

## **UE 6**

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



**Structures de régulation du  
médicament et de la santé  
Procédures particulières  
Autorités compétentes  
Information sur le médicament**

# Plan

- Procédures Particulières
  - Médicaments génériques
  - Médicaments orphelins
  - Procédures spéciales
  - Autorisation temporaire
- Autorités compétentes
  - Agence Européenne du Médicament
  - Agence Française d'enregistrement : ANSM
    - Missions
    - Information sur le médicament :
      - Monographies officielles : RCP
      - Publicité sur le médicament

# Procédures particulières (1)

- Procédure simplifiée pour les médicaments génériques
  - Article L.5121-1 du CSP: ...« une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.»
  - Dossier allégé par rapport à un médicament princeps:
    - Données précliniques et cliniques connues
    - Données pharmaceutiques, qualité des matières premières et de fabrication, études de biodisponibilité pour garantir la **bioéquivalence** entre le générique et le princeps.
    - (cf cours Dr Despas)

# Procédures particulières (2)

- Spécifique « médicaments orphelins »
  - Règlement Européen (141/2000) : **désignation d'un médicament orphelin**
    - maladie n'affectant pas plus **5 personnes sur 10 000 en Europe**
    - traitement d'une maladie grave ou invalidante mais peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation la commercialisation il génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire
  - Procédure centralisée, dispensation de taxe, exclusivité commerciale 10 ans (12 ans indication pédiatrique), aide à la recherche
- Depuis 2000, environ **2000 désignations de médicament orphelin en Europe** ⇒ plus de 140 médicaments ayant eu une AMM en 2018

# Procédures particulières (en France)

- **Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) :**
  - Médicaments n'ayant pas encore une AMM (par exemple médicaments orphelins)
  - Délivrées par l'ANSM
  - Médicaments destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
    - il n'existe pas de traitement approprié
    - leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques
- **ATU nominative** : attribuée à 1 patient
  - *Environ 250 spécialités-dosages en 2016; 12175 patients inclus dans une ATU nominative en 2015*
- **ATU de cohorte** : attribuée pour un groupe de malades dans l'attente de l'examen de demande d'AMM
  - *10216 patients en 2015; environ 50 ATU de cohorte entre 2011 et 2016)*
- Délivrance hospitalière uniquement

## Accès aux médicaments orphelins en Europe

Pays	Accès précoce	Accès	Commentaires
ALLEMAGNE	Non	Facile	Rien de spécifique
AUTRICHE	CU/NP .....	Lent	Rien de spécifique
BELGIQUE	CU/NP .....	Lent ++	Rien de spécifique
DANEMARK	CU/NP .....	Complexe	Rien de spécifique
FINLANDE	CU/NP .....	Complexe	Rien de spécifique
FRANCE	TUA .....	Rapide	Coordination au niveau de l'OMS
ESPAGNE	CU/NP .....	Classique	Rien de spécifique
GRÈCE	CU/NP .....	Classique	Rien de spécifique
IRLANDE	CU/NP .....	Classique	Rien de spécifique
ITALIE	TUA .....	Classique	Rien de spécifique
LUXEMBOURG	CU/NP .....	Classique	Rien de spécifique
LES PAYS-BAS	CU/NP .....	Classique	Amélioration à discuter
PORTUGAL	Cas / Cas	Cas / Cas	Budgets particuliers accordés
LE ROYAUME-UNI	CU/NP .....	Lent	Perçu comme cher
SUÈDE	CU/NP .....	Facile	Rien de spécifique

CU : Usage Compassionnel

NP : Base Nominative de Patients

TUA : Autorisation Temporaire d'Utilisation avant l'AMM

# Durée de validité de l'AMM

- Réévaluation systématique de l'AMM au bout de 5 ans, *puis AMM ad vitam*
- Modifications voire **Retrait** ou **suspension** d'AMM si

- **Rapport Bénéfice-RISQUE devenu défavorable**

rarissime

- Effet thérapeutique non obtenu
- Composition qualitative ou quantitative différente
- Renseignements fournis faux
- Conditions prévues lors de la demande d'AMM ne sont plus remplies
- Étiquetage ou notice non conformes à ce qui était prévu
- **Remise en question de la sécurité : pharmacovigilance et/ou addictovigilance**

Procédures d'Enregistrement du médicament

# **AUTORITÉS COMPÉTENTES**



# Autorité compétente européenne



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Agence Européenne du Médicament EMA (Amsterdam)
- Objectif de transparence pour la décision de mise sur le marché des médicaments dans l'ensemble des pays de l'UE
- 500-600 personnes, budget de plus de 200 millions d'euros annuel
- **1965 : 1<sup>ère</sup> Directive Européenne** visant à adopter des principes communs de base pour la mise sur le marché des médicaments (1<sup>ère</sup> AMM en 1967)
- **1995 : première AMM centralisée**



Lors de ses 20 ans en 2015, l'EMA avait permis la mise sur le marché d'environ **1000 médicaments à usage humain**, et environ **200 à usage vétérinaire**

# Autorité compétente européenne



## Missions

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **AMM** : EMA responsable de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM pour les médicaments à usage humain et vétérinaire pour l'Union Européenne
- **Surveillance de la sécurité des produits** : coordination des activités de pharmacovigilance pour l'Union Européenne
- **Evaluation** du rapport bénéfice risque (« Referral »)
- **Inspection** (coordination)
- Incitation à l'**innovation** (médicaments orphelins)
- Plusieurs comités d'évaluation (mise sur le marché, pharmacovigilance; médicaments pédiatriques, médicaments orphelins...)

EMA - the **EUROPEAN MEDICINES AGENCY** starts business.

**FIRST CENTRALISED MARKETING AUTHORISATION** is granted by the European Commission.

1995

A **NOVEL TREATMENT FOR MULTIPLE SCLEROSIS** (interferon B).

1996

A **RAPIDLY ACTING INSULIN** analogue.

1998

The first **MOLECULARLY TARGETED CANCER MEDICINE** (rituximab).

1999

A tumor necrosis factor inhibitor for **TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS** (infliximab).

To increase the number of products for rare diseases, **NEW LEGISLATION IS ADOPTED (ORPHAN REGULATION)**.

For the first time, **A PATIENT REPRESENTATIVE IS A FULL MEMBER OF A SCIENTIFIC COMMITTEE** of the European Medicines Agency.

2000

The first **PERSONALISED MEDICINE FOR TREATMENT OF BREAST CANCER** (trastuzumab).

00s

The **CLINICAL TRIAL DIRECTIVE** provides requirements for the conduct of clinical trials in the EU.

2001

The first two **ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS** for treatment of a rare metabolic disorder, the Fabry disease (agalsidase alfa, agalsidase beta).  
An **INNOVATIVE MEDICINE FOR TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA** (imatinib).

EU agrees on rules regarding **TRADITIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS**.

**COOPERATION OF NATIONAL AUTHORITIES** for the authorisation of products is further formalised.

Introduction of **EU RULES** for copies of **BIOLOGICAL PRODUCTS** ('biosimilars').

2004

EU adopts legislation on **MEDICINAL PRODUCTS FOR CHILDREN**.

2006

The Human Papilloma Virus **VACCINE TO PREVENT CERVICAL CANCER**.

**REGULATION ON ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS** is introduced.

2007

2008

In the context of multiple myeloma **THALIDOMIDE IS AUTHORIZED AS A TREATMENT**.

**NEW EU PHARMACOVIGILANCE RULES** strengthen the system for safety of medicines: better prevention, detection and assessment of adverse reactions to medicines, direct patient reporting of adverse events.

2010

10s

**LEGISLATION AGAINST FALSIFIED MEDICINES** is adopted.

2011

A **NOVEL TREATMENT FOR MELANOMA** (vemurafenib).

**NEW CLINICAL TRIAL REGULATION** simplifies procedures across EU and enables cross-border cooperation in international clinical trials.

2012

The first **GENE THERAPY** for the treatment of a severe fat metabolism disorder.

2014

A new generation of antiviral medicines for **TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C** (sofosbuvir).

2015

**COMMON EU LOGO FOR ON-LINE PHARMACIES** becomes compulsory.

1995 Création de l'EMA

2000 médicaments orphelins

2004 médicaments traditionnels (plantes)

2006 médicaments pédiatriques

**Thalidomide : rapport  
benefice/risque  
favorable dans une  
indication cancer**

2010 Pharmacovigilance  
Transparence et rôle des  
patients



# COVID-19 pandemic

[All info here >](#)

## QUICK LINKS

[Latest updates >](#)

[Treatments and vaccines >](#)

[Guidance for developers and companies >](#)

[COVID-19 vaccines: key facts >](#)



MEDICINES | COMMITTEES

## CHMP highlights: February 2021

EMA's human medicines committee (CHMP) recommended six medicines for approval at its 22-25 February 2021 meeting.



MEDICINES | COMMITTEES

## CHMP highlights: February 2021



COVID-19 | VACCINES

## EMA issues guidance to address coronavirus variants



COVID-19 | INTERNATIONAL COLLABORATION

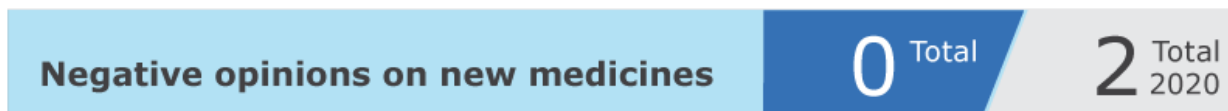
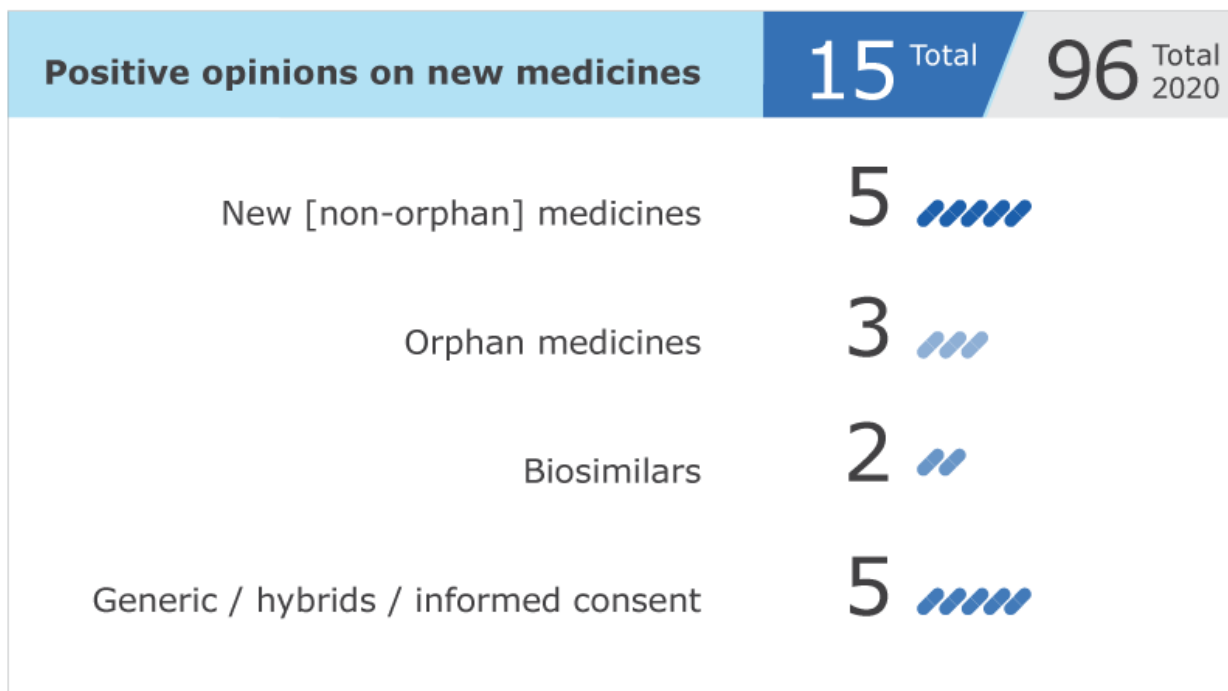
## Global cooperation on COVID-19 medicine regulation



COVID-19 | VACCINES

## Public meeting on COVID-19 vaccines: Friday 26 March

# Evaluation des médicaments par l'Agence Européenne du Médicament (décembre 2020/ Année 2020)



## COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Share](#) [RSS](#)

COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

✓ **AUTHORISED**  
This medicine is authorised for use in the European Union.

### Table of contents

- [Overview](#)
- [Authorisation details](#)
- [Product information](#)
- [Assessment history](#)

### Overview

COVID-19 Vaccine AstraZeneca is a vaccine for preventing coronavirus disease 2019 (COVID-19) in people aged 18 years and older. COVID-19 is caused by SARS-CoV-2 virus.

COVID-19 Vaccine AstraZeneca is made up of another virus (of the adenovirus family) that has been modified to contain the gene for making a protein from SARS-CoV-2.

COVID-19 Vaccine AstraZeneca does not contain the virus itself and cannot cause COVID-19.

Detailed information about this vaccine is available in the [product information](#), which includes the [package leaflet](#).

[Expand section](#)

[Collapse section](#)

- ▼ How is COVID-19 Vaccine AstraZeneca used?
- ▼ How does COVID-19 Vaccine AstraZeneca work?
- ▼ What benefits of COVID-19 Vaccine AstraZeneca have been shown in studies?
- ▼ Can people who have already had COVID-19 be vaccinated with COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ Can COVID-19 Vaccine AstraZeneca reduce transmission of the virus from one person to another?
- ▼ How long does protection from COVID-19 Vaccine AstraZeneca last?
- ▼ Can children be vaccinated with COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ Can immunocompromised people be vaccinated with COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ Can pregnant or breast-feeding women be vaccinated with COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ Can people with allergies be vaccinated with COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ How well does COVID-19 Vaccine AstraZeneca work for people of different ethnicities and genders?
- ▼ What are the risks associated with COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ Why is COVID-19 Vaccine AstraZeneca authorised in the EU?
- ▼ What information is still awaited for COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ What measures are being taken to ensure the safe and effective use of COVID-19 Vaccine AstraZeneca?
- ▼ Other information about COVID-19 Vaccine AstraZeneca

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-astrazeneca>



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Recommandations de l'EMA soumises à la Commission Européenne, qui prend la décision
  - Mise sur le marché
  - Restrictions de l'AMM, suspension ou retrait
- **Cette décision s'impose** dans l'Espace Economique Européen : les 27 états membres de l'Union Européenne + Norvège, Islande et Liechtenstein (espace économique européen)
- Prééminente sur les avis nationaux (ANSM)



Établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé



1<sup>ère</sup> Agence du Médicament (1993)  
Remplacée en 1999 par l'Agence Française de  
Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (*loi 98-535 du 1<sup>er</sup>  
juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité  
sanitaire des produits destinés à l'homme*)

**ANSM (1<sup>er</sup> mai 2012)**

Renforcement de l'expertise et des missions par la loi  
du 29 décembre 2011

Financée par une subvention de l'Etat



# Principales missions





- **AMM** : procédures nationales, nouveaux dosages, nouvelles indications...(plusieurs centaines/an)
  - Règles de prescription/délivrance
  - **Retrait ou suspension** d'AMM (quelle que soit la procédure)
  - ATU nominative et ATU de cohorte
- Recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques (**RTU**)
- Autorisation d'essais cliniques
- Interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français
- Autorisation d'importation
- Contrôle de la publicité

# *Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)*

- Encadrer la prescription d'une spécialité pharmaceutique
  - disposant d'une AMM
  - dans une indication ou des conditions d'utilisation différentes
  - assurer sa sécurité d'emploi
- En l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée (AMM, ATUc) : besoin thérapeutique ++
- Dispositif temporaire (3 ans)

# Un exemple de RTU

Thalidomide Celgene® indiqué dans le traitement du myelome multiple (2008)

<b>Spécialité(s) pharmaceutique(s)</b>	<b>THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule</b>
<b>Substance active</b>	Thalidomide
<b>Titulaire (s)</b>	Celgene
<b>Statut</b>	RTU octroyée le 05/05/2015 Début le 08/06/2015 Révisée le 17/10/16
<b>Documents de référence dans le cadre de l'AMM (RCP, notice)</b>	<a href="#">Documents disponibles sur le site de l'EMA</a>
<b>Indication(s) dans le cadre de la RTU</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1<sup>ère</sup> intention (traitements locaux et colchicine),</li><li>• Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2<sup>ème</sup> ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine),</li><li>• Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II).</li><li>• Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.</li></ul>
<b>Documents de référence dans le cadre de la RTU</b>	• <a href="#">THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule - Protocole de suivi des patients (25/10/2016)</a>  (2929 ko)
<b>Résumés du rapport de synthèse périodique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">Résumé du Rapport périodique de synthèse n°1- THALIDOMIDE CELGENE (25/10/2016)</a>  (42 ko)</li><li>• <a href="#">Résumé du Rapport périodique de synthèse n°2- THALIDOMIDE CELGENE (15/09/2017)</a>  (49 ko)</li></ul>
<b>Suivi des patients</b>	<a href="#">Portail de suivi des patients "RTU Thalidomide Celgene"</a> 

# Ampliation\* d'AMM

- Document officiel qui comporte :
  - lettre d'accord signée du Directeur Général de l'ANSM
  - Résumé des Caractéristiques du Produit rédigé par la commission d'AMM (**RCP ou annexe I de l'AMM**)
  - Texte de la notice à l'usage du patient ou **annexe II de l'AMM**
  - Informations devant figurer sur l'emballage du conditionnement de la spécialité (**annexe III de l'AMM**)
- Une **extension d'AMM** est l'octroi d'une nouvelle indication thérapeutique à une spécialité pharmaceutique déjà autorisée

\* Ampliation : Copie authentique ayant valeur d'original d'un acte administratif

# Résumé des Caractéristiques du Produit

- Document officiel présentant tous les éléments concernant le médicament (« carte d'identité »)
- Synonyme : « mentions légales »
- Correspond à l'annexe 1 de l'ampliation d'AMM
- Peut être modifié en cas d'information nouvelle
  - Nouvelle indication
  - Restriction d'indication, effets indésirables, mises en garde...
- Le prix et le tarif du remboursement éventuel par la Sécurité Sociale peuvent y être joints

# Information sur le médicament

- Où se trouve le Résumé des Caractéristiques du Produit?
  - Répertoire des spécialités (ANSM)
  - Base de données publiques des médicaments (Ministère de la Santé)
  - Support privé : Vidal®
- Comment est régulée l'information sur le médicament?

# Où trouver le RCP? Répertoire des Médicaments (ANSM)



## Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques

mis à jour le 03/03/2020

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)

Documents de référence  
disponibles :

[RCP](#)  
[Notice](#)

### Extrait - Liste des documents de référence

CIS : 6 776 753 5

- **Dénomination de la spécialité**

**PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé**

- **Composition en substances actives**

- Comprimé

*Composition pour un comprimé*

> sulfate d'hydroxychloroquine

200 mg

- **Titulaire(s) de l'autorisation**

- SANOFI AVENTIS FRANCE

Depuis le : 27/05/2004

- **Données administratives**

Date de l'autorisation : 27/05/2004

**Procédure nationale**

Statut de l'autorisation : **VALIDE**

- **Conditions de prescription et de délivrance**

- liste II

- **Présentations**

- 364 414-6 ou 34009 364 414 6 0

plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s)

> Déclaration de commercialisation : 08/03/2005



## SOMMAIRE

Dénomination

Composition

Forme pharma.

Clinique

Indic. thérapeutiques

Posologie

Contre-indications

Mise en garde

Interactions

Grossesse, allait.

Conduite véhicules

Effets indésirables

Surdosage

Pharmacologie

Pharmacodynamie

Pharmacocinétique

Sécurité préclinique

Pharmaceutique

Liste excipients

Incompatibilités

Durée conservation

Conservation

Emballage

Utilisation/manipulation

Titulaire AMM

Présentations

Autorisation, renouvel.

Date de révision

Dosimétrie

Préparation radiopharma.

## Fiche info

## Résumé des caractéristiques du produit

## Notice

### PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit



ANSM - Mis à jour le : 08/04/2019

#### Affections cardiaques

##### Fréquence indéterminée :

- Cardiomyopathie qui peut mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas (voir rubriques 4.4 et 4.9). Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire sont diagnostiqués (voir rubrique 4.4). L'arrêt du médicament peut conduire à la guérison.
- Allongement de l'intervalle QT chez les patients à risque pouvant entraîner une arythmie (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire) (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE ↗

Comprimé pelliculé.

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

#### 4. DONNEES CLINIQUES ↗

##### 4.1. Indications thérapeutiques ↗

- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lécithes.



# Information sur le Médicament

RCP (Annexe 1 de l'AMM) repris dans le Vidal (support privé)

Annexes 2 et 3 (notice patient et étiquetage)



Traduction dans toutes les langues de l'Union Européenne si procédure centralisée



La Base de données en ligne des prescripteurs libéraux

**VIDAL**

Dans tout le site  **Rechercher** Historique

Recherche alphabétique : 1-9 A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z | Index

Médicaments	Dispositifs médicaux, parapharmacie	Interactions, équivalences	Recommandations, protocoles...	Communauté Vidal
<ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Par nom commercial</li><li>&gt; Par domaine thérapeutique</li><li>&gt; Par substance active</li><li>&gt; Par classe ATC</li><li>&gt; Par forme &amp; couleur</li><li>&gt; Par laboratoire</li><li>&gt; Infos pratiques</li><li>&gt; Actualités</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Par nom commercial</li><li>&gt; Par domaine d'utilisation</li><li>&gt; Infos pratiques</li><li>&gt; Actualités</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Détection d'interactions</li><li>&gt; Equivalences internationales</li><li>&gt; Infos pratiques</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>&gt; VIDAL Recos</li><li>&gt; Gestes techniques</li><li>&gt; Fiches substances</li><li>&gt; Produits toxiques</li><li>&gt; Infos pratiques</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Forums professionnels</li><li>&gt; Groupes de pairs</li><li>&gt; Chat</li></ul>

# Contrôle de la publicité sur le médicament

## **Définition de la publicité**

On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments.

La publicité pour un médicament ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'AMM.

Seuls peuvent faire l'objet d'une publicité les médicaments disposant d'une AMM, les médicaments homéopathiques et les médicaments à base de plantes.

Articles L. 5122-1 et L.5122-2 du CSP

# Publicité auprès des professionnels de santé

- Soumise à une autorisation préalable de l'ANSM  
« *Visa de publicité* »
- Support publicitaire doit contenir les éléments figurant dans le résumé des caractéristiques du produit
  - Si prescription restreinte: publicité auprès des seuls prescripteurs habilités et pharmaciens
- Charte de la visite médicale
  - Missions du délégué médical
  - Qualité de l'information délivrée
  - Formation et déontologie du délégué médical
  - Supports d'informations utilisés

# Conclusion

- Les structures de régulation du médicament (Agence européenne du médicament, ANSM en France) évaluent la balance bénéfices-risques du médicament
  - À priori avant l'attribution éventuelle de l'AMM
  - Dès que le médicament est commercialisé et tout au long de sa vie
- La principale mission consiste à la surveillance de façon à prendre des décisions en cas de modification de la balance bénéfices-risques lorsque le médicament est largement utilisé