

## **UE 6**

### **Initiation à la connaissance du médicament**



**Structures de régulation du  
médicament et de la santé  
Comment un médicament peut  
accéder au marché?**

# Plan du cours

- Introduction
  - Rappel sur la définition du médicament
  - Cadre(s) juridique(s) intervenant dans la régulation
  - Contexte français d'évaluation des risques pour la santé
- Contexte d'évaluation du médicament
  - Critères exigés pour l'évaluation d'un médicament
- Notion d'autorisation de mise sur le marché
  - Exigences réglementaires et scientifiques
- Procédures d'enregistrement du médicament

# Caractéristiques du médicament

- Le médicament n'est pas un objet de consommation comme les autres

- Définition juridique :

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.

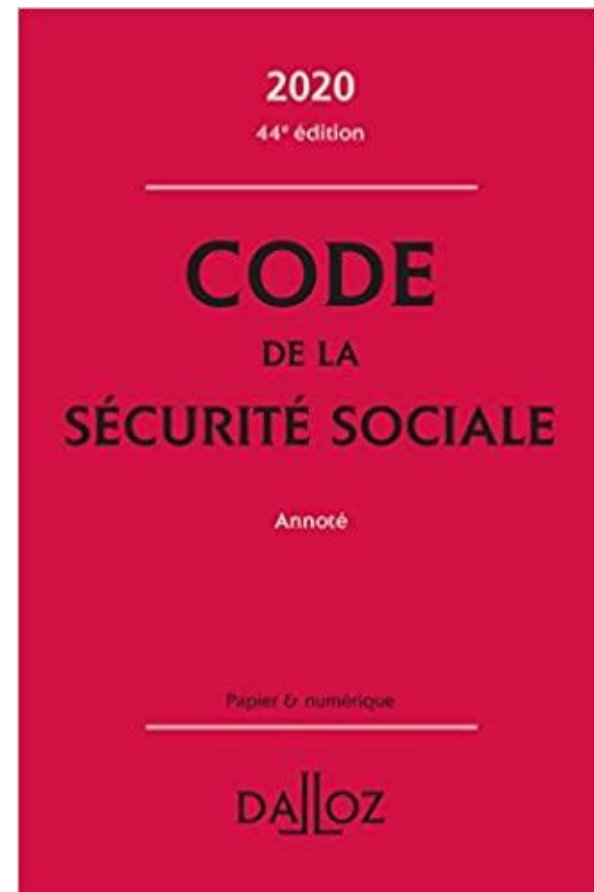
*(Article L5111-1 du Code de la santé publique)*

# Caractéristiques du médicament

- Cadre juridique spécifique qui encadre les différents aspects de la vie du médicament
  - Recherche & développement
  - Fabrication
  - Distribution
  - Information (publicité)
  - Commercialisation

# Cadre juridique spécifique

- Implique de nombreux intervenants
- En France, ce cadre juridique est précisé dans :



– Concerne aussi les produits de santé (dispositifs médicaux)

## Chapitre Ier : Définitions.

### **Article L5111-1** [En savoir plus sur cet article...](#)

Modifié par [Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007](#)

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.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.

### **Article L5111-2** [En savoir plus sur cet article...](#)

On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.

## Section 1 : Prise en charge par les organismes de sécurité sociale - Liste des médicaments remboursables - Liste des médicaments agréés.

### **Article R163-1** [En savoir plus sur cet article...](#)

Modifié par [Décret n°2006-1498 du 29 novembre 2006 - art. 1 JORF 1er décembre 2006](#)

I. — Les préparations magistrales et les préparations officinales, mentionnées aux 1° et 3° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, délivrées sur prescription médicale, sont prises en charge par l'assurance maladie conformément aux articles R. 322-1 et R. 322-1-2, sauf lorsque ces préparations :

- soit ne poursuivent pas à titre principal un but thérapeutique, alors même qu'elles sont réalisées dans les conditions prévues aux 1° et 3° de l'article L. 5121-1 ;
- soit ne constituent qu'une alternative à l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique, allopathique ou homéopathique disponible ;
- soit sont susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie, faute de présenter un intérêt de santé publique suffisant en raison d'une efficacité mal établie, d'une place mineure dans la stratégie thérapeutique ou d'une absence de caractère habituel de gravité des affections auxquelles elles sont destinées ;
- soit contiennent des matières premières ne répondant pas aux spécifications de la pharmacopée.

II. — Sont notamment exclues les catégories de préparations magistrales et de préparations officinales fixées par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale répondant à au moins l'un des critères d'exclusion du remboursement mentionnés au I du présent article.

III. — La prise en charge des préparations magistrales et des préparations officinales par l'assurance maladie est subordonnée à l'apposition par le médecin sur l'ordonnance de la mention manuscrite : "prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles".

### **Article R163-1-1** [En savoir plus sur cet article...](#)

Créé par [Décret n°2006-1498 du 29 novembre 2006 - art. 2 JORF 1er décembre 2006](#)

Le coût des produits composés commercialisés auprès du public à des fins autres que thérapeutiques et qui entrent à titre d'excipient dans une préparation prescrite à des fins thérapeutiques n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

# **CONTEXTE D'ÉVALUATION EN FRANCE**



# Politique de santé publique

- Concept de « sécurité sanitaire » créé en France en 1992 (épidémie de SIDA et sang contaminé)
  - Définie comme la protection contre les risques liés au fonctionnement du système de santé
  - Puis étendue à l'environnement et l'alimentation

## Principe de précaution

- ***« Sécurité sanitaire »: ensemble des actions et des procédures permettant de réduire la probabilité des risques ou la gravité des dangers qui menacent la santé de la population et pour lesquelles l'action des pouvoirs publics est nécessaire***
- Responsabilité de l'État en matière de santé publique inscrite dans le code de la santé publique par la loi du 9 août 2004 (canicule)

# Évaluation et gestion des risques

- Dispositif d'évaluation des risques :
  - Organiser la surveillance des risques et assurer leur évaluation
  - Informations permettant à l'état d'agir
- Surveillance épidémiologique
  - 1<sup>er</sup> Institut National de Veille Sanitaire créé en 1998
  - Grippe H1N1, virus Zyka, Covid-19....
- Produits de santé:
  - Pharmacovigilance
  - Hémovigilance
  - Matéiovigilance
  - Addictovigilance...

# Évaluation et gestion des risques

- Gestion des risques: décisions de police sanitaire
  - Instauration de régimes d'autorisation pour les produits de santé, avec possibilité de retrait ou de limitation de l'autorisation
- Création d'Agences : compétences de police sanitaire
  - Autorisations et interdictions
- Une douzaine d'agences créées depuis 1992 (sécurité sanitaire)
  - Réponse politique à une crise sanitaire
  - Sang contaminé en 1993 : Agence Française du Sang et Agence du Médicament
  - Vache folle en 1998 : Agence de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation
  - Etc ...

# **CONTEXTE D'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**

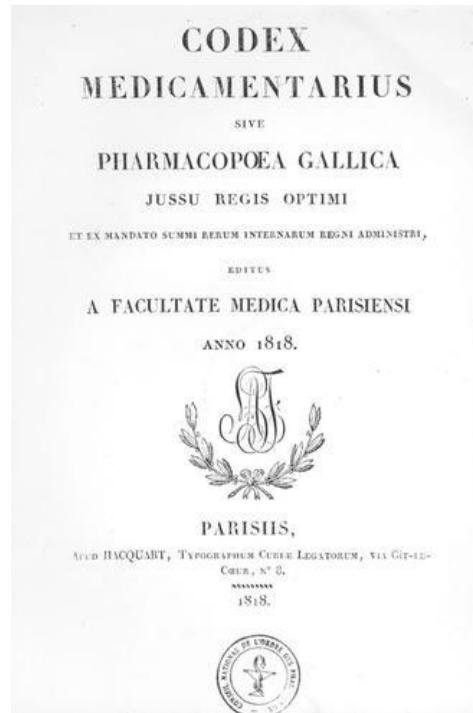
# Postulat de base

- Tout médicament (définition juridique CSP) est interdit à la vente....
- Critères à remplir pour envisager la levée de cette interdiction....




# Critères exigés pour un médicament

- Critère de Qualité
  - 1<sup>er</sup> critère reconnu (*Codex medicamentarius* 1638)
  - Rédaction de pharmacopées



# Critères exigés pour un médicament

- Critère de Qualité
  - 1<sup>er</sup> critère reconnu (*Codex medicamentarius* 1638)
  - Rédaction de pharmacopées
- Critère de Sécurité
  - Développé au cours du 20<sup>ème</sup> siècle
  - Structures administratives de régulation



A complete sedative and hypnotic range – in a single preparation.  
That is 'Distaval' . . . the safe day-time sedative which is equally safe in hypnotic doses by night.  
'Distaval' is especially suitable for infants, the aged, and patients under severe emotional stress.

**'DISTAVAL'** TRADE MARK

THALIDOMIDE

*sedative and hypnotic*

tablets of 25 mg.

Thalidomide : médicament  
« miracle » (pour dormir, pour la douleur,...)

Commercialisé en Allemagne,  
Grande-Bretagne à partir de 1957

Disponible sans prescription!

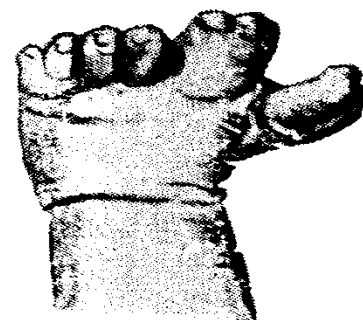


Zur Überwindung des  
Schlafmittelabusus  
1 – 2 Tabl. Contergan-forte





1961



**FIG. 1. — Action tératogène du thalidomide chez l'homme. Amélie, d'après Speirs. Phocomélie, d'après Franz. Anomalie de la main, d'après Knapp. Anomalie du pied, d'après Franz.**

# Critères exigés pour un médicament

- Critère de Qualité
  - 1<sup>er</sup> critère reconnu (*Codex medicamentarius 1638*)
  - Rédaction de pharmacopées
- Critère de Sécurité
  - Développé au cours du 20<sup>ème</sup> siècle
  - Structures administratives de régulation
- Critère d'Efficacité
  - Critère récent (à partir de la 2<sup>ème</sup> moitié du 20<sup>ème</sup> siècle)
  - Méthodologie des essais cliniques comparatifs  
(Cf cours Dr C Brefel-Courbon)
    - Démonstration de l'efficacité en comparaison avec un placebo ou une substance de référence
    - Dans un contexte expérimental contrôlé (tirage au sort, insu...)

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

# **MISE SUR LE MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT: PHASE DE L'AMM**

# Autorisation de mise sur le marché (AMM)

- Toute substance se présentant comme médicament **est à priori interdite à la vente**
- Levée de cette interdiction par l'AMM
  - 1941 : Visa Ministériel « nouveauté »
  - 1<sup>ère</sup> AMM officielle 1967 (directive européenne communautaire)



# Procédure d'ENREGISTREMENT

- ***Demande d'AMM faite*** par le laboratoire désirant commercialiser la substance  
⇒ **ENREGISTREMENT**
- Dépôt du dossier d'AMM (5 modules) aux ***autorités compétentes***
  - Européennes
    - Procédures communautaires
  - Nationale
    - Procédures nationales (ANSM en France)
  - Ailleurs dans le Monde.....
- En contrepartie du paiement d'une redevance

# Dossier de demande d'AMM

- **Format harmonisé** : « *Common Technical Document* » (CTD) selon l' « *International Council for Harmonization* » (ICH)
- **5 Modules**
  - **Module 1** : renseignements administratifs, proposition de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice pour les patients, etc...
  - **Module 2** : Table des matières, introduction et résumé des aspects « Qualité, Sécurité, Efficacité » (rapports d'experts)
  - **Module 3** : Données pharmaceutiques (fabrication, substances)
  - **Module 4** : Données précliniques (pharmacologie et toxicologie)
  - **Module 5** : Données cliniques (toutes les phases)

# Evaluation du dossier d'AMM

- ***Appréciation du rapport Bénéfice-Risque***
  - *c'est-à-dire de l'équilibre entre efficacité, innocuité et qualité (à partir des éléments fournis dans le CTD)*
  - *Ce n'est pas une évaluation comparative des médicaments d'une même classe thérapeutique*
  - ***Permet de lever l'interdiction de vente du médicament***
- Évaluation scientifique et technique
  - AMM strictement limitée à l'indication ayant fait l'objet des études cliniques présentées dans le *CTD*
  - Rejet de la demande
    - *5 % à 10 % des demandes d'AMM se soldent par un refus chaque année*
  - Demande de précision des résultats présentés ou demande de complément

# Structures de régulation de la santé et du médicament



Agence nationale de santé publique  
<https://www.santepubliquefrance.fr/>

Surveillance épidémiologique et risques  
sanitaires, information de la population  
et prévention, gestion des alertes  
sanitaires



<https://www.anses.fr/fr>

Vigilance sanitaire pour  
l'alimentation, l'environnement,  
les médicaments vétérinaires,  
Santé et travail, agriculture...  
pesticides  
Oqali (qualité alimentaire)  
Phytopharmacovigilance  
Toxicovigilance



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



**Vigilance sanitaire de produits à usage  
humain**  
**Pharmacovigilance**  
**Addictovigilance**  
Hémovigilance (sang)  
Matéiovigilance (dispositifs médicaux)



Réglementation

# **PROCÉDURES D'ENREGISTREMENT**

# Réglementation européenne

- Harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de la Communauté européenne débutée en 1965
- Depuis 1998, l'enregistrement d'un médicament dans plus d'un pays de la Communauté européenne doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces procédures
  - **procédure centralisée** (*règlement n°2309/93/CEE*)
  - **procédure de reconnaissance mutuelle** (*directive 2004/27/CE*)
  - **procédure décentralisée** (*directive 2004/27/CE*)

# Principe de la Réglementation Européenne sur le Médicament

*Mettre à disposition de l'ensemble de la population des états membres de l'Union Européenne (Mise sur le marché)*

- *dans « **les meilleurs délais** »*
- *de médicaments « **sûrs et innovants** »*

*Agence Européenne d'évaluation (scientifique) des Médicaments : European Medicine Agency (EMA)*

# Procédures communautaires

- **Procédure centralisée**

- Dossier déposé à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour une mise sur le marché dans **tout l'espace économique européen**
- Procédure mise en place à partir de 1995 avec vocation à devenir « universelle »
- Décision par la Commission Européenne à Bruxelles
- **Obligatoire** pour tous les produits issus des biotechnologies, les médicaments orphelins, les médicaments nouveaux dans certaines maladies\*

\* Médicaments pour le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), du cancer, d'une maladie neuro-dégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et d'autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales (**vaccins**)

# Procédures communautaires

- Procédure par reconnaissance mutuelle
  - Dépôt dans un des états membres
  - Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres par une procédure de reconnaissance mutuelle (harmonisation des AMM déjà enregistrées)

# Procédures communautaires

- Procédure décentralisée
  - Dépôt du dossier d'AMM par le laboratoire dans tous les états membres simultanément
  - Évaluation dans un état de référence choisi
  - Si autorisation accordée: octroi dans tous les états membres en même temps

# Procédures nationales

- Médicament destiné à être commercialisé dans un seul pays
- De moins en moins utilisée
- Dossier de demande établi sur le modèle européen
- Demande faite auprès de l'Agence d'enregistrement du pays
  - En France, par exemple pour l'AMM de nouveaux médicaments génériques

# Procédures internationales à l'extérieur de l'Union européenne

- Dépôt de dossier auprès des autorités nationales des pays dans lesquels le laboratoire souhaite commercialiser son médicament:
  - Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis
  - Kosheisho pour le Japon
  - ...
- Harmonisation mondiale de la réglementation régissant le développement et l'enregistrement des médicaments
  - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*  
<https://www.ich.org/>
- Facilite la préparation des dossiers de demande d'AMM pour une commercialisation dans différents pays dans différents continents