

Structures de régulation

I. Introduction

CSP, Médicament : On entend par **médicament** toute substance ou composition **présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales**, ainsi que 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.

Cadre juridique spécifique, précisé dans CSP et CSS

- R et D
- Fabrication
- Distribution
- Information (pub)
- Commercialisation

II. Contexte d'évaluation du médicament

Postulat de base :

- Tout médicament est interdit à la vente
- Critères à remplir pour lever cette interdiction :

Critères exigés pour un médicament :

- **Qualité**: 1er critère reconnu (1638 Codex Medicamentarius), rédaction de pharmacopées
- **Sécurité** : dvlp au cours du 20ème siècle, régulée par structures administratives de régulation
Dvlp après l'épisode du Thalidomide
- **Efficacité**: critère récent (2ème moitié du 20ème s), méthodologie des essais cliniques comparatifs :
 - Démonstration de l'efficacité en comparaison avec un placebo ou une substance de ref
 - Dans un contexte expérimental contrôlé (tirage au sort, insu, ..)



II.A. Politique de SP

Concept de sécurité sanitaire créé en France (1992, épidémie de SIDA et sang contaminé)

SECURITE SANITAIRE → Protection contre les risques liés au fonctionnement du système de Santé, Environnement et Alimentation = 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 → **Principe de précaution**

Responsabilité de l'État en matière de SP inscrite dans le CSP par la loi du 09/08/2004 (canicule)

II.B. 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 :

- 1er institut National de Veille Sanitaire créé en 1998
- Suivi de : Grippe H1N1 (2009-2010), virus Zika, Covid-19, ..

Pour les produits de Santé :

- Pharmacovigilance
- Hémovigilance
- Matéiovigilance
- Addictovigilance
- etc

Gestion des risques :

Décisions de police sanitaire : Instauration de régimes d'autorisation pour les produits de Santé, avec possibilité de retrait ou de limitation d'autorisation

Création d'Agences : compétences de police sanitaire → autorisation et interdictions

Une douzaine d'agences créées depuis 1992 (Sécurité sanitaire) :

- Réponse politique à une crise sanitaire
- Sang contaminé 1993 : Agence Française du Sang + Agence du Médicament
- Vache folle 1998 : Agence de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation
- etc

III. Notion d'autorisation de mise sur la marché AMM

Toute substance se présentant comme un médicament est a priori interdite à la vente, l'AMM lève cette interdiction :

- 1941 : Visa ministériel « nouveauté » (avant AMM)
- 1967 : 1er AMM officiel (directive européenne communautaire)

IV. Procédures d'enregistrement du médicament

- Demande d'AMM faite par le labo désirant commercialiser la substance → ENREGISTREMENT :
 - ✓ Format harmonisé : *Common Technical Document* selon l'*International Council for Harmonization* (ICH)
 - ✓ 5 modules :
 1. renseignements administratifs, proposition de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice pour les patients, etc
 2. Table des matières, introduction et résumé des aspects « Qualité, Sécurité, Efficacité » (rapports d'experts)
 3. Données pharmaceutiques : fabrication, substances
 4. Données pré-cliniques : pharmacologie et toxicologie
 5. Données cliniques : toutes les phases
- Dépôt du dossier d'AMM aux autorités compétentes :
 - ✓ Européennes : procédures communautaires
 - ✓ Nationales : procédures nationales : ANSM en France
 - ✓ Monde
- En contrepartie du paiement d'une redevance
- Évaluation du dossier d'AMM :
 - ✓ Appréciation du rapport bénéfice/risque
 - CAD l'équilibre entre efficacité, innocuité, 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 médicaments
 - ✓ Évaluation scientifique et technique :
 - Si acceptée : AMM strictement limitée à l'indication ayant fait l'objet des études cliniques présentées dans le CTD

→ 5-10 % par an sont rejetées → Demande de précision des résultats présentés ou demande de complément

Réglementation européenne :

- Harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de la Communauté européenne débutée en 1965
- Depuis 1998 : enregistrement d'un médicament dans + d'1 pays de la Communauté européenne doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces procédures communautaires :
 - ✓ procédure centralisée (1995) :
 - dossier déposé à l'EMA pour mise sur le marché dans **tout l'espace économique européen**

- vocation à devenir universelle
 - si EMA ok il faut la décision de la Commission Européenne à Bruxelles
 - obligatoire pour tous les produits issus des biotechnologies, les médicaments orphelins, les médicaments nouveaux dans certaines maladies (SIDA, cancer, maladies neurodégénératives, maladies auto-immunes, maladies virales = vaccins)
 - ✓ procédure de 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 enregistrée)
 - ✓ procédure décentralisée :
 - dépôt du dossier d'AMM par le labo 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
 - Principe de la réglementation européenne sur le médicament : Mettre à dispo de l'ensemble de la population des états membres de l'Union Européenne (mise sur le marché) dans les **meilleurs délais** des médicaments **sûrs et innovants**
- Pour cela, création de l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMA)

Procédures nationales :

- Médicament destiné à être commercialisé dans 1 seul pays
 - De – en – utilisées
 - Dossier de demande établi sur le modèle européen
 - Demande faites auprès de l'Agence d'enregistrement du pays
- En France : ANSM

Procédures internationales à l'extérieur de l'Union Européenne :

- Dépôt de dossier auprès des autorités nationales des pays dans lesquels le labo souhaite commercialiser son médicament
- Harmonisation mondiale de la réglementation régissant la dvlpmnt et l'enregistrement des médicaments (ICH)
- Facilité la préparation des dossiers de demande d'AMM pour une commercialisation dans différents pays dans différents continents

V. Structures de régulation de la santé et du médicament

- Ministère de la Santé
- Santé Publique France SPF → veille épidémiologique et risques sanitaires, information à la population et prévention, gestion des alertes sanitaires
- ANSES → vigilance sanitaire pour l'alimentation, l'environnement, les médicaments vétérinaires, Santé et travail, agriculture, ..

- Agence de la Biomédecine → fait remonter les infos sur la sécurité des greffes
- Établissement Français du Sang EFS → sécurité et les risques liés aux produits issus du sang
- ANSM → Sécurité des produits à usage humain

Structures de régulation du médicament et de la santé, procédures particulières, autorités compétentes, information sur le médicament

I. Procédures particulières

I.A. Médicaments génériques

Procédure simplifiée pour les médicaments génériques :

- Données cliniques et pré-cliniques connues
- Données pharmaceutiques, qualité des matières premières et de fabrication, études de biodisponibilité pour garantir la bioéquivalence entre le générique et le princeps.

I.B. Médicaments orphelins

Médicament orphelin :

- Maladie n'affectant pas + de 5 personnes / 10 000 en Europe
- traitement d'une maladie grave ou invalidante mais peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation à la commercialisation il génère des bénéfices insuffisants pour justifier l'investissement nécessaire

→ Procédure centralisée + dispensation de taxe + exclusivité commerciale 10 ans (12 ans si indication pédiatrique) + aide à la recherche

Depuis 2000, env 2000 désignations de médicaments orphelins en Europe → > 140 médicaments ayant eu une AMM en 2018

I.C. Procédures particulières en France : Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

ATU :

- Médicaments n'ayant pas encore une AMM, ex : médicaments orphelins
- Délivrés par l'ANSM, uniquement par les pharmacies hospitalières
- Médicaments destinés à traiter/prévenir/diagnostiquer des maladies graves ou rares :
 - Pas de TT approprié
 - efficacité et sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques

ATU nominative : attribuée à 1 patient

ATU de cohorte : attribuée pour un groupe de malades dans l'attente de l'examen de demande d'AMM

II. Durée de validité de l'AMM

Réévaluation systématique de l'AMM au bout de 5 ans puis AMM ad vitam (mais peut être modifiée ou suspendue!)

Modification voire retrait/suspension d'AMM si rapport bénéfice/risque est devenu défavorable :

- **Remise en question de la sécurité : pharmacovigilance et/ou addictovigilance +++**
- Effet thérapeutique non-obtenu
- Compo qualitative ou quantitative \neq
- 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

III. Autorités compétentes

III.A. 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 > 200 000 000 d'euros annuel

1965 : 1ère directive européenne visant à adopter des principes communs de base pour la mise sur le marché des médicaments (1er AMM en 1967)

1995 : 1ère AMM centralisée

2004 : médicaments traditionnels : plantes

2008 : Thalidomide : Rapport bénéfice/risque favorable dans une indication pour le cancer

2010 : Pharmacovigilance, transparence et rôle des patients

2015 : 20 ans de l'EMA, mise sur le marché d'environ 1000 médicaments à usage humain + 200 médicaments à usage vétérinaire

Missions :

- **AMM** → EMA resp de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM pour les médicaments à usage humain et vétérinaires pour l'UE
- **Surveillance de la sécurité des produits** → coordination des activités de pharmacovigilance pour l'UE

- **Évaluation** du rapport bénéfice/risque (« Referral »)
- **Inspection** → coordination
- Incitation à l'**innovation**
- Plsrs comités d'évaluation : mise sur la marché, pharmacovigilance, médicaments pédiatriques, médicaments orphelins, ..

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 économique européen : 27 pays de l'UE + Norvège + Islande + Liechtenstein

!! Décision prééminente sur les avis nationaux (ANSM) !!

III.B. Agence française d'enregistrement ANSM

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

Création : 2012

Renforcement de l'expertise et des missions par la loi de 2011 par rapport aux anciennes Agences, financée par subvention de l'État

Missions :

- AMM : procédures nationales, nouveaux dosages, nouvelles indications
→ règle de prescription ou de délivrance
→ **Retrait ou suspension** AMM quelle que soit la procédure !!
→ ATU nominative et de cohorte
- Recommandation Temporaire 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

NB : RTU :

- encadre la prescription d'une spécialité thérapeutique :
 - disposant d'une AMM
 - dans une indication ou des conditions d'utilisation ≠
 - assurer sa sécurité d'emploi

- En l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée (AMM, ATUc) : besoin thérapeutique ++
- Dispositif temporaire : 3 ans

IV. Ampliation d'AMM

Document officiel, copie authentique ayant valeur d'original d'un acte administratif :

- lettre d'accord signé 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 ou annexe III de l'AMM

Une extension d'AMM est l'octroi d'une nouvelle indication thérapeutique à une spécialité pharmaceutique déjà autorisée

V. RCP = mentions légales

- Document officiel présentant tous les éléments concernant le médicament : carte d'identité
- Annexe I de l'ampliation d'AMM
- Peut être modifié en cas d'inf nouvelle
 - nouvelle indication
 - Restriction d'indication, EI, mises en garde, ..
- (Prix et tarif du remboursement éventuel par la SS)

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

VI. Contrôle de la publicité sur le médicament

CSP, ANSM régule en France

«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 SP. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser le 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. »

Publicité auprès des pro de Santé :

- Soumise à une autorisation préalable de l'ANSM : « Visa publicité »
- Support publicitaire doit contenir les éléments figurant dans le RCP
Si la prescription est 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

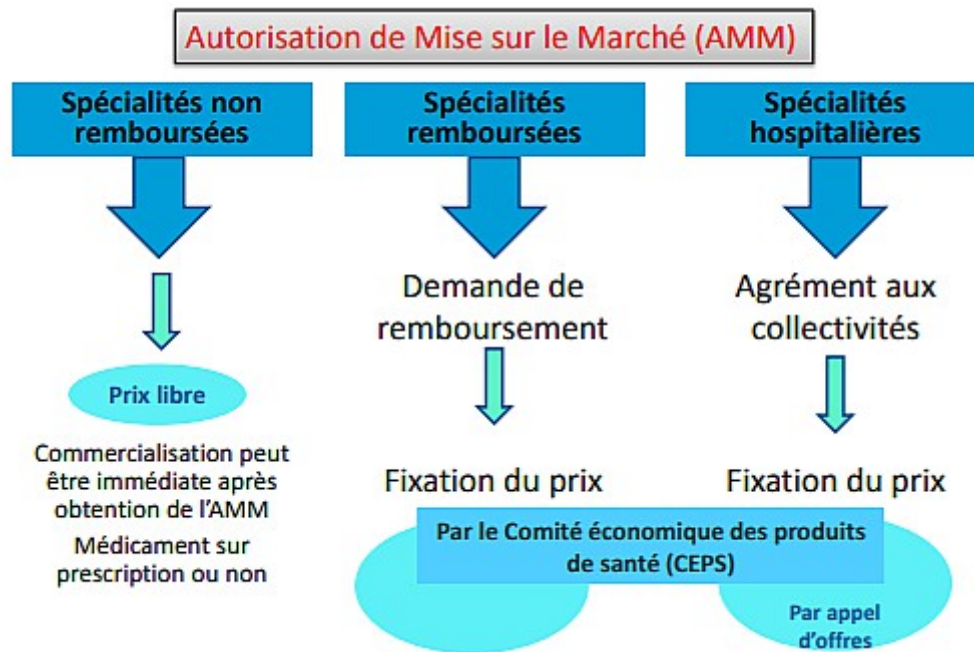
CONCLUSION :

- Les structures de régulation du médicament (EMA en Europe et ANSM en France) évaluent la balance bénéfice/risque du médicament :
 - a priori avant l'attribution éventuelle de l'AMM
 - dès que le médicaments 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 bénéfice/risque lorsque le médicament est largement utilisé

Médicaments et organisme de protection

Phase de commercialisation

I. Phase de commercialisation



Après l'obtention de l'AMM, le médicament doit valider d'autres étapes avant d'être commercialisé de façon effective :

- soit le médicament n'est pas pris en charge par le système de protection sociale : commercialisation immédiate et prix libre
- Soit le médicament est pris en charge par le système de protection sociale : plurs étapes nécessaires

Ces étapes et le temps nécessaire pour les parcourir sont variables

Prise en charge des produits de santé par la collectivité nationale :

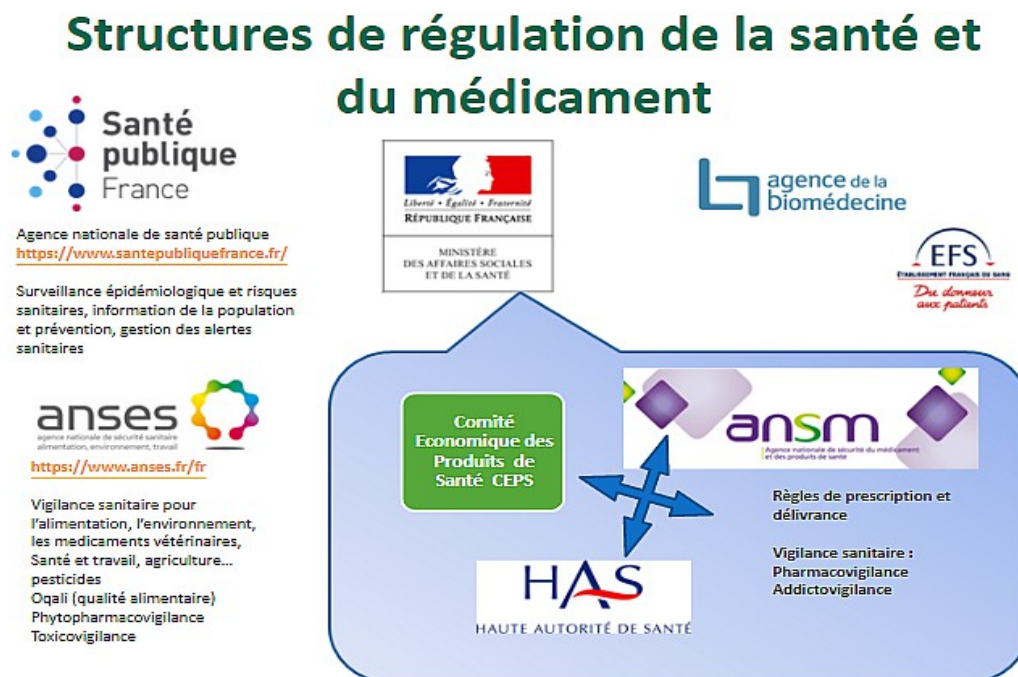
- Information officielle retranscrite dans le CSS
- Encadrement de la prise en charge réévalué annuellement par la Loi de Financement de la SS (LFSS) votée par le Parlement

Demande de remboursement (par le labo) par le système d'assurance maladie :

- Concerne les médicaments remboursés disponibles en ambulatoire et les médicaments en milieu hospitalier (agréés aux collectivités)
- La demande de remboursement correspond à la phase d'**INSCRIPTION** (sur la liste des spécialités remboursables) → liste positive

II. Circuit réglementaire de l'inscription

- Liste des médicaments remboursables :
 - Inscription par les ministres chargés de la santé et de la SS pour 5 ans
 - Au vu du SMR
 - Publication par indication (possibilité de restriction par rapport à l'AMM)
- Liste des médicaments agréés aux collectivités
 - Inscription par les ministres chargés de la santé et de la SS
 - Au vu du SMR
- Inscription sur les 2 listes possible : l'inscription sur la liste des médicaments remboursables vaut inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités en cas de demande d'inscription sur les 2 listes
- Publication par arrêté au Journal Officiel de la République Française



II.A. HAS

Autorité publique indépendante à caractère scientifique, dirigée par un Collège

Missions :

1. Évaluation et recommandation :

- Évaluation médicale et économique des produits (dont médicaments), actes, prestations et technologies de santé, en vue de leur remboursement par l'AM
- Recommandations de bonne pratique clinique BPC, études médico-économiques, guides de prise en charge

2. Accréditation et Certification :

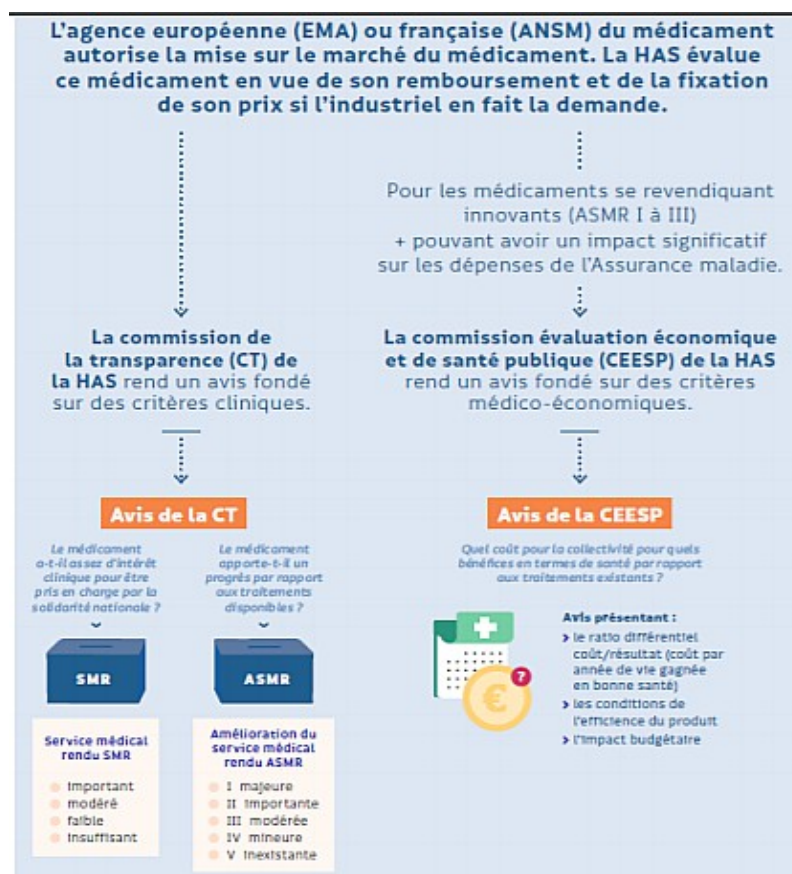
- Certification des établissements de santé et accréditation des praticiens

→ Certification de la visité médicale, logiciels d'aide à la prescription et d'aide à la dispensation

3. **Production d'Outils, Guides et Méthodes** : Protocoles de coopération entre professionnels de santé, parcours de soins, guides patients, programmes personnalisés de soins, information sur le dépôt d'un dossier d'évaluation d'un produit sde santé, questions d'ECN, programme de DPC (Dvlpmt Pro Continu)

Différentes commissions en charge de l'évaluation pour déterminer l'utilité, pour une prise en charge par le système d'AM :

- Médicaments → **Commission de la Transparence**
- Dispositifs Médicaux et actes professionnels → Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé CNEDIMTS
- Évaluation économique pour les produits de santé innovants : Commission d'Évaluation Économique et de SP CEESP



Commission de la Transparence : SMR et ASMR

- **SMR Service Médical Rendu**
 - jugement objectif du médicament dans l'absolu
 - En a-t-on vraiment besoin ?
 - La solidarité nationale doit-elle payer ce médicament ?

SMR important : médicament utile, sa non-prise en charge aurait un impact sur la collectivité

SMR modéré

SMR faible

SMR insuffisant : le service rendu ne justifie pas que la collectivité le prenne en charge

- AMSR Amélioration du SMR

→ Jugement relatif du médicament par rapport à ce qui existe déjà

ASMR 1 : innovant, exceptionnel

ASMR 2 : modifie la prise en charge de façon considérable

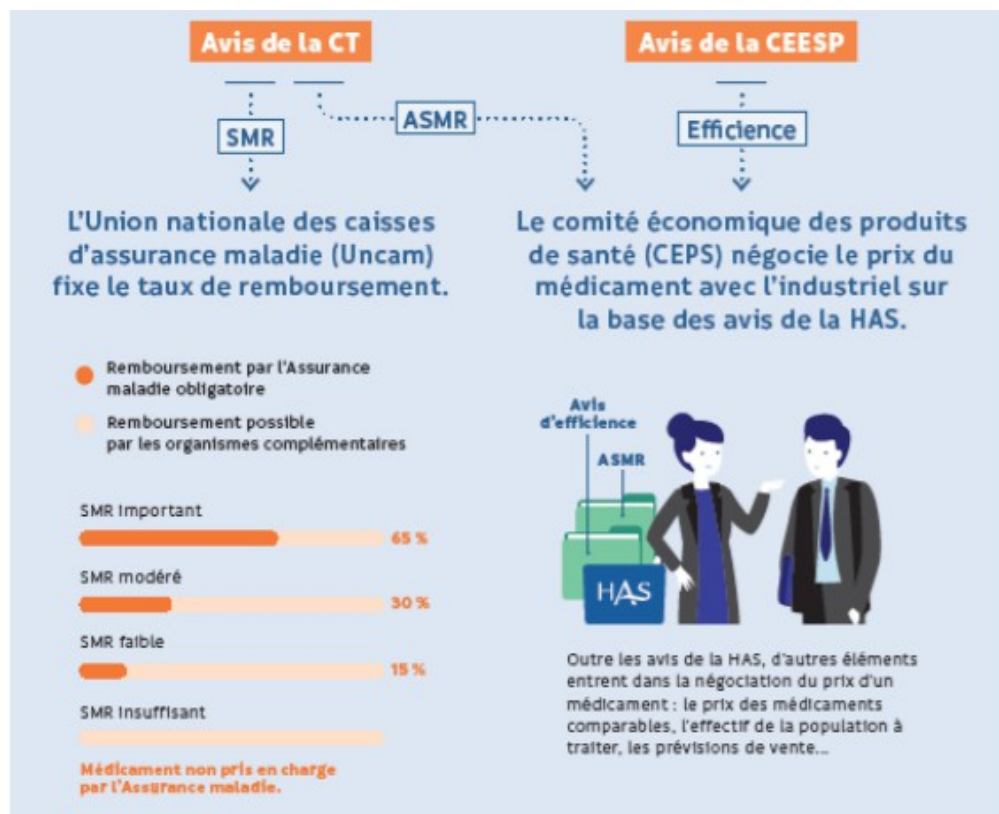
ASMR 3 : très bon

ASMR 4 : mieux que ses comparateurs

ASMR 5 : pas mieux que ses comparateurs

CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de SP

- Lorsqu'un médicament/ produit de santé revendique :
 - ASMR élevé (1, 2, 3) ou ASA (1, 2, 3)
 - Est susceptible d'avoir un impact sur les dépenses de Santé
- CEEPS sollicité pour un avis d'efficience :
 - Efficience prévisible : études coûts-efficacité
 - Efficience constatée : comparaison avec des thérapeutiques existantes



Médicaments ATU : prix libre (fixé par l'industriel) et remboursement 100%

Médicaments RTU : évaluation du SMR dans l'indication de la RTU

Arguments dans la négociation des prix :

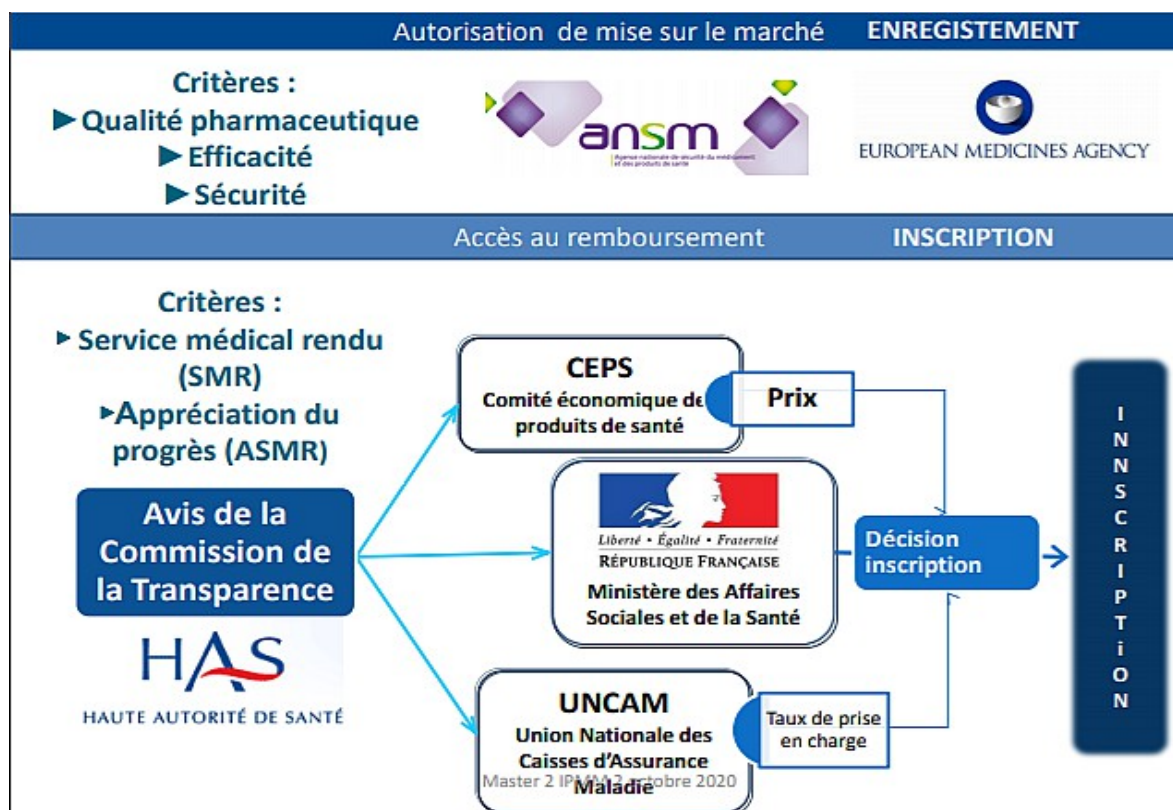
Importance de l'ASMR :

- ASMR 1, 2, 3 et selon avis d'efficience → prix européen (élevé), peu de marge de manœuvre
- ASMR 4 → prix négocié, + élevé que ses comparateurs
- ASMR 5 → - cher que ses comparateurs

Médicaments hospitaliers :

- **Médicaments agréés aux collectivités :**
 - prix d'achat par l'hôpital négocié (appel d'offres) : inclus dans le coût d'un séjour à l'hôpital
 - tarif à l'activité en Groupes Homogènes de Séjours GHS
- Certains médicaments : **En sus du GHS**
 - ASMR 1, 2, 3 uniquement
 - Réévaluation de la liste : sortie d'un médicament, il pourra alors être utilisé à l'hôpital, mais son prix sera inclus dans le tarif GHS

SYNTHESE DU CIRCUIT DE L'ENREGISTREMENT (AMM) ET DE L'INSCRIPTION (PRISE EN CHARGE PAR L'AM) DU MEDICAMENT :



III. Devenir du médicament après sa commercialisation

Durée de validité de l'AMM :

- Réévaluation obligatoire de l'AMM au bout de 5 ans
- Modifications
- Retrait ou suspension d'AMM si rapport bénéfice/risque devenu défavorable
 - **Remise en question de la sécurité : pharmacovigilance +++**
 - Effet thérapeutique non-obtenu
 - Composition qualitative ou quantitative \neq
 - 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

Devenir du médicament après son inscription :

- Réévaluation du SMR et de l'ASMR :
 - **Tous les 5 ans automatiquement**
 - en cas de données nouvelles (sécurité, efficacité)
 - Si une nouvelle indication, demande de nouvelle inscription
- Plusieurs phases de réévaluation du SMR :
 - 1999 : 1ère phase → demande de réévaluation par le Ministre de la Santé
 - 2000 – 2010 → plrs centaines de médicaments de prescription facultative réévalués et dé-remboursés
 - Déremboursements réguliers ou diminution du taux de remboursement (ex : homéopathie)
- Médicament prescrit en hors de l'AMM non remboursés par l'AM → « **NR** » sur ordonnance

CONCLUSION :

- Évaluation du médicament tout au long de la vie du médicament
 - Évaluation du rapport bénéfice/risque complexe
 - Nécessité d'évaluation post-AMM
- Nécessité d'évaluation de l'impact du médicament sur le système de santé : évaluation de l'inscription et niveau de remboursement
- Devenir du médicament après sa mise sur le marché devient la préoccupation principale des autorités de santé