/ou un suivi médical, mais que

le médicament ne présente pas de danger direct ou indirect pour le patient (qui rendraient alors sa prescription obligatoire selon le code de la santé publique), la mention « en raison de l'indication de ce médicament, une consultation médicale est recommandée avant traitement » figurera en tête de la notice destinée au patient.

Une liste des indications figurant dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de spécialités de PMF actuellement enregistrées, pour lesquelles la commission d'AMM a estimé qu'un avis médical était préférable, est annexée à titre d'exemple (Annexe II).

3. L'information

3.1. *L'information destinée aux professionnels de santé*

Les professionnels de santé doivent être informés des caractéristiques des médicaments de PMF, afin de tenir compte, lors de leur pratique de soins, de l'éventuel usage de ces médicaments par les patients.

Ils doivent donc pouvoir disposer des éléments leur permettant de conseiller les patients sur l'usage de ces spécialités.

La publication, sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), des AMM de toutes les nouvelles spécialités enregistrées, est conçue pour répondre à cet objectif.

Les libellés des différentes rubriques du RCP, doivent reprendre autant que possible les termes employés dans la notice, afin que les professionnels de santé puissent connaître l'information accessible à leurs patients.

3.2. *L'information du patient (notice/étiquetage)*

Les informations figurant dans la notice et l'étiquetage doivent être conformes au Titre V, (articles 54 à 69) de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. Cette directive a été modifiée par la directive 2004/27/CE en cours de transposition. Dans l'attente de cette transposition, la réglementation nationale en vigueur applicable correspond aux articles R. 5121-137 et suivants du code de la santé publique.

Dans le cadre de la PMF, les informations doivent être présentées de façon à permettre au patient :

- de juger de l'opportunité du traitement ;
- de comprendre les bonnes modalités d'administration ;
- de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin.

Ces informations doivent être lisibles, rédigées dans un langage clair et compréhensible par le patient. Il est nécessaire, dans cette perspective, d'adapter dans un langage courant certains termes médicaux, et/ou de les expliquer en détaillant les symptômes identifiables par le patient.

3.2.1. Les informations figurant sur le conditionnement extérieur doivent, en particulier, permettre au patient d'identifier facilement :

- si la spécialité est destinée à l'adulte, ou à l'enfant, et, dans ce cas, les tranches d'âges pour lesquelles le produit est utilisable ;
- les substances actives contenues dans la spécialité ;
- l'indication approuvée pour la spécialité, qui devra être libellée en langage compréhensible par le patient.

Le conditionnement extérieur peut, d'autre part, comporter d'autres informations utiles, à l'exclusion de tout élément promotionnel, si celles-ci sont destinées à favoriser le bon usage du médicament. La mention d'informations autres que celles qui sont exigées sur un plan réglementaire devra faire l'objet d'une approbation préalable de l'Afssaps.

3.2.2. Les informations figurant dans la notice doivent, en particulier, permettre au patient :

- l'auto-évaluation d'une situation pathologique : à cet effet, si le libellé de l'indication du RCP fait référence à une maladie ou un mécanisme pathologique (par exemple : reflux gastro-oesophagien), les symptômes devront en être précisément décrits en notice.

Eventuellement, s'il existe des risques de confusion avec d'autres symptômes ne relevant pas du même traitement, ceux-ci pourront être mentionnés dans la rubrique « indication ».

L'auto-évaluation des contre-indications, des mises en garde et précautions d'emploi :

Toutes les situations dans lesquelles le médicament ne doit pas être pris doivent être énumérées, et décrites si nécessaire de façon à ce que le patient puisse les identifier facilement.

L'utilisation sans avis médical peut donner lieu à des précautions ou des mises en garde spécifiques, en particulier chez certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, patients présentant certaines pathologies spécifiques).

La connaissance des limites de la prise du traitement hors avis médical :

La notice doit décrire dans quelles situations, à quel moment, une consultation médicale est nécessaire. En règle générale, la mention d'une durée maximale de traitement sans avis médical doit figurer (dans le cas contraire, l'absence de cette mention devrait être justifiée lors de la soumission).

La connaissance du bon usage du médicament :

Le mode d'administration et la posologie doivent être suffisamment précis pour permettre l'auto-administration par le patient, en particulier :

- si une adaptation posologique est nécessaire (par exemple, en fonction de différences interindividuelles de sensibilité au traitement, ou en fonction de l'intensité des symptômes), ses modalités doivent être aussi précises que possible ;

- si une même spécialité est destinée à l'adulte et à l'enfant, l'information relative à l'administration chez l'enfant doit être clairement individualisée ;

- si un dispositif d'administration est inclus dans le conditionnement (pipette ou pompe par exemple pour les présentations liquides), l'usage de ce matériel doit être précisément décrit.

La connaissance des risques encourus en cas de surdosage, ainsi que les symptômes d'un surdosage, et, si nécessaire, et/ou si possible, la conduite à tenir dans ce cas, en attendant l'arrivée d'un médecin.

La connaissance des effets indésirables potentiels du médicament, ainsi que l'attitude à adopter en cas d'apparition d'un effet indésirable.

Ceux-ci doivent être cités par classe organe et par fréquence lorsqu'elle est connue ; un encadré doit indiquer les effets indésirables graves (forcément limités pour les médicaments de PMF).

Lorsqu'il s'agit d'effets biologiques, il est recommandé, dans la notice, de mentionner également la traduction symptomatique éventuelle de cet effet biologique, si celle-ci peut être reconnue par le patient (par exemple : possibilité de saignements s'il existe un risque de thrombopénie).

La connaissance des médicaments (et, le cas échéant, des aliments) ne devant pas être associés au traitement.

Des conseils généraux d'éducation sanitaire doivent être inclus dans la notice. Ils doivent situer la place du médicament dans la prise en charge de la pathologie.

Une réflexion générale sur la rédaction de la notice des médicaments a été menée dans l'objectif de réduire la complexité de l'information apportée au patient, tout en respectant les contraintes réglementaires. Les conclusions de cette réflexion sont jointes au présent avis (cf. Annexe IV).

4. Dossier d'enregistrement

Lors de la demande d'AMM d'une spécialité de PMF, le demandeur doit justifier que la spécialité présente les caractéristiques énoncées dans le dernier paragraphe du chapitre 1, permettant un bon usage de la spécialité hors avis médical.

Si l'indication de la spécialité proposée en PMF nécessite un avis et/ou un suivi médical, mais que le médicament ne présente pas de danger direct ou indirect pour le patient (qui rendraient alors sa prescription obligatoire selon le code de la santé publique), la mention « en raison de l'indication de ce médicament, une consultation médicale est recommandée avant traitement » figurera en tête de la notice destinée au patient. Une liste des indications de certaines spécialités de PMF actuellement enregistrées, mais nécessitant un avis médical, selon l'estimation de la commission d'AMM, est jointe en annexe, à titre d'exemple (annexe II).

La mention « ceci est un médicament d'automédication », figurant en tête de notice pour certaines spécialités, ne sera plus inscrite dans ces termes (cf. rédaction des notices).

4.1. Cas général

Le dossier d'enregistrement d'une spécialité de prescription médicale facultative, comme pour tout autre médicament, doit établir les données de qualité pharmaceutique du médicament, et les données toxicopharmacologiques et cliniques de chacune des substances actives.

Le dossier pharmaceutique doit être complet.

Les documentations toxico-pharmacologiques et/ou cliniques peuvent certes faire appel, comme pour toute nouvelle entité médicamenteuse, à de nouvelles études. Cependant, s'il peut être démontré que les composants actifs ont un usage médical bien établi (articles R. 5121-29 et R. 5121-30 du code de la santé publique), le dossier peut être constitué par référence à la littérature scientifique et complété, si nécessaire, par des essais de pharmacologie humaine, des essais thérapeutiques (ceux-ci peuvent notamment comporter une étude d'acceptabilité, une étude de biodisponibilité ou de passage systémique...).

Il est rappelé qu'en cas d'association fixe renfermant des composants d'usage médical bien établi, mais non encore associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques relatifs à l'association doivent être fournis (*cf.* note for guidance on fixed combination medicinal products, CPMP/EWP/240/95).

De plus, le dossier devra apporter des éléments justifiant que la spécialité est adaptée à un usage hors prescription, en particulier pour ce qui concerne l'indication, le choix du ou des principes actifs, la posologie, la durée de traitement, le conditionnement et l'information.

4.2. Cas particulier

4.2.1. Dossier d'enregistrement avec recours à une liste de principes actifs reconnus comme adaptés à un usage en PMF :

Pour éviter que pour un même principe actif les demandeurs soient amenés à déposer chaque fois un nouveau dossier bibliographique, une liste de principes actifs adaptés à une utilisation autonome par le patient a été établie (voir Annexe III).

Cette liste sera périodiquement complétée et mise à jour.

Chacun des principes actifs de la liste est reconnu comme utilisable en PMF :

- pour une indication ;
- pour une durée définie de traitement ;
- pour une ou plusieurs formes pharmaceutiques définies ;
- pour une posologie définie ;
- avec un résumé défini des caractéristiques comportant d'éventuelles limites d'âge, contre-indications, mise en garde, précautions d'emploi ;
- avec une notice destinée au patient définie pouvant comporter des conseils d'éducation sanitaire ;
- avec un conditionnement en rapport avec la posologie et la durée de traitement.

Les principes actifs peuvent dans certains cas définis être présentés en association.

Pour les formes pharmaceutiques autres que celles énoncées dans la liste jointe en annexe une justification est à fournir.

Pour tout principe actif non inscrit sur la liste, ou pour toute association de principes actifs non définis, une demande d'AMM peut être soumise avec un dossier répondant au cas général (voir paragraphe ci-dessus).

4.2.2. Contenu du dossier d'enregistrement faisant référence à la liste de principes actifs reconnus :

Ce dossier doit comprendre :

Le module I, incluant :

L'information administrative, incluant le formulaire administratif de demande d'AMM.

Les propositions de RCP, notice et étiquetage.

Le module II, incluant :

Les résumés de l'ensemble de la documentation soumise dans les modules III, IV et V.

Ce module devra comprendre, en particulier, conformément aux normes et protocoles arrêtés en application de l'article R. 5121-11 du Code de la santé :

Une introduction résumant le mode d'action, la classe pharmacologique.

Un résumé global de la qualité qui suit le plan du module III.

Les condensés et les résumés des parties non cliniques et cliniques feront référence à la liste de principes actifs reconnus, en justifiant de la conformité de la spécialité proposée avec les spécifications des fiches substances (forme pharmaceutique, conditionnement, indication, etc.).

Le module III : documentation chimique, pharmaceutique et biologique.

Le module IV : documentation non clinique :

Celle-ci fera référence à la liste de principes actifs reconnus.

Le module V : documentation clinique :

Celle-ci fera également référence, en partie II, à la liste de principes actifs reconnus.

S'il existe une possibilité de bio-inéquivalence avec des spécialités déjà enregistrées contenant le même principe actif, et si celle-ci est susceptible d'avoir des conséquences cliniques, une étude de biodisponibilité est nécessaire.

Dans les cas où l'un des composants utilisés est susceptible de modifier l'absorption d'un principe actif, (spécialités à usage topique), une étude de passage systémique peut être nécessaire.

La liste des excipients à effets notoires doit être indiquée.

Il est rappelé que ce dossier allégé, faisant référence à une liste de principes actifs reconnus, ne peut être présenté que si l'enregistrement de la spécialité n'est demandé qu'en France. Si une future procédure européenne (reconnaissance mutuelle) est envisagée, un dossier complet sera demandé.

4.2.3. Demandes de modification des conditions de prescription et délivrance : exonérations à la réglementation des substances vénéneuses (switches) :

Selon l'article 71, §4 de la directive 2001/83/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil, transposée en droit français par l'article R. 5132-2 du code de la santé publique, une autorité compétente peut déroger à l'application des paragraphes 1, 2 et 3 du même article (qui énoncent les critères de soumission à une prescription médicale obligatoire), eu égard :

a) À la dose maximale unique ou à la dose maximale journalière, au dosage, à la forme pharmaceutique, à certains conditionnements, et/ou

b) À d'autres conditions d'utilisation qu'elle a spécifiées.

Il est donc possible, pour certaines substances dont le profil de sécurité est bien connu après une large exposition des patients à des médicaments jusqu'alors soumis à prescription obligatoire, d'envisager la mise à disposition de cette substance sur prescription médicale facultative, pour :

- une (ou des) formes pharmaceutiques à préciser, formulée(s) avec une concentration déterminée de la substance

- une dose unitaire par prise déterminée

- une quantité maximale de remise au public par conditionnement, déterminée d'après la dose maximale journalière et la durée maximale de traitement mentionnées dans le RCP.

L'arrêté d'exonération, lorsque la demande est acceptée, est en général formulé par un tableau de ce type :

NOM DE LA SUBSTANCE vénéneuse	FORMES PHARMACEUTIQUES ou voie d'administration	NON DIVISÉE EN PRISES concentration maximale %	DIVISÉE EN PRISES DOSE limite par unité de prise	QUANTITÉ MAXIMALE de substance remise au public

1. La demande d'exonération devra comporter les conditions d'exonération revendiquées, telles qu'exposées dans ce tableau.

2. Le dossier à fournir est différent selon la demande :

- si la demande d'exonération concerne tous les conditionnements d'une spécialité ayant déjà une AMM (accompagnée, éventuellement, d'une demande de suppression de certains conditionnements figurant dans l'AMM existante, qui n'entreraient pas dans les critères d'exonération) : le dossier à fournir correspond à une modification de type II par rapport à l'AMM de la spécialité enregistrée. Un dossier pharmaceutique complet n'est pas exigé. La dénomination, ainsi que les codes CIP des

conditionnements existants, pourront être conservés.

- si le demandeur souhaite conserver les conditionnements non exonérés figurant dans l'AMM de sa spécialité, et ne délistier qu'un des conditionnements, ou demander un nouveau conditionnement qui sera de prescription médicale facultative, il s'agit d'une nouvelle demande d'AMM, afin de ne pas faire figurer dans une même AMM plusieurs conditionnements ayant des conditions de prescription et délivrance différentes.

3. La composition du dossier, justifiant l'exonération sur le plan thérapeutique, devra correspondre à la partie 2 (The data requirements), du guideline européen intitulé « A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use ». Ce guideline est consultable sur le site : pharmacos.eudra.org : unit F2, eudralex collection, volume 2C.

Outre les données mentionnées dans ce guideline, un résumé des données d'efficacité disponibles, en particulier des études cliniques effectuées avec la spécialité concernée, pourra être utile à l'évaluation de la demande, ainsi qu'une traduction en français ou en anglais des RCP / notices des spécialités comparables éventuellement commercialisées sur prescription facultative dans d'autres Etats membres de la Communauté européenne.

Par ailleurs, il est à noter que l'article 74 *bis* de la directive communautaire 2001/83/CE modifiée prévoit :

« Lorsqu'une modification de la classification d'un médicament a été autorisée sur la base d'essais précliniques ou cliniques significatifs, l'autorité compétente ne se réfère pas aux résultats de ces essais lors de l'examen d'une demande émanant d'un autre demandeur ou titulaire d'une autorisation de mise sur le marché en vue de modifier la classification de la même substance pendant une période d'un an après l'autorisation de la première modification. »

Le présent avis sera donc le cas échéant amendé en conséquence, au vu des futures dispositions de transposition de cet article.

Ce texte abroge et remplace le texte paru en 1991 au Bulletin Officiel, intitulé « Avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM des médicaments d'automédication ».

ANNEXE I

LISTE DES INDICATIONS/PATHOLOGIES/SITUATIONS CLINIQUES RECONNUES COMME ADAPTÉES À UN USAGE EN PMF

Remarque : les libellés sont donnés à titre indicatif. Cette liste a été établie en fonction des libellés déjà existants et n'est pas exhaustive ; elle sera régulièrement mise à jour soit à l'initiative de l'AFSSAPS, soit sur proposition des fabricants, après agrément de l'AFSSAPS.

1. Indications en dermatologie

Etats pelliculaires du cuir chevelu de l'adulte (à partir de 15 ans).
Poussées d'herpès labial localisé, appelé aussi « bouton de fièvre ».
Antisepsie ou nettoyage des petites plaies superficielles.
Piqûres d'orties, piqûres d'insectes, coup de soleil localisés.
Irritation de la peau, notamment en cas d'érythème fessier (fesses rouges) du nourrisson.
Chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte, homme ou femme.
Brûlures superficielles et peu étendues.
Acnés mineures.
Troubles de la sécrétion sudorale.
Irritation cutanée modérée.
Sécheresse cutanée accompagnant certaines dermatoses.
Fissures, gerçures, crevasses.
Verrues de l'enfant (traitement local).
Cors, durillons, oeil-de-perdrix chez l'adulte.
Intertrigo inter-digito-plantaire.

2. Indications en ophtalmologie

Irritation conjonctivale.
Irritation conjonctivale répétitive.
Conjonctivite d'origine allergique.
Sécheresse oculaire légère à modérée.

3. Indications en gastro-entérologie

Diarrhées passagères (aiguës) chez l'adulte (traitement de courte durée).
Ballonnement abdominal et flatulences.
Brûlures d'estomac, remontées acides.
Constipation occasionnelle de l'adulte.
Nausées et vomissements.
Troubles dyspeptiques (lenteur à la digestion, ballonnements).
Crise hémorroïdaire.
Mal des transports.

4. Indication en otorhinolaryngologie

Mal de gorge peu intense et sans fièvre, aphtes et petites plaies de la bouche.
Irritations de la gorge.
Sensations de nez bouché et écoulement nasal clair.
Décongestion au cours des affections respiratoires banales (rhumes, rhinites, rhinopharyngites).
Obstruction nasale ou nez bouché.
Obstruction nasale et écoulement nasal clair.
Obstruction nasale et hypersécrétion nasale claire avec maux de tête et/ou fièvre.
Mal de gorge.
Epistaxis (traitement d'appoint).
Douleur de l'oreille en l'attente d'une consultation médicale.
Rhinite avec mouchage purulent, sans fièvre, sans douleur faciale et sans céphalée.

5. Indications en pneumologie

Certaines pathologies ont déjà été reconnues comme pouvant être prises en charge sans l'intervention d'un médecin, ni pour le diagnostic ni pour le suivi. Leurs indications sont :

Toux sèches et toux d'irritation chez l'adulte (à partir de 15 ans) ou chez l'enfant de plus de 6 ans (traitement de courte durée).

Difficultés d'expectoration (difficultés à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques) chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 ans.

D'autres pathologies pourraient entrer dans ce cadre :

Toux sèche et toux d'irritation (toux non productive gênante) chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Toux sèche et toux d'irritation (toux non productive gênante) à prédominance nocturne chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (spécialités dont la formule comporte un antitussif et un anti-histaminique).

Troubles de la sécrétion bronchique (affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration) chez l'adulte

Remarque : dans les trois situations cliniques décrites ci-dessus, la prise en charge d'une toux chez l'enfant de moins de 6 ans nécessite un diagnostic ainsi qu'un suivi médical. Par ailleurs, pour les enfants de moins de 6 ans, il n'est pas justifié d'utiliser des spécialités dont la formule comporte un antitussif et un anti-histaminique.

Etat congestif des voies aériennes supérieures au cours des affections respiratoires banales

6. Indications en stomatologie

Une indication se rattachant à la stomatologie a déjà été reconnue comme pouvant être prise en charge de façon autonome par le patient. Il s'agit de comprimés à sucer ou des collutoires : « indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans en cas de mal de gorge peu intense et sans fièvre, d'aphtes et de petites plaies de la bouche ».

D'autres pathologies pourraient entrer dans ce cadre :

- petites plaies de la bouche ;
- aphtes quand le nombre de poussées est inférieur à 4 par an ;
- hyposialies (bouche sèche) ;
- prévention de la carie dentaire.

En ce qui concerne les dosages forts en fluor (formes à partir de 1 g), compte tenu de l'indication « polycaries », un avis médical initial doit être établi.

- douleurs liées à la poussée dentaire ;
- hygiène bucco-dentaire ;
- soins post-opératoires en stomatologie.

Remarque : bien que l'indication « Soins post-opératoires en stomatologie » paraisse relever d'un conseil ou d'une prescription médicale, elle est acceptable dans cette annexe lorsqu'elle est associée, dans l'indication : « Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et soins post-opératoires en stomatologie ».

7. Indications en gynécologie

Mycoses vulvovaginales : en cas de récurrence, un avis médical est nécessaire.

Contraception locale, spermicides.

Toilettes, soins gynécologiques externes : dans cette indication, l'information devra notamment comporter les éléments suivants : c'est une toilette externe et non un soin vaginal, elle utilise un savon neutre, elle doit être suivie d'un séchage rigoureux, la durée est limitée à 8 jours.

8. Indications en cardio-angéiologie

Manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique : jambes lourdes, douleurs.

(Le mécanisme physiopathologique des impatiences du primo-décubitus est à revoir : il n'est pas, a priori, d'origine circulatoire, mais neurologique).

Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Traumatologie bénigne : ecchymoses, contusions.

9. Indications en rhumatologie et douleur

Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans les maladies avec douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

Traitement d'appoint des œdèmes post-traumatiques.

Traitement local d'appoint de la douleur en pathologie post-traumatique bénigne (ecchymose, contusions...).

Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé.

Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire.

Crampes musculaires.

Migraine après avis médical initial.

Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

ANNEXE II LISTE DES INDICATIONS/PATHOLOGIES/SITUATIONS CLINIQUES NÉCESSITANT UN AVIS MÉDICAL

Situations cliniques figurant actuellement dans l'indication de certaines spécialités de PMF, pour lesquelles un diagnostic et un suivi médical sont fortement recommandés.

1. Dermatologie

Ulcères.
Escarres.
Onyxis et périonyxis.
Folliculites.

Sycosis et kérions.
Intertrigos génitaux et cruraux.
Pityriasis versicolor.

Antisepsie autres que celle des petites plaies ou des brûlures superficielles et peu étendues (grands brûlés, dermatoses bulleuses, petite chirurgie...).

Hyperkératoses, dermatoses squameuses (ichtyoses), kératodermie palmoplantaire.

Photosensibilisations (liées aux différentes formes de porphyrie, médicamenteuses, poussées estivales du lupus érythémateux disséminé).

Urticaire solaire idiopathique.

Psoriasis.

Infections cutanées staphylococciques et/ou streptococciques.

Photodermatoses solaires idiopathiques bénignes.

2. Ophtalmologie

Pathologies infectieuses (y compris la conjonctivite virale épidémique).

Irritation conjonctivale soudaine et inhabituelle.

Kératite virale.

Kératite interstitielle.

Uvéite, sclérite, épisclérites.

Ulcération cornéenne.

Glaucome aigu et chronique.

Orgelet, chalazion, blépharites, dacryocystite.

Intolérances aux lentilles.

Troubles de la réfraction.

Cataracte.

Sécheresse oculaire sévère.

Baisses d'acuité et troubles du champ visuel.

3. Gastro-entérologie

Ulcère duodéal, gastrique, oesophagite ulcéreuse.

Régurgitation du nourrisson.

Troubles fonctionnels de l'intestin ou syndrome de l'intestin irritable.

Troubles digestifs réputés d'origine hépatique.

Atonie intestinale.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance pancréatique.

Encéphalopathie hépatique.

4. Otorhinolaryngologie

Rhinite avec mouchage purulent, avec fièvre et/ou douleur faciale et/ou céphalées.

Rhinosinusites.

Infections récidivantes de la sphère respiratoire haute (traitement préventif).

Otitis externes.

5. Pneumologie

Toux sèche et toux d'irritation (toux non productive gênante) chez l'enfant de moins de 6 ans.
Troubles de la sécrétion bronchique (affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration) chez l'enfant.
Prophylaxie des infections récidivantes respiratoires et de la sphère oto-rhino-laryngologie (ORL).
Prophylaxie des surinfections des bronchopathies chroniques et de la sphère ORL.
Apnée du nouveau né.
États congestifs des bronches.

6. Stomatologie

Aphtes quand le nombre de poussées est strictement supérieur à 4 par an.
Ulcération de la muqueuse buccale.

7. Gynécologie

Infections vaginales.
Urétrites et vaginites à trichomonas.
Métrorragies.
Ménométrorragies.

8. Cardio-angéiologie

Hypertriglycéridémies, hyperlipoprotéïnémies.
Hypotension orthostatique.
Troubles visuels présumés d'origine vasculaire.
Troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
Lymphoedème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein.
Pertes sanguines au cours des interventions chirurgicales.
Claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.
Prévention secondaire des accidents ischémiques myocardique ou cérébral.

9. Rhumatologie/douleur

Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires.
Néuralgie.
Traitement des rhumatismes chroniques inflammatoires et dégénératifs.
Rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant.
Arthrite juvénile chronique.
Traitement adjuvant des contractions en cours de grossesse, en association au repos.
Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.
Traitement d'appoint des oedèmes post-opératoires.
Gonarthrose/coxarthrose.
Dorsalgies essentielles.
Lombalgie aiguë.

ANNEXE III LISTE FICHES SUBSTANCES

Remarque : certaines substances n'ont pas fait l'objet de mise à jour depuis 1991, elles seront

donc revues et validées en groupe de travail avant d'être définitivement intégrées dans la liste. Elles apparaissent en italique dans la liste suivante.

Antalgie

Ibuprofène.
Paracétamol.
Aspirine (conforme au schéma commun validé).
Kétoprofène.

Dermatologie

Aciclovir.
Hydrocortisone.
Kétoconazole.
Minoxidil.
Enoxolone.
Hexamidine.

Gastro-entérologie

Cimétidine.
Famotidine.
Hydrotalcite.
Lopéramide.
Ranitidine.
Siiméthicon.

Pneumologie

Dextrometorphane.
Pholcodine.
Pentoxyvérine.
Acétylcysteine.
Carbocystéine.
Guaifenesine.
Sulfogaiacol.

O.R.L.

Lidocaïne.
Tétracaïne.
Alcool benzylique.
Lysozyme.
Maléate de chlorphénamine.
Pseudoéphédrine.

Rhumatologie

Diclofénac (voie cutanée).

FICHES SUBSTANCES « ANTALGIE »

Ibuprofène

Principe actif : Ibuprofène (DCI).

Indications :

RCP et notice : ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'adulte (à partir de 15 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs :

- maux de tête ;
- états grippaux ;
- douleurs dentaires ;
- courbatures ;
- règles douloureuses.

Durée de traitement :

3 jours en cas de fièvre ;

5 jours en cas de douleurs.

Formes pharmaceutiques : voie orale à libération immédiate : gélule, comprimé pelliculé, comprimé enrobé, comprimé effervescent.

Exonération :

Dose limitée par unité de prise : 200 mg ;

Quantité maximale de substance remise au public : 6 g.

Dosage par unité : 200 mg.

Présentation : jusqu'à 30 unités.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

	IBUPROFÈNE	
DOSE PAR PRISE	DOSE QUOTIDIENNE maximale	ESPACEMENT MINIMAL entre les prises
200 mg à 400 mg	1 200 mg	6 heures

Association fixe acceptée :

Aucune association acceptée en antalgie.

Association acceptée en ORL : avec la pseudoéphédrine.

Date de mise à jour : mai 1999.

Paracétamol

Principe actif : Paracétamol (DCI).

Indications :

RCP et notice : ce médicament contient du paracétamol.

Il est indiqué en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

En notice, le paragraphe suivant est ajouté : cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans) ; lire attentivement la rubrique « Posologie ».

Pour les enfants pesant moins de 27 kg, il existe d'autres présentations de paracétamol : demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Durée maximale de traitement :

3 jours en cas de fièvre ;

5 jours en cas de douleurs.

Formes pharmaceutiques : comprimé, comprimé effervescent, comprimé orodispersible.

Dosage par unité : 500 mg.

Présentation : jusqu'à 16 unités (quantité maximale de substance remise au public : 8 g).

Age : réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ 8 ans).

Posologie :

PARACÉTAMOL		
DOSE PAR PRISE	DOSE quotidienne maximale	ESPACEMENT MINIMAL entre les prises
Adulte : *500 mg *En cas de douleurs ou de fièvre plus intense, 1 g par prise	3 g	4 heures
Enfant de 40 à 50 kg : 500 mg	3 g	4 heures
Enfant de 27 à 40 kg : 500 mg	2 g	6 heures

Associations fixes acceptées :

Association acceptée en antalgie : caféine, vitamine C.

Association acceptée en ORL : pseudoéphédrine, Diphenhydramine, Chlorphénamine, Phéniramine (maléate), vitamine C.

Date de mise à jour : mars 2000.

Aspirine

Conforme au schéma commun validé pour cette substance active.

Kétoprofène

Principe actif : Kétoprofène (DCI).

Indications :

RCP et notice : ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : le kétoprofène. Il est indiqué, chez l'adulte (à partir de 15 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.

Durée de traitement :

3 jours en cas de fièvre ;

5 jours en cas de douleurs.

Forme pharmaceutique : voie orale, comprimé pelliculé.

Exonération :

Dose limitée par unité de prise : 25 mg.

Quantité maximale de substance remise au public : 500 mg.

Dosage par unité : 25 mg.

Présentation : jusqu'à 20 unités.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

KÉTOPROFÈNE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
25 mg	75 mg	

Association fixe acceptée : aucune.

Date de mise à jour : novembre 2001.

FICHES SUBSTANCES « DERMATOLOGIE »

Aciclovir

Principe actif : Aciclovir (DCI).

Indications. - RCP et notice : ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

dans le traitement des poussées d'herpès labial localisé (appelé aussi « bouton de fièvre »).

Durée maximale de traitement : 10 jours.

Formes pharmaceutiques : crème.

Exonération : 0,5 g pour 100 g ; quantité maximale de substance remise au public : 100 mg.

Dosage : 5 %.

Présentation : crème, tube de 2 g.

Age : réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Posologie :

Aciclovir-voie cutanée : 5 applications maximum par jour.

Association fixe acceptée : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : septembre 1998.

NB : des schémas communs (contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, conseils d'éducation sanitaire) seront ultérieurement rédigés pour les diverses indications concernées.

Hydrocortisone

Principe actif : hydrocortisone base (DCI) et acétate d'hydrocortisone (DCI).

Indications. - RCP et notice : ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en cas de :

- piqûres d'orties ;
- piqûres d'insectes ;
- coups de soleil localisés.

Durée maximale de traitement : 3 jours.

Formes pharmaceutiques : solution pour application cutanée, crème.

Exonération exprimée en base : 0,5 g/100 ml ; quantité maximale de substance remise au public : 75 mg.

Dosage : 0,5%.

Présentation : crème, tube de 15 g ; solution, flacon de 15 ml.

Age : réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Posologie :

Hydrocortisone-voie cutanée : 1 à 2 applications au maximum par jour.

Associations fixes acceptées : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : décembre 1998.

NB : des schémas communs (contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, conseils d'éducation sanitaire) seront ultérieurement rédigés pour les diverses indications concernées.

Kétoconazole

Principe actif : Kétoconazole (DCI).

Indications. - RCP et notice : états pelliculaires du cuir chevelu de l'adulte (à partir de 15 ans).

Durée maximale de traitement :

Traitement d'attaque : 8 semaines ;

Traitement d'entretien : sans durée maximale de traitement.

Formes pharmaceutiques : shampoing.

Exonération : 1 g pour 100 g ; quantité maximale de substance remise au public : 1 g.

Dosage : 1 %

Présentation : shampoing.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

Kétoconazole-shampoing : traitement d'attaque : 2 applications par semaine ; traitement d'entretien : 1 application par semaine ou tout les 15 jours.

Associations fixes acceptées : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : septembre 1998.

NB : des schémas communs (contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, conseils

d'éducation sanitaire) seront ultérieurement rédigées pour les diverses indications concernées.

Minoxidil

Principe actif : Minoxidil (DCI).

Indications :

RCP et notice : ce médicament est indiqué en cas de chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte, homme ou femme. Il favorise la pousse des cheveux et stabilise le phénomène de chute.

Formes pharmaceutiques : solution ou gel pour application cutanée.

Exonération :

2 g pour 100 g.

Quantité maximale de substance remise au public : 3,6 g.

Dosage : 2 %

Présentation : jusqu'à 3 flacons de 60 ml.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

	MINOXIDIL	
DOSE UNITAIRE	DOSE QUOTIDIENNE maximale	RYTHME d'administration
1 ml	2 ml	2 fois par jour

Association fixe acceptée : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : mars 2000.

Enoxolone

Principe actif : Enoxolone (DCI).

Indications :

RCP et notice : traitement local des irritations modérées de la peau.

Durée maximale de traitement : 7 jours.

Forme pharmaceutique : crème.

Dosage : 2 %.

Présentation : tube de 15 g.

Age : /

Posologie : Enoxolone voie cutanée : 1 application 2 à 4 fois par jour.

Association fixe acceptée : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : mars 2000.

Hexamidine

Principe actif : Diiséthionate d'hexamidine (DCI).

Indications :

RCP et notice : ce médicament est indiqué dans le nettoyage des petites plaies superficielles.

Durée maximale de traitement : 5 jours.

Forme pharmaceutique : solution pour application cutanée.

Dosage : 0,1%

Présentation : solution : flacon de 75 ml.

Age : /

Posologie : Hexamidine voie cutanée : 1 application 2 ou 3 fois par jour.

Association fixe acceptée : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : septembre 1998.

FICHES SUBSTANCES « GASTRO-ENTÉROLOGIE »

Cimétidine

Principe actif : Cimétidine base (DCI).

Indications :

RCP et notice : Ce médicament est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) dans :

- les brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique),
- les remontées ou renvois acides (pyrosis),
- les aigreurs d'estomac.

Durée maximale de traitement : 5 jours.

Formes pharmaceutiques : voie orale : comprimé effervescent.

Exonération :

Dose limitée par unité de prise : 0,2 g.

Quantité maximale de substance remise au public : 2 g.

Dosage par unité : 200 mg.

Présentation : jusqu'à 10 unités.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

CIMÉTIDINE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Rythme d'administration
200 mg	400 mg	- soit au moment de la crise douloureuse, - soit avant le repas, - soit au moment du coucher,

Association fixe acceptée : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : avril 1999.

Famotidine

Principe actif : Famotidine (DCI).

Indications :

RCP et notice : Ce médicament est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) dans :

- les brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique),
- les remontées ou renvois acides (pyrosis),
- les aigreurs d'estomac.

Durée maximale de traitement :

Deux semaines de traitement continu.

Formes pharmaceutiques : formes orales solides (cp à croquer, cp pelliculé)

Exonération :

Dose limitée par unité de prise : 0,010 g,

quantité maximale de substance remise au public : 0,120 g.

Dosage par unité : 10 mg.

Présentation : jusqu'à 12 unités.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

FAMOTIDINE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Rythme d'administration
		- soit au moment de la crise douloureuse,

10 mg	20 mg	- soit avant le repas, - soit au moment du coucher
-------	-------	---

Association fixe acceptée : avec hydroxyde de magnésium et carbonate de calcium.
Date de mise à jour : janvier 2000.

Hydrotalcite

Principe actif : Hydrotalcite (DCI)

Indications :

RCP et notice : Ce médicament est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) dans :

- les brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique),
- les aigreurs d'estomac.

Durée maximale de traitement : 10 jours.

Formes pharmaceutiques : voie orale : comprimé à croquer, suspension buvable en sachet.

Dosage par unité : 500 mg ou 1 g.

Présentation :

* jusqu'à 100 unités (pour le dosage unitaire de 500 mg),

* jusqu'à 50 unités (pour le dosage unitaire de 1 g).

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

HYDROTALCITE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Rythme d'administration
500 mg à 1 g	4 g	Au moment des crises douloureuses, avec un espacement d'au moins 2 heures entre les prises

Association fixe acceptée : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : avril 1999.

Lopéramide

Principe actif : lopéramide (DCI).

Indications :

RCP et notice : traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères de l'adulte (à partir de 15 ans).

Durée maximale de traitement :

2 jours.

Arrêt du traitement après la première selle moulée.

Formes pharmaceutiques : voie orale : gélule, comprimé.

Exonération :

Dose limitée par unité de prise : 2 mg.

Quantité maximale de substance remise au public : 24 mg.

Dosage unitaire : 2 mg.

Présentation : jusqu'à 12 unités.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

LOPÉRAMIDE

Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Rythme d'administration
Posologie initiale : 4 mg, puis prise de 2 mg après chaque selle non moulée	12 mg	2 mg, à prendre après chaque selle non moulée

Associations fixes acceptées :

Association acceptée en gastro-entérologie : avec la siméthicone (à la dose unitaire de 125 mg).

Date de mise à jour : 2 juillet 1998.

Ranitidine

Principe actif : ranitidine chlorhydrate (DCI)

Indications :

RCP et notice : ce médicament est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) dans :

- les brûlures d'estomac (excès d'acidité gastrique),
- les remontées ou renvois acides (pyrosis),
- les aigreurs d'estomac.

Durée maximale de traitement : 2 semaines.

Formes pharmaceutiques : voie orale : comprimé pelliculé.

Exonération exprimée en ranitidine base :

Dose limitée par unité de prise : 0,075 g.

Quantité maximale de substance remise au public : 0,9 g.

Dosage par unité : 75 mg (ranitidine base).

Présentation : jusqu'à 12 unités.

Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie :

RANITIDINE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Rythme D'administration
75 mg	300 mg	Au moment des crises douloureuses

Association fixe acceptée : aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : avril 1999.

Siméthicone

Principe actif : siméthicone (DCI).

Indications :

RCP et notice : ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en cas de ballonnement abdominal et de flatulences.

Durée maximale de traitement : 10 jours.

Formes pharmaceutiques : voie orale : comprimé à croquer.

Dosage par unité : 125 mg.

Présentation : jusqu'à 50 unités.

Age : réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Posologie :

SIMÉTHICONE

Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Rythme d'administration
125 mg	500 mg	Au moment des crises

Association fixe acceptée :

Association acceptée en gastro-entérologie : avec le lopéramide (à dose unitaire de 2 mg).

Date de mise à jour : avril 1999.

FICHES SUBSTANCES « PNEUMOLOGIE »

Dextrométhorphan

Principe actif : Bromhydrate de dextrométhorphan.

Indications :

RCP et notice : Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation.

Durée maximale de traitement : 5 jours.

Formes pharmaceutiques : voie orale : gélule, capsule, sirop, solution buvable, gel oral.

Exonération :

- divisé en prise : 0,03 g (dose limite par unité de prise) ;
- non divisé en prise : 0,30 % (concentration maximale en poids) ;
- quantité maximale de substance remise au public : 0,40 g.

Dosage par unité :

Adulte : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 22,5 mg, 30 mg,

Enfant : 5 mg, 7,5 mg.

Présentation : Adaptée à la durée maximale de traitement.

Age :

- réservé à l'adulte (à partir de 15 ans) pour les dosages unitaires de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 22,5 mg, 30 mg,
- réservé à l'enfant de 6 à 15 ans pour les dosages unitaires de 5 mg, 7,5 mg.

Posologie :

BROMHYDRATE DE DEXTROMÉTHORPHANE ADULTE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
15 à 30 mg	120 mg	4 heures

BROMHYDRATE DE DEXTROMÉTHORPHANE ENFANT DE 6 A 15 ANS		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
0,25 mg/kg	1 mg/kg	4 heures

* Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Association fixe déjà acceptée en automédication : en pneumologie : avec la triprolidine (à la dose unitaire de 2,5 mg) avec une indication différente.

Date de mise à jour : avril 1999.

Pholcodine

Principe actif : Pholcodine.

Indications :

RCP et notice : Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation.

Durée maximale de traitement : 5 jours.

Formes pharmaceutiques : voie orale : sirop.

Exonération :

- divisé en prise : 0,04 g (dose limite par unité de prise) ;
- non divisé en prise : 0,20 % (concentration maximale en poids) ;
- quantité maximale de substance remise au public : 0,60 g.

Dosage par unité :

Adulte : 6,3 mg, 6,65 mg, 6,7 mg.

Enfant : 2,12 mg, 2,45 mg.

Présentation : Adaptée à la durée maximale de traitement.

Age :

- réservé à l'adulte (à partir de 15 ans) pour les dosages unitaires de 6,3 mg, 6,65 mg, 6,7 mg ;
- réservé à l'enfant de 6 à 15 ans pour les dosages unitaires de 2,12 mg, 2,45 mg.

Posologie :

PHOLCODINE ADULTE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
5 à 15 mg	90 mg	4 heures

PHOLCODINE ENFANT DE 6 A 15 ANS		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
0,08 à 0,15 mg/kg	1 mg/kg	4 heures

* Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Association fixe déjà acceptée en automédication : en pneumologie : avec la teinture d'eucalyptus, avec la même indication.

Date de mise à jour : novembre 1998.

NB : des schémas communs (contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, conseils d'éducation sanitaire) seront ultérieurement rédigées pour les diverses indications concernées.

Pentoxyvérine

Principe actif : Citrate de pentoxyvérine.

Indications :

RCP et notice : Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation.

Durée maximale de traitement : 5 jours.

Formes pharmaceutiques : voie orale : sirop, solution buvable.

Dosage par unité :

Adulte : 15 mg, 21,3 mg, 22,5 mg.

Enfant : 7,5 mg.

Présentation : Adaptée à la durée maximale de traitement.

Age :

- réservé à l'adulte (à partir de 15 ans) pour les dosages unitaires de 15 mg, 21,3 mg, 22,5 mg ;

- réservé à l'enfant de 6 à 15 ans pour le dosage unitaire de 7,5 mg.

Posologie :

CITRATE DE PENTOXYVÉRINE ADULTE		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Espacement entre Les prises
15 à 30 mg	120 mg	6 heures

CITRATE DE PENTOXYVÉRINE ENFANT DE 6 A 15 ANS		
Dose par prise	Dose quotidienne maximale	Espacement entre les prises
0,25 mg/kg	1 mg/kg	6 heures

* *En cas d'insuffisance hépatique ou rénale* : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Association fixe déjà acceptée en automédication : Aucune association n'a été acceptée à ce jour.

Date de mise à jour : novembre 1998.

NB : des ossatures de schémas communs (contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, conseils d'éducation d'éducation sanitaire) seront ultérieurement rédigées pour les diverses indications concernées.

Acétylcysteine
Carbocysteine
Guaifénésine
Sulfogaïacol

Les fiches substances concernées n'ont pas fait l'objet de mise à jour depuis 1991.
Ces fiches doivent être revues.

FICHES SUBSTANCES « ORL »

Lidocaïne
Tétracaïne
Alcool benzylique
Lysozyme
Maléate de chlorphéniramine
Pseudoéphédrine

Les fiches substances concernées n'ont pas fait l'objet de mise à jour depuis 1991. Ces fiches doivent être revues.

FICHE SUBSTANCE « RHUMATOLOGIE »

Diclofénac voie cutanée

Principe actif : Diclofénac (DCI).

Indication :

RCP et notice : traitement local de courte durée chez l'adulte (à partir de 15 ans) des traumatismes bénins : entorses (foulure), contusions.

Durée maximale de traitement : 4 jours.

Forme pharmaceutique : gel.

Exonération : 1 g pour 100 g ; quantité maximale de substance remise au public : 0,6 g.

Dosage : 1 %.

Présentation : tube de 60 g.
Age : réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).
Posologie :
Diclofénac voie cutanée : 3 applications par jour.
Association fixe acceptée : aucune association acceptée.
Date de mise à jour : mars 2000.

ANNEXE IV CANEVAS DE NOTICE DES SPÉCIALITÉS DE PMF **Remarques générales concernant l'annexe IV**

En l'état actuel, cette annexe énonce les principaux changements discutés au cours des réunions du sous groupe « Notice » :

- libellés des encadrés devant figurer en en-tête des notices des médicaments de PMF ;
- ajout en début d'encadré de la mention « Médicament autorisé et contrôlé... » ;
- ajout d'un pavé supplémentaire optionnel comportant l'essentiel à connaître sur le médicament ;
- reformulation des titres des rubriques ;
- regroupement des rappels au médecin/pharmacien.

Le canevas de notice sera proposé ultérieurement afin de tenir compte des nouvelles exigences définies dans la dernière directive 2004/27/CE du Parlement européen et du conseil du 31 mars 2004.

I. - LES NOTICES DES SPÉCIALITÉS DE PMF DÉBUTENT PAR L'UN DES ENCADRÉS SUIVANTS

Cas 1 : encadré figurant en tête de la notice des spécialités de PMF dont les caractéristiques répondent aux principes généraux énoncés dans le présent « Avis aux fabricants ».

Ceci est un médicament autorisé et contrôlé (voir n° d'identification sur l'emballage extérieur) :

- ce médicament peut être utilisé en automédication c'est-à-dire utilisé sans consultation ni prescription d'un médecin ;
- si les symptômes persistent, s'ils s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, demandez l'avis de votre pharmacien ou de votre médecin ;
- cette notice est faite pour vous aider à bien utiliser ce médicament. Gardez là, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.

Cas 1 bis : encadré spécifique à l'ensemble des substituts nicotiniques.

Ceci est un médicament autorisé et contrôlé (voir n° d'identification sur l'emballage extérieur) :

Ce médicament peut être utilisé en automédication c'est-à-dire utilisé sans consultation ni prescription d'un médecin.

Cette notice est faite pour vous aider à bien utiliser ce médicament. Gardez là, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Lisez attentivement les conseils d'éducation sanitaire que vous trouverez en fin de notice. Les informations que vous y trouverez sont importantes pour vous arrêter de fumer.

N'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien ou à votre médecin.

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.

Cas n° 2 : encadré relatif aux spécialités de PMF pour lesquelles l(es) indication(s) nécessitent un avis et/ou un suivi médical.

Ceci est un médicament autorisé et contrôlé (voir N° d'identification sur l'emballage extérieur) :

Ce médicament peut être obtenu sans obligation d'une prescription médicale.

Cependant, compte tenu de son indication, un avis médical est souhaitable pour vous aider à bien l'utiliser, (au moins la première fois).

Si les symptômes persistent, s'ils s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, demandez l'avis de votre pharmacien ou de votre médecin.

Cette notice est faite pour vous aider à bien utiliser ce médicament. Gardez là, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.

II. - LES GRANDS TITRES DES RUBRIQUES 1 À 5 UTILISÉS ACTUELLEMENT, SONT REPRIS SOUS UNE FORME PLUS SYNTHÉTIQUE POUR DONNER EN DÉBUT DE NOTICE, LE PLAN DE LA NOTICE ET SA STRUCTURE

Cette reformulation des titres des grandes rubriques doit permettre au patient de retrouver l'information qu'il recherche spécifiquement.

Tels qu'ils sont actuellement libellés dans le corps de la notice, les grands titres de ces rubriques sont conformes au modèle européen défini dans le « guideline on the readability of the label and package leaflet of MP for human use », actif depuis 1999.

Il est difficile de modifier ces grandes têtes de chapitre dans le corps de la notice sans introduire une hétérogénéité des notices, entre PMO/PMF et modèle français/européen, qui serait préjudiciable à la bonne utilisation des notices, le but étant que l'utilisateur puisse retrouver l'information qu'il recherche spécifiquement, toujours présentée dans la même rubrique, quel que soit le médicament.

Dans cette notice, vous trouverez les renseignements suivants :

En rubrique 1 : les indications du médicament.

En rubrique 2 : informations à connaître avant de prendre ce médicament (contre-indications, précautions à prendre...).

En rubrique 3 : comment le prendre.

En rubrique 4 : les effets indésirables possibles.

En rubrique 5 : comment le conserver.

(Les titres sont à rediscuter.)

III. - ENCADRÉ OPTIONNEL COMPORTANT L'ESSENTIEL À CONNAÎTRE DU MÉDICAMENT

La présence de ce pavé est facultative. Ce pavé est proposé par le titulaire et approuvé par l'Afssaps avant son insertion dans la notice.

Le titre standard de ce pavé reste encore à déterminer.

Les informations figurant dans cet encadré devront :

- être utiles au bon usage du médicament ;
- être en conformité avec les informations figurant déjà dans le RCP ou la notice, ou avec des textes de référence validés par les autorités de contrôle : dans ce dernier cas, le texte intégral de ces références devra être soumis lors de la demande d'approbation ;
- comporter au minimum certaines informations qui seront jugées par l'AFSSAPS essentielles au bon usage du médicament, dans la mesure où il est prévisible que certains utilisateurs ne liront que cet encadré ;
- ne pas présenter de caractère uniquement promotionnel.

L'usage de pictogramme est compatible avec la réglementation.

Des recommandations de rédaction de cet encadré seront éditées par l'Afssaps dès qu'une expérience suffisante d'évaluation des propositions des firmes sera acquise.

IV. - REGROUPEMENT DES RAPPELS AU MÉDECIN/PHARMACIEN

L'encadré ci-dessous pourrait être utilisé en fin de notice, afin de limiter autant que possible les très nombreux renvois à l'avis du médecin ou du pharmacien dans le corps de la notice.

Adressez vous à votre pharmacien ou à votre médecin :

Si vous avez besoin d'information ou de conseils supplémentaires.

Si vous n'êtes pas sûr(e) que ce médicament est bien adapté à votre cas, en particulier :

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez ;

Si vous avez, en dehors de ce que vous voulez traiter par ce médicament, une autre maladie ;

Si vous prenez d'autres médicaments en même temps, même s'ils sont vendus sans ordonnance ;

Si vous avez déjà été allergique à un médicament.

Si, au cours de l'utilisation de ce médicament, vous ressentez des effets gênants.

Cependant cet encadré global n'éviterait pas des rappels spécifiques dans certaines rubriques, par exemple :

Pour les effets indésirables, la réglementation impose (directive 92/27/CEE, article 7, e)) : « une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament, et, le cas échéant, l'action à entreprendre : le patient est expressément invité à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice. »

Pour la grossesse et l'allaitement, la grande majorité des notices actuelles renvoient à l'avis du médecin, sans donner de conduite à tenir claire, de type : « vous pouvez le prendre », ou « ne le prenez pas ». Ceci reflète les mentions des RCP, de type : « à éviter par mesure de précaution » ou « utilisation possible après évaluation du bénéfice/risque », qui sont dues à l'absence d'études spécifiques chez la femme enceinte, cas très largement majoritaire.

Il sera donc difficile de traduire les mentions du RCP sans renvoyer systématiquement à un avis médical au sein même de la rubrique.

Pour les interactions médicamenteuses, lorsqu'elles sont nombreuses (cas de l'aspirine par exemple), il est également difficile de toutes les lister en notice, avec la conduite à tenir précise pour chaque cas, car elles sont souvent complexes.

Le renvoi au médecin s'impose donc aussi dans ce cas.

Le problème est le même pour le surdosage. La rubrique comporte très fréquemment un rappel au médecin/pharmacien ; cependant les risques étant très différents suivant les spécialités, l'information spécifique doit rester dans le corps de la notice.

**- ANNEXE 2 : Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues
comme adaptées à un usage en PMF, site internet de l'AFSSAPS**

ANNEXE I

**LISTE DES INDICATIONS/PATHOLOGIES/SITUATIONS CLINIQUES
RECONNUES COMME ADAPTEES A UN USAGE EN PMF**

L'Annexe I de l'Avis aux Fabricants, paru au BO du 15/09/2005, répertorie la liste des indications ou situations cliniques pouvant relever d'une prise en charge autonome par le patient.

Dans le cadre de la mesure « Médicaments devant le comptoir des officines », une mise à jour de cette liste a été réalisée, sur la base des évaluations des demandes d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) réalisées par les Groupes de Travail Automédication (GTAM) et Prescription Médicale Facultative (PMF).

Cette mise à jour permet ainsi de définir les indications ou les situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF, pour lesquelles la dispensation devant le comptoir des officines des médicaments disposant d'une AMM dans ces indications serait envisageable, sous réserve que, pour chaque spécialité, les critères d'éligibilité définis au préalable soient remplis.

1. Troubles cutanés

- Etats pelliculaires du cuir chevelu de l'adulte
- Poussées d'herpès labial localisé, appelé aussi "bouton de fièvre"
- Antisepsie ou nettoyage des petites plaies superficielles
- Piqûres d'orties, piqûres d'insectes, coup de soleil localisés
- Irritation de la peau, notamment en cas d'érythème fessier (fesses rouges) du nourrisson
- Chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte, homme ou femme
- Brûlures superficielles et peu étendues
- Acnés mineures
- Troubles de la sécrétion sudorale
- Irritation cutanée modérée
- Sécheresse cutanée accompagnant certaines dermatoses
- Fissures, gerçures, crevasses
- Verrues vulgaires (traitement local)
- Cors, durillons, œil-de-perdrix chez l'adulte
- Intertrigo inter-digito-plantaire
- Poux-Lentes
- Urticaire aigue localisée (démangeaisons, rougeurs, œdèmes)

2. Troubles oculaires

- Irritation conjonctivale isolée ou répétitive
- Sécheresse oculaire légère à modérée
- Traitement de l'irritation de l'œil (lavage oculaire)
- Conjonctivite allergique saisonnière ou non saisonnière

3. Troubles gastrointestinaux

- Diarrhées passagères (aiguës) chez l'adulte
- Ballonnement abdominal et flatulences
- Brûlures d'estomac, remontées acides
- Constipation occasionnelle de l'adulte

- Nausées et vomissements (sans fièvre)
- Troubles dyspeptiques (lenteur à la digestion, ballonnements)
- Crise hémorroïdaire
- Mal des transports
- Oxyures (petits vers blancs dans les selles)
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires

4. Troubles de la sphère oto-rhino-laryngologique (orl)

- Mal de gorge peu intense et sans fièvre,
- Irritations de la gorge.
- Sensations de nez bouché (obstruction nasale)
- Écoulement nasal clair
- Epistaxis (traitement d'appoint des saignements du nez occasionnels)
- Douleur de l'oreille en l'attente d'une consultation médicale
- Rhinite avec mouchage purulent, sans fièvre, sans douleur faciale et sans céphalée
- Rhinite allergique saisonnière ou non saisonnière (écoulement nasal clair, éternuements à répétition, démangeaison (prurit) nasale et/ou oculaire)
- Traitement au cours des rhumes de l'adulte : écoulement nasal clair, maux de tête et / ou fièvre, sensation de nez bouché

5. Troubles des voies aériennes supérieures

- Toux sèches et toux d'irritation (toux non productive gênante) d'apparition récente ou non chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 ans (traitement de courte durée)
- Difficultés d'expectoration (difficultés à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques) chez l'adulte
- Troubles de la sécrétion bronchique (affections respiratoires récentes avec difficulté d'expectoration) chez l'adulte

Remarque : La prise en charge d'une toux chez l'enfant de moins de 6 ans nécessite un diagnostic ainsi qu'un suivi médical.

6. Troubles buccodentaires

- Petites plaies de la bouche
- Aphtes quand le nombre de poussées est inférieur à 4 par an
- Sècheresse buccale (hyposialies)
- Prévention de la carie dentaire
- Douleurs liées à la poussée dentaire
- Hygiène bucco-dentaire
- Gingivite chez l'adulte
- Soins postopératoires en stomatologie
- Traitement local d'appoint des infections de la bouche ou en soins après une intervention chirurgicale de la cavité buccale

7. Troubles gynécologiques

- Mycoses vulvo-vaginales
- Contraception locale, spermicides
- Toilettages, soins gynécologiques externes
- Règles douloureuses

8. Troubles d'origine circulatoire

- Manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique : jambes lourdes
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire
- Traumatisme bénin : ecchymoses, contusions (coup, bleus bosses)

9. Troubles rhumathologiques

- Traitement d'appoint des œdèmes post-traumatiques
- Traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin: entorse (foulure), contusion
- Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose, après au moins un avis médical
- Traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire
- Crampes musculaires

10. Autres

Douleur

- Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles
- Médicament indiqué en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses
- Migraine après au moins un avis médical

Addiction

- Sevrage tabagique / Abstinence temporaire au tabac

Troubles du sommeil

- Troubles mineurs du sommeil

Asthénie

- Fatigue passagère
- L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peuvent évoquer un déficit en magnésium :
 - nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil
 - manifestations d'anxiétés telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain)
 - crampes musculaires, fourmillements

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes.

En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, il n'est pas utile de le poursuivre.

- ANNEXE 3 : Liste des substances actives exonérées des listes des substances vénéneuses (depuis 1990), site internet de l'AFIPA.

NOM de la substance	FORMES PHARMACEUTIQUES ou voie d'administration	NON DIVISEE EN PRISES Concentration maximale pour cent (en masse/volume)	DIVISEE EN PRISES Dose limite par unité de prise	QUANTITE MAXIMALE de substance remise au public	DUREE MAXIMALE de traitement	JO	Arrêté
Pantoprazole	Voie orale	-	20 mg	280 mg	-	10-mai-11	05-mai-11
Héparine	Enplâtre médicamenteux	-	5 600 UI	28 000 UI	-	29-jul-10	23-jul-10
Oméprazole	Voie orale	-	20 mg	280 mg	-	20-mai-10	11-mai-10
Maléate de triméthutine	Voie orale	-	100 mg	2 g	-	20-mai-10	11-mai-10
Diclofénac	En application sur la peau	4%	-	1g	-	20-mai-10	11-mai-10
Nicotine	Gomme à mâcher		4 mg	420 mg			
	Comprimé sublingual		4 mg	420 mg			
	Voie buccale: cartouche pour inhalation	-	10 mg	420 mg	-	29-janv-10	25-janv-10
	Dispositif transdermique		25 mg / 16 heures ou 21 mg / 24 heures	28x25 mg / 16 heures ou 28x21 mg / 24 heures			
Amorolfine	En application sur l'ongle	5,00%	-	125 mg		28-janv-10	25-janv-10
Pivalate de toxicortol	solution pour pulvérisation buccale	0,33%	0,6 mg par pulvérisation	40 mg		22-déc-09	15-déc-09
Chlorhydrate de lévocabastine	Voie ophtalmique	0,05%		2,5 mg		22-déc-09	15-déc-09
Nicotine	Gomme à mâcher		0,004 g soit 4 mg (eneur corrigée par l'arrêté du 25/01/2010)	0,42 mg soit 420 mg (id.)			
	Comprimé sublingual		0,004 g soit 4 mg (id.)	420 mg			
	Voie buccale: cartouche pour inhalation	-	0,01 g soit 420 mg (id.)	0,42 mg soit 420 mg (id.)	-	22-déc-09	15-déc-09
	Dispositif transdermique		25 mg / 16 heures ou 21 mg / 24 heures	28x25 mg / 16 heures ou 28x21 mg / 24 heures			
Orlistat	Voie orale		60 mg	5 400 mg	/	30-avr-09	22-avr-09

Racécadotril ou acétorphan	Voie orale		100 mg	1000 mg		20-sept-08	16-sept-08
Peroxyde de benzoyl	En application sur la peau	5%	/	5 g	/	28-juil-07	11-juil-07
Naproxène sodique	Voie orale	/	220 mg	3 330 mg	/	29-juin-07	12-juin-07
	Voie orale, formes solides	/	400 mg	6 g	5 jours		
Ibuprofène	Voie orale, formes liquides	2g/100 ml	/	4g	5 jours	22-mars-07	06-mars-07
	Crème	5%	/	60 g	/		
Cromoglycate de sodium	Voie nasale	0,02	-	300 mg	-	26-ianv-07	12-ianv-07
Loratadine	Comprimés	-	10 mg	70 mg	-	14-nov-06	26-oct-06
Azélastine	Solution nasale pour pulvérisation	0,1% correspondant à 0,091% d'azélastine base	0,14 mg correspondant à 0,127 mg d'azélastine base	10 mg correspondant à 9,1 mg d'azélastine base	-	31-déc-05	05-oct-05
Flurbiprofène	Pastille à sucer	-	8,75 mg	140 mg	-	28-sept-05	15-sept-05
	Gomme à mâcher		4 mg	420 mg			
Nicotine	Comprimé sublingual	-	4 mg	420 mg	-	22-févr-05	07-ianv-05
	Voie buccale: cartouche pour inhalation		10 mg	420 mg			
	Dispositif transdermique		15 mg / 16 heures ou 21 mg / 24 heures	28x15 mg / 16 heures ou 28x21 mg / 24 heures			
Lévonorgestrel	Voie orale	-	1,50 mg	1,50 mg	1 jour	05-nov-04	17-sept-04
Métopimazine et ses sels	Voie orale	-	7,5 mg	60 mg	-	26-déc-03	15-déc-03
Terbinafine (chlorhydrate de)	Voie cutanée	1%	-	100 mg	7 jours	17-déc-02	27-nov-02
Béclométasone (dipropionate de)	Voie nasale	-	100 µg (50 µg par narine)	5 mg		23-juil-02	15-juil-02
	Gomme à mâcher		4 mg	400 mg			
Nicotine	Comprimé sublingual	-	4 mg	420 mg			
	Voie buccale: cartouche pour inhalation		10 mg	420 mg			
	Dispositif transdermique		15 mg / 16 heures ou 21 mg / 24 heures	28x15 mg / 16 heures ou 28x21 mg / 24 heures	-	07-juin-01	28-mai-01
Penciclovir, ses sels et ses esters	Voie cutanée	1% exprimé en penciclovir	-	20 mg	-	20-mai-00	20-mars-00
Ibuprofène	Voie orale, formes liquides	2 g pour 100 ml	-	4 g	-	23-déc-99	15-déc-99

Nicotine	Gomme à mâcher Comprimé sublingual Voie buccale: cartouche pour inhalation Dispositif transdermique	- - - 15 mg / 16 heures ou 21 mg / 24 heures	4 mg 2 mg 10 mg	400 mg 210 mg 420 mg 28x15 mg / 16 heures ou 28x21 mg / 24 heures	- - - -	05-déc-99	30-nov-99
Lévonorgestrel Hydrocortisone et acétate d'hydrocortisone	Voie orale Usage topique	- 0,5% exprimée en hydrocortisone	0,75 mg -	1,5 mg 75 mg exprimée en hydrocortisone	2 jours -	30-mai-99 29-mai-99	27-mai-99 20-mai-99
Dichlorhydrate de cétirizine	Voie orale	-	10 mg	70 mg	-	08-janv-99	10-déc-98
Minoxidil	Application locale	2,00%	-	3,6 g	-	08-janv-99	10-déc-98
Lopéramide	Voie orale, formes solides	-	2 mg	24 mg	-	08-janv-99	10-déc-98
Ambroxol (chlorhydrate)	Voie orale	0,60%	60 mg	2 g	-	17-juin-98	09-juin-98
Kétoconazole	Application locale	1,00%	-	1 g	-	09-avr-98	18-mars-98
Cromoglycate de sodium	Voie ophtalmique	2,00%	-	0,2 g	-	09-avr-98	18-mars-98
Nifuroxazide	Voie orale	-	200 mg	2,4 g	-	09-avr-98	18-mars-98
(interdiction de publicité grand public)							
Acide niflumique	En application sur la peau et sous réserve d'un excipient non pénétrant En application sur la peau	3% 2,5%	-	1,8 g 1,5 g	-	09-avr-98	18-mars-98
Kétoprofène	Voie orale	-	25 mg	500 mg	-	31-juil-97	18-juil-97
Hydrocortisone et acétate d'hydrocortisone	Usage topique	0,50%	-	75 mg	-	14-mai-97	22-avr-97
Aciclovir	En application sur la peau	5,00%	-	100 mg	-	25-mars-97	05-mars-97
Cimétidine	Voie orale	-	200 mg	2 g	-	25-mars-97	05-mars-97
Famotidine	Voie orale	-	10 mg	120 mg	-	25-mars-97	05-mars-97
Kétoprofène	Voie orale	-	25 mg	250 mg	-	25-mars-97	05-mars-97
Nicotine	Gomme à mâcher	-	2 mg	200 mg	-	25-mars-97	05-mars-97
Ranitidine	Voie orale	-	75 mg	900 mg	-	25-mars-97	05-mars-97
Dextrométorphan (bromhydrate de)	Préparations destinées à être administrées par voie orale à l'exception de celles constituant des associations avec une ou plusieurs substances stupéfiantes	0,30%	30 mg	400 mg	-	21-déc-96	29-nov-96
Diclofenac	Voie cutanée	1%	-	60 g / quantité	-	21-déc-96	29-nov-96
Ibuprofène	Crème	5,00%	-	60g	-	21-déc-96	29-nov-96
Ibuprofène	Voie orale, formes solides	-	200 mg	6g	-	11-janv-95	23-déc-94
Lopéramide	Voie orale, formes solides	-	2 mg	12 mg	-	14-juil-92	18-juin-92
Ibuprofène	Voie orale, formes solides	-	200 mg	4g	-	12-janv-92	09-janv-92

Teinture d'opium	Sirop et suspension buvable dont la formulation est conçue de façon que la teinture d'opium ne puisse être extraite	2,00%	250 mg	2,5g	-	01-août-91	04-juil-91
Chlormézanone	-	-	-	-	-	28-juil-90	20-juil-90
Buzépide méthiodure	Voie orale	0,006%	0,001g	0,20g	-	22-juil-90	13-juil-90

NOM – Prénom : GONZALEZ Anne-Sophie

Titre de la thèse : Le délistage des médicaments, une voie d'accès au marché d'automédication : contexte, approche réglementaire et cas pratique.

Résumé de la thèse :

« Médication familiale », « médicaments-conseil », « médicaments de prescription médicale facultative » ou encore « médicaments OTC » (« Over The Counter ») sont autant de termes pour désigner les médicaments du marché d'automédication.

Le délistage ou « switch » d'un médicament est le passage du statut de médicament de Prescription Médicale Obligatoire (PMO) à celui de médicament de Prescription Médicale Facultative (PMF). La procédure de délistage est une innovation pour le marché d'automédication car elle permet à de nouvelles substances actives (initialement « listées ») d'accéder à ce marché. Ainsi, elle offre aux patients de nouveaux traitements disponibles sans ordonnance. Cette procédure permet de développer le marché d'automédication en France, volonté actuelle du Gouvernement dont l'objectif est de limiter le déficit croissant de la Sécurité Sociale. Le délistage est également pour les laboratoires pharmaceutiques l'opportunité de prolonger le cycle de vie d'un médicament PMO lorsque son brevet arrive à expiration et de lui donner un nouveau « souffle » en automédication.

Le laboratoire pharmaceutique qui souhaite procéder à un délistage doit démontrer que la substance active est sans risque pour une utilisation autonome par le patient et que la balance bénéfices/risques de la spécialité est très favorable. Le dossier de délistage est soumis aux autorités de santé qui évaluent la pertinence de cette demande selon les critères de qualité pharmaceutique, de sécurité et d'efficacité du médicament au regard des conditions de délistage revendiquées par le laboratoire pharmaceutique. Ce dossier de délistage est illustré au moyen d'un cas concret réalisé au sein des Laboratoires Bayer Santé Familiale : la mise sur le marché en juin 2010 de Mopralpro[®] (inhibiteur de la pompe à protons), spécialité d'automédication issue du délistage de l'oméprazole (20 mg).

Mots clés :

MEDICAMENTS / DELISTAGE / AUTOMEDICATION / EXONERATION /
PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE

Jury :

PRESIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de toxicologie,
Faculté de Pharmacie, Université de Nantes.

ASSESSEURS : M. Fabrice CLERFEUILLE, Maître de Conférences en Sciences de Gestion,
IEMN-IAE, Université de Nantes.
Mme Myriam ZERBIB, Pharmacien industriel,
Laboratoires Bayer Santé Familiale, 33, rue de l'Industrie, 74240 Gaillard.
