

# Structures de Régulation du Mdc



**Médicament** ≠ un produit de consommation **banal** malgré le fait qu'il soit vendu

**Cadre juridique spécifique** encadrant :

- Recherche et Développement
- Fabrication
- Distribution (certains de la provenance en France, mais pas dans tous les pays)
- Information (publicité)
- Commercialisation

⇒ Figurent au **Code** de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale

## I/ L'ANSM (anciennement AFFSAPS) :

### A) Présentation Générale :

Agence du Médicament ⇒ **AFFSAPS** (1998) ⇒ **ANSM** (1er mai 2012) suite au décret n°2012-597 du 27/04/2012  
 Etablissement **public** administratif sous la tutelle du Ministère de la Santé. ([www.ANSM.sante.fr](http://www.ANSM.sante.fr))

- agence d'**évaluation** et d'**expertise** (comme AFFSAPS)
- agence de **décision** (régulation des produits de santé = comme AFFSAPS)

Créée par la loi du 29/12/2011 (renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé).

⇒ modif AFFSAPS suite à réforme des hôpitaux et scandale du Mediator (problèmes sociétaux traduits politiquement)

<b>Reprend de l'AFFSAPS :</b>	<b>Nouveautés :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Missions</li> <li>○ Droits</li> <li>○ Obligations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nouvelles <b>Responsabilités</b></li> <li>○ Nouvelles <b>Missions</b></li> <li>○ New <b>Pouvoirs</b></li> <li>○ Moyens Renforcés</li> </ul>

Employés = 1000 (médecins + pharmaciens), situé à Saint Denis (93)

Budget = 140 millions € (financé par une subvention de l'Etat)

Directeur Général = M. Marininchi, prof de cancérologie marseillais prend au nom de l'Etat des milliers de décisions par an ⇒ **concilier** 2 éléments :

- **Sécurité** du patient
- Accès du patient au **progrès thérapeutique**

⇒ Garantir **sécurité des produits de santé** destinés à l'homme tout au long de leur **cycle de vie**

## B) Missions :

### 1) Evaluer les produits de santé :

Evaluer la **préclinique, clinique, développement** et l'**après commercialisation** des Mdc et matières 1ères :

#### ➤ Divers Médicaments :

- Dérivés du sang
- Stupéfiants
- Psychotropes
- Produits homéo et à base de plantes
- Préparations magistrales hospitalières

#### ➤ Produits biologiques :

- Organes (greffes cornée, cœur, intestin), tissus (greffes de peau), cellules à fins thérapeutiques
- Thérapies Cellulaires et géniques
- Produits sanguins labiles (Facteurs de coagulation)
- Produits thérapeutiques annexes

#### ➤ Dispositif Médicaux :

- Thérapeutiques (stent pour sténose coronaire placé via le bras ou artère fémoral, valve cardiaque ou pancréatique)
- Diagnostic (produit de contraste pour radiographie) et diagnostic in vitro
- Plateaux techniques (dosage d'un M à injecter en IV)
- Logiciels médicaux (Hôpital d'Epinal, scandale car logiciel radio délivrait trop de Grays => brulures)

#### ➤ Produits cosmétiques et tatouages

#### ➤ Autres produits de santé : (Biocides, Produits diététiques destinés à des fins médicales spéciales)

⇒ Evaluation de l'**Efficacité, Sécurité d'Emploi** et **Qualité** :

- Surveillance des produits de santé (parfois événements graves/inattendus rares)
- Inspection des sites de fabrication et de recherche
- Actions d'informations sur bénéfices et risques de ces produits
- Contrôle des Labo

### 2) Collaborations :

Nombreux **partenaires** institutionnels :

- Autres **agences sanitaires** (Agence des Produits Alimentaires)
- Agences Régionales de Santé (**ARS**)
- Caisses Nationales d'**Assurance Maladie** des travailleurs salariés (CNAMTS)
- Haute Autorité de Santé (**HAS**)

Engagée au niveau **européen et international** :

- ✓ Activités d'**évaluation**
- ✓ **Contrôle** en laboratoire
- ✓ **Inspection** sur sites effectuées pour l'UE
- ✓ Conduit des actions en matière de **coopération et de développement international**
- ✓ Participe aux travaux normatifs et d'**harmonisation européenne** (actions en matière de coopération et dev international)

*ex : France demande à l'Europe de réévaluer rapport BR de Diane 35.*

## C) Nouvelles Responsabilités :

### 1) Mesurer Régulièrement l'évolution du rapport B/R des M commercialisés :

= conséquence des **scandales médiatiques**.

#### ❖ 3 grandes catégories de médicaments identifiés :

- Médicaments objets récent d'un signal de **pharmacovigilance** (Diane 35, Médiator) ou d'une perte d'efficacité
- Mdc dont l'**AMM** fait l'objet d'un **renouvellement** => on refait le point sur mode d'emploi et activité réelle (**tous les 5ans** l'AMM est réévaluée)
- **Mdcs anciens**, autorisés en France avt 2005 (très importants car Fr = grde exportatrice de M)

### 2) Favoriser accès rapide à l'innovation thérapeutique avant l'obtention de l'AMM :

#### ❖ L'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) :

- Médicaments n'ayant **pas encore** eu l'**AMM**

#### ❖ RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) :

- Encadrement de prescriptions **hors AMM, ATU améliorée**
- *Ex : 2 produits à peu près identique d'indications différentes, premier disparaît du marché faute d'approvisionnement => élargir l'indication du 2<sup>e</sup> à celle du 1<sup>er</sup>*

*On a donc une rénovation du dispositif des ATU et encadrements des prescriptions hors AMM via la mise en place de RTU*

### 3) Transparence des travaux de commissions et groupes de travail :

- ✓ Travaux des commissions **filmés** => extraits vidéo dispo
- ✓ **Publication** des ordres du jour, des compte- rendus

#### ❖ Renforcement de la gestion des conflits d'intérêts en créant :

- Service et comité de déontologie
- Déclaration individuelle des experts ayant un mandat en cours
- En publiant des fiches

### 4) Promouvoir la recherche académique sur la sécurité d'emploi des M :

Prix d'un médicament = 800M à 1 milliard € (seule l'industrie avait le moyen)

- ⇒ ANSM essaie d'infléchir cette démarche ⇒ promo de recherches indépendantes sur la sécurité du Mdc
- Appels à projet pour développer recherches à haut niveau sci :
  - Organismes publics de recherche
  - Organismes privés de recherche à but non lucratif
  - Etablissements de santé

+ Accès aux bases de données de la CNAMTS ⇒ réaliser études de **vigilance et épidémiologie** (efficacité statines ?)  
Notamment dans le cadre d'un groupement d'intérêt public (GIP) entre Etat, HAS, Institut de vie sanitaire, CNAMPTS et ANSM

⇒ consensium qui regarde la résultante des hospitalisations par rapport à la consommation

### 5) Relation Patient-Professionnel de Santé :

⇒ Développer **info et diffusion** auprès patients, pro de santé, relais pro, société savantes, presse à travers outils adaptés

### ❖ Faire évoluer les relations entre professionnels de santé et patients :

- Mise en place de **groupes de travail** impliquant pro de santé
- **Appels à projets** ⇒ promouvoir initiatives associatives visant à favoriser le bon usage et réduire risques
- Participation d'**associations de patients/usagers** au Conseil d'administration et aux **commissions** de l'agence

⇒ certains patients très bien **informés** et d'autres mal (internet) ⇒ **renforcer liens** entre ANSM et asso patients

### 6) Mieux encadrer la publicité :

- ⇒ **Autorisation préalable** de l'ANSM pour **tte pub** sur les Mdc à **destination des pros de santé** (déjà à l'AFSSAPS)
- ⇒ **Interdiction** de tte pub pour tt M en **cours de réévaluation du rapport BR** ou signalement de pharmacovigilance
- ⇒ **Autorisation** préalable de pub pour les **dispositifs médicaux** présentant risque important pour santé humaine
- ⇒ Aussi pour les dispositifs med de diagnostic in vitro dont défaillance susceptible de causer risque grave

*Ex : Réaffirmer la sécurité et efficacité des génériques en 2012, mis en doute à tort par certains médecins.*

**CRPV** = Centre **Régionale** de Pharmacovigilance = intervient aussi dans rôle informatif (interactions Mdc)

Invitait les pro à prendre connaissance de lettre diffusée par l'AFSSAPS.

Mtnt l'ANSM transmet directement les directives auprès de 2000-3000 pro de santé ds la région.

⇒ Rôle de l'ANSM dans la pharmacovigilance

### D) Différentes commissions de l'ANSM :

AFSSAPS comptait 11 commissions ⇒ ANSM a totalement changé = système de travail en **mode matriciel**

⇒ nombreuses activités **transversales** qui supervisent qqsoit la spécialité du M

#### ❖ 4 commissions consultatives :

- Une qui évalue le **rapport BR (a remplacé la commission d'AMM)**
- Une qui suit l'**évolution du rapport BR**
- Commission des **Stupéfiants et Psychotropes**
- Commission de **prévention des risques** liés à l'utilisation des produits de santé

} Font partie du raz de marée qui a transformé AFSSAPS en ANSM

⇒ 4 commissions **remplacent l'ancienne commission AMM**

#### ❖ 27 groupes de travail :

- **9 groupes spécifiques** de pathologies (consultée pour dev, AMM, BR) => Drici est ds celle de cardio
- **18 groupes transversaux**

#### ❖ 4 comités techniques :

- **Pharmacovigilance** (reprend l'ensemble des centres de PVigilance fr) => une fois/mois pour faire le point
- **Réactovigilance/Matériovigilance** (ex dosage de la digoxine)
- **Hématovigilance**
- **CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance)**

#### ❖ 3 Comités d'interface :

- Avec les **usagers** (responsables d'asso d'usagers : insuffisants respiratoires, cardiaques, maladies orphelines)
- Avec les **industriels de santé** et cosmétiques (permette de prévenir les difficultés)
- Avec les **professionnels de santé**

## II/ L'EMA :

European Medical Agency (EMA anciennement EMEA). Siège situé à **Londres**. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Composée de **6 Comités Scientifiques** :

- **CHMP (Committee for Human Medicinal Products :**
  - **équivalent** de la **commission bénéfice/risque** de l'ANSM
  - Donne avis à la **Commission Européenne** (suit généralement ses préconisations) qui **accorde ou non AMM**
  
- **CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products) :**
  
- **COMP (Committee for Orphan Medicinal Products :**
  - maladies extrêmement rares (100, 1000 patients) et graves de l'Homme (très chers) => Médoc de niches
  
- **CAT (Comité des Thérapies Innovantes)**
  
- **HMPC (Herbal Medicinal Product Committee) :**
  - médicaments à base de plantes (les allemands kiffent la phytothérapie)
  
- **PDCO (Comité Pédiatrique) :**
  - Industriels souvent réfractaires à développer des M chez l'enfant
  - On essaie de les forcer => souvent doses adultes adaptées pour l'enfant

Décisions de l'EMA doivent être **validées par la Commission Européenne** pour pouvoir être appliquées et s'imposent à **l'espace économique européen** (UE + Norvège + Suisse + Islande + Liechtenstein).

## III/ LES AMM :

Délivrées par l'**ANSM** ou l'**EMA**. **Obligatoire** à la commercialisation **sauf** dans le cadre des ATU ou RTU.

Dépendent de la vérification de la réponse à des **exigences** (efficacité, sécurité, qualité en fonction des GMP) permettant de définir un rapport bénéfice/risque favorable.

Etudes réalisées en fonction des GMP, GLP, GCP.

Produit **efficace et sécurisé** ⇒ possibilité d'AMM

### A) Le Dossier d'AMM :

Dossier bien défini et **harmonisé** au niveau international, déposé **après la phase 3** du dev clinique.

⇒ un dossier pour l'EMA, un dossier pour la FDA (même contenu mais présentation différente)

## 5 Modules :

- **Module 1 = Administratif :**
- ✓ Ensemble des **pharmaciens** responsables, ttes les options **juridiques**
- ✓ **RCP** (annexe 1) = produit, excipients, posologie, précau° d'emploi, posologie, indications, contre-indications  
⇒ retrouvées dans le Vidal ou dans la fiche produit/notice
- **Module 2 = Fabrication, Contrôle, Essais précliniques et cliniques :**
- ✓ Tout le **dev et fabrication** (Excipients, sources, impuretés, méthodes de dosage, effets cliniques)
- **Module 3 = Qualité :**
- ✓ Qualité de la **substance active**, qualité des **autres substances** entrant dans le produit fini (excipients)
- **Module 4 = Pharmacologie et Toxicologie:**
- ✓ **Pharmacocinétique, pharmacodynamie**
- ✓ **toxicité** aiguë, sub aiguë, chronique
- **Module 5 = Données Cliniques :**
- ✓ Disponibles à partir des **essais cliniques**

Pr. Drici = pharmacologue et cardiologue ⇒ examine les modules 4 et 5  
Administration examine la 1.

## B) Procédure de demande d'AMM :

### ❖ Procédures Communautaires :

<u>Centralisée</u>	<u>Par reconnaissance mutuelle</u>	<u>Décentralisée</u>
<p>= au niveau de l'<b>EMA</b></p> <p>Evaluation par le <b>CHMP</b> ⇒ transmet ses conclusions à la Commission Euro de Bruxelles qui accorde ou non l'AMM</p> <p>Celle-ci est délivrée sous forme de « list of motions », avec objections majeures/mineures et points d'éclaircissement ⇒ AMM <b>valable ds tte l'UE</b> mais chaque état décide du prix et éventuel remboursement.</p> <p><b>Obligatoire</b> pour les médicaments : - <b>Biotechnologiques</b> - <b>Orphelins</b></p>	<p>= au niveau de l'<b>ANSM</b></p> <p>* Médicament ayant reçu un Mdc dans un <b>pays X</b> peut demander la validation de l'AMM dans le <b>pays</b> européen <b>Y</b> s'il est d'accord</p> <p>⇒ <b>AMM identique</b></p>	<p>« mini procédure centralisée » avec qqs étapes de moins</p> <p>Demande simultanée dans un <b>groupe de pays</b> particuliers supposés accepteurs.</p> <p>Choix d'un <b>état référent</b> qui analyse le dossier par experts.</p> <p>Si l'AMM est accordée, elle l'est par les autres états membres simultanément.</p>

### ❖ Procédure Nationale :

⇒ Demande au niveau national via l'**ANSM** = très **rare**, surtout utilisée par les petits labos  
Médicament destiné à être commercialisé uniquement sur le territoire national.

Pour certaines maladies, qui "n'existent qu'en France" (spasmophilie), homéopathie, produits discutables.

## C) Devenir des AMM :

- Publiées au **Journal Officiel**, signé par le ministre

- Valable **5 ans** puis doivent être **réévaluées** :

- ⇒ AMM définitive sous réserve de rapports réguliers sur la sécurité d'emploi
- ⇒ ou soumise à une nouvelle réévaluation programmée

Peuvent être **suspendues/retirées** du marché (surtout pour les procédures nationales) :

- problèmes de sécurité
- défaut d'efficacité
- défaut de qualité
- utilisation non-conforme aux conditions définies dans l'AMM

#### Exemple :

- Temdale® = 1<sup>er</sup> antihistaminique qui ne fait pas dormir mais entraînait morts subites.
  - Prodrogue métabolisé dans le foie, libéré sous forme de terfénadine
  - Si mauvaises métabolisations, ↑ C<sup>o</sup> de terfénadine ⇒ perturbations ECG et arythmies ventriculaires.
    - ⇒ Dev de la fexofenadine (anti histaminique pas dangereux)

Industriel retire le Temdale® du marché (donc il n'est pas responsable des accidents alors que si c'est l'agence qui retire le Mdc, le labo est responsable = Médiateur).

Même chose pour l'érythromycine (bloque métabo hépatique). Association dangereuse sauf si administrée par IV.

#### D) Les ATU :

**Autorisation Temporaire d'Utilisation** = procédure **nationale** concernant les produits n'ayant pas encore obtenu l'AMM (commercialisés à l'étranger ou en cours de développement). Deux types :

- **ATU de cohortes** : concernent un **groupe bien défini de patients** avec recueil d'informations, critères définis dans un protocole d'utilisation (ex = patients atteints du VIH).  
On recueille des informations au cours de l'utilisation du produit.  
⇒ obligation de **demande d'AMM** dans un délai bien défini
- **ATU nominative** = pour **un seul patient défini** (il faut demander l'autorisation à l'ANSM par écrit, celle-ci la renvoie).

#### IV/ LA HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS) :

**HAS** = autorité **publique** indépendante (caractère scientifique et personnalité morale) aussi à St Denis.

Une fois l'AMM obtenu, passage par la HAS, qui va permettre de définir le **prix** et le taux de **remboursement**.  
Passage devant plusieurs **commissions** qui donnent des avis consultatifs.

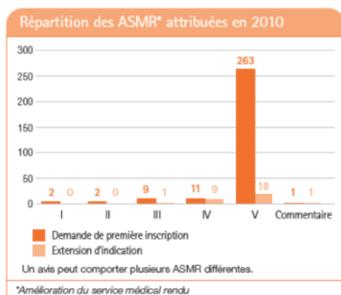
Au final, c'est le ministre qui donne la décision finale : il signe l'arrêté au Journal Officiel.

#### A) Missions de la HAS :

- ✓ Evaluation de l'**intérêt médical** (médicaments et actes professionnels)
  - ⇒ proposition ou non de remboursement par l'assurance maladie
- ✓ **Validation et Promotion** de **bonnes pratiques**, de bon usage auprès des professionnels et du public
- ✓ Améliorer la **qualité des soins** (établissements et médecine de ville) et l'**information médicale**



- ✓ **Information directe des professionnels de santé et public**  
ex : recommandations pour la prise en charge de pathologies (diagnostic, pronostic, ttt, suivi ...)
- ✓ Développement de la **coordination** entre les acteurs du système de santé
- ✓ Amélioration de la **qualité de l'information médicale**
- ✓ Evaluation du **SMR** et de l'**ASMR** via la **Commission de Transparence (+++)**  
Nécessaire pour qu'un Mdc obtienne son remboursement par la Sécu et soit agréé aux collectivités (établissements privés ou publics)



La plupart des Mdc qui sortent ne servent pas à grand-chose (ASMR 5), malgré une bonne efficacité (bon SMR), ce ne sont que des copies de ce qui existe déjà.

## B) Missions de la Commission de Transparence :

La Commission de Transparence (**partie de la HAS**) examine les dossiers et donne **deux avis** : le SMR et l'ASMR :

SMR (Service Médical Rendu)	ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu)
Evaluation du produit dans sa <b>pathologie (5 Critères)</b>	Médicament efficace, mais <b>mieux</b> que ce qui existe déjà ?
<p>Appréciation <b>dans l'absolu</b> (≠ comparatif) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* gravité de l'affection</li> <li>* efficacité, effet indésirables =&gt; rapport B/R</li> <li>* Place dans la stratégie thérapeutique</li> <li>* Caractère Préventif ou symptomatique</li> <li>* Intérêt pour la Santé Publique</li> </ul> <p>La plupart des Mdc présentés possèdent SMR important.</p>	<p>Evaluation <b>comparativement</b> du rapport B/R par rapport aux médicaments déjà disponibles</p> <p>Dépend :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* indications thérapeutiques</li> <li>* gravité de l'affection</li> <li>* Alternatives thérapeutiques</li> </ul>
<b>4 Niveaux de SMR:</b>	<b>5 Niveaux d'ASMR :</b>
SMR insuffisant = Remboursé à 0%	<p>1 = Progrès Thérapeutique <b>majeur</b></p> <p>2 = Amélioration <b>importante</b> efficacité et/ou réduction des effets indésirables</p> <p>3 = Amélioration <b>Modérée</b></p> <p>4 = Amélioration <b>Mineure</b>, Commodité d'Utilisation</p> <p>5 = <b>Absence</b> Démontrée d'Amélioration</p> <p><i>NB : AMSR 1 et 2 très rare, majorité = mee-too</i> <i>Si Niveau 5, le M ne sera pas plus cher que ce qui existe déjà</i></p>
<b>SMR faible = Remboursé à 15% = vignette orange</b>	
<b>SMR modéré = 35% = vignette bleue</b>	
<b>SMR important = 65% = vignette blanche</b> <b>100% = vignette blanche barrée</b>	

SMR transmis à l' <b>UNCAM</b> => donne le <b>taux de remboursement</b>	ASMR transmis au <b>CEPS</b> => fixe le <b>prix</b> , d'autant plus haut que l'ASMR est haute
--	--

RMQ : Quand le Mdc n'est pas remboursé, prix de vente libre (automédication, ou utilisés en établissement de soins).

❖ **Fiche de Transparence :**

- Comporte : ASMR, population cible, intérêt de santé publique

❖ **Avis de la Commission de transparence :**

- Doit être remise au médecin lors de la visite médicale => aider à connaître la place du new M (décret du 16 Juin 1996 du Code de la Santé Publique) mais en pratique, très peu remplie
- Jamais une seule autorité l'a exigé car pourrait diminuer la conso de Mdc dont la Fr est grde exportatrice

## V/ AUTRES STRUCTURES :

### A) Concernée par le remboursement et le prix des médicaments :

➤ **UNCAM (Union des Caisses Nationales d'Assurance Maladie) :**

- Créée en **2004**
- **CNAMTS** (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) = régime général Sécu
- **MSA** (Mutualité Sociale Agricole) = régime agricole
- **RSI** (Régime Social Indépendant)
- Fixe le **Taux de prise en charge** des soins et de **Remboursement** des M en se basant sur le **SMR**

RMQ : Souvent, quand un médicament est déremboursé, le prix augmente bcp pour compenser la part des ventes perdue (ex = Daflon), multiplié par 3 ou 4.

➤ **CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) :**

- **Cliniciens, Economistes**, Représentants des caisses nationales d'assurance maladie
- Sous l'autorité des ministres chargés de l'**économie** et de la **santé**
- Fixe le **Prix** en se basant sur l'**ASMR**

➤ **InVS = Institut de Veille Sanitaire (à Saint Maurice) :**

- Mission de **Surveillance, vigilance**, alerte dans tous les domaines de **santé publique**
- Propositions pour les schémas vaccinaux, campagnes ciblées de vaccination dans zones d'endémie

### B) Structures Potentiellement concernées par la régulation des médicaments :

➤ **Agence de la Biomédecine: à St Denis**

- Créée en application de la **loi bioéthique de 2004**
- Reprend les activités de l'**Etablissement Français des Greffes**

- **Etablissement Français du Sang : à Maisons-Alfort**
  - Contrôles des **produits sanguins labiles** et médicaments **dérivés du sang** (facteurs coagulants, Ac) préparés industriellement ) partir des dons du sang
  - 17 établissements régionaux
- **Autorité de sûreté nucléaire :**
  - Produits **radio-pharmaceutiques** (scintigraphies) ou à **visée thérapeutique** (iode radioactifs pour les thyroïdectomie chimiques)

### C) Structures de régulation pour les Médicaments Vétérinaires :

- **ANSES (Agence de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement, Travail) :**
- **ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) :**
  - Dépend de l'ANSES
  - Les vétérinaires font parfois appel à des médicaments de l'Homme
  - Dans ce cas le pharmacien doit barrer l'étiquette pour ne pas que le Mdc soit remboursé

RMQ : C'est l'EMA qui gère les produits vétérinaires au niveau européen.

#### **Petit schéma récap des différentes structures :**

