

Dans ce cours, on présente uniquement les structures de régulation du mdc, par cœur, basic. Petit cours, tranquille.

I. EUROPEAN MEDECINES AGENCY (EMA)

- ❖ Organisme **centralisé** de l'UE
- ❖ Siège situé à Londres, créée depuis 1995
- ❖ S'occupe des **médicaments humain ET vétérinaire** (=/= ANSM)
- ❖ En charge des **évaluations d'AMM** des mdcs issus de procédure **centralisée**
- ❖ En charge des **guidelines** (ICH, cf lexique) ou recommandations
- ❖ Les décisions de l'EMA, validées **par la Commission Européenne** avant d'être appliquées, s'imposent à **l'Espace économique européen** (UE+Norvège, Suisse, Islande et Lichtenstein)
- ❖ Composé de **7 comités scientifiques**, qui vont agir selon la destinée des mdcs dans les études :

CHMP	Comité des mdcs à usage humain (<i>Committee for Human Medicinal Products</i>)
COMP	Comité des médicaments orphelins (<i>Committee for Orphan Medicinal products</i>)
CVMP	Comité des médicaments à usage vétérinaire (<i>Committee for Veterinary Medicinal Products</i>)
HMPC	Comité des médicaments à base de plantes (<i>Herbal Medicinal products Committee</i>)
CAT	Comité des thérapies innovantes (<i>Committee for Advanced Therapies</i>)
PRAC	Comité de Pharmacovigilance (<i>Pharmacovigilance risk assesemnt Committee</i>)
PDCO	Comité pédiatrique (<i>Paediatric Committee</i>)

II. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT (ANSM)

A) PRESENTATION ANSM

L'AFSSAPS est devenu l'ANSM depuis le 1^{er} MAI 2012+++ (à cause du Médiateur)

- ❖ Etablissement public administratif, sous la tutelle du Ministère de la Santé
- ❖ 1000 personnes y travaillent pour environ 140 millions de budget de fonctionnement
- ❖ L'ANSM reprend les **missions, les droits, les obligations** de l'AFSSAPS MAIS dotée de nouvelles : **responsabilités, missions, pouvoirs et moyens renforcés !**
- ❖ 2 Missions centrales de l'ANSM :
- ❖ Son action s'exerce au travers des activités (3) : d'évaluation, de contrôle en laboratoire et d'inspection sur site effectuées pour le compte de l'UE
- ❖ Participation active aux travaux normatifs Européens et d'harmonisation européenne
- ❖ Réalisation d'actions en matière de coopération de développement international
- ❖ L'ANSM est chargée de garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'homme tout au long de leur cycle de vie comme les :

Médicaments	Dispositifs médicaux	Dispositifs de diagnostic in vitro	Produits cosmétiques
Produits biologiques	Produits de tatouage	Produits biocides	

B) MISSIONS DE L'ANSM

Mais le médicament n'est pas un produit de consommation comme un autre. Il possède un **cadre juridique spécifique** au niveau de la Recherche et développement, de la fabrication, de la distribution, de l'information (y compris la publicité++++) et la commercialisation.

Cette Juridiction est régie par 2 codes : de la Santé Publique et de la Sécurité sociale

Missions	Actions
Missions concernant l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> + Evalua° de tous les médicaments pré- et post-AMM (sauf véto) et matières premières dont : <i>mecs dérivés du sang, issus de plantes, stupéfiants et psychotropes, vaccins, produits homéopathiques (eh oui !), préparations magistrales hospitalières</i> + Des produits biologiques : <i>organes, tissus, cellules utilisées à des fins thérapeutiques, produits de thérapie cellulaire et génique, produits sanguins labiles, produits thérapeutiques annexes</i> + Dispositifs médicaux : <i>thérapeutiques, de diagnostic, diagnostic in vitro, plateaux techniques, logiciels médicaux</i> + Produits cosmétiques et de tatouage + Autres produits de santé : <i>biocides, produits diététiques des tinés à des fins médicales spéciales (mais pas les produits diététiques classiques entrant dans le champ de compétences de l'ANSES)</i> + Evaluation de la sécurité d'emploi, de l'efficacité et la qualité de ces produits (SEQ ☺) + Assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication + Actions d'informations sur les B/R de ces produits
Concernant la mise en vente	<ul style="list-style-type: none"> + Autorise : <ul style="list-style-type: none"> ○ la mise sur le marché des médicaments (mais peut retirer une AMM ou la suspendre !) ○ Essais cliniques + Libère les lots de vaccins ou de PDS + Retire si besoin certains produits ou lots de produits + Interdit certains dispositifs médicaux sur le marché français + Autorise l'importation de produit

+ **Autorise préalablement ou interdit la publicité**

C) NOUVELLES RESPONSABILITES DE L'ANSM

Responsabilités	Actions
Favoriser un accès rapide à l'innovation thérapeutique AVANT l'obtention de l'AMM +++	<ul style="list-style-type: none"> + Rénovation du dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de 2 types : de cohorte (<i>groupes ayant des critères définis dans un protocole d'utilisation, nécessite une demande d'AMM dans un délai bien défini</i>) ou nominative (<i>patient défini</i>) + Encadrement des prescriptions hors AMM via la mise en place de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) : <i>nécessite une AMM préalable mais dans une autre indication</i>
Mesurer régulièrement l'évolution du rapport B/R des mdc commercialisés	<p>Trois grandes catégories de médicaments ont été identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - médicaments objets récent d'un signal de pharmacovigilance ou d'une perte d'efficacité - les médicaments dont l'autorisation fait l'objet d'un renouvellement - les médicaments anciens, autorisés en France <u>avant 2005</u> <p><i>En France, l'Agence travaille en étroite collaboration avec de nombreux partenaires institutionnels : les autres agences sanitaires, les agences régionales de santé (ARS), la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la Haute Autorité de Santé (HAS)...</i></p>
Développer l'information et sa diffusion auprès des...	Patients, professionnels de santé, relais professionnels et sociétés savantes
Faire évoluer les relations avec les professionnels de santé et les patients	<ul style="list-style-type: none"> + Mise en place des groupes de travail impliquant les professionnels de santé + Appels à projets pour promouvoir des initiatives associatives visant à favoriser le bon usage des produits de santé et à en réduire les risques

	<ul style="list-style-type: none"> Participation d'association de patients et d'usagers du système de santé au Conseil d'administration et aux Commissions de l'Agence
Mieux encadrer la publicité	<ul style="list-style-type: none"> Autorisation préalable pour toute publicité sur les mdcs à destination des professionnels de santé Interdiction pour toute publicité sur les médicaments en cours de réévaluation du rapport B/R à la suite d'un signalement de pharmacovigilance Autorisation préalable de publicité pour les dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dont la défaillance est susceptible de causer un risque grave pour la santé

C'est un préalable obligatoire à toute commercialisation (**sauf ATU/RTU**). Les AMM dépendent de la vérification de la réponse à des exigences en termes d'**efficacité**, de **sécurité** et de **qualité de fabrication** telles que démontrées lors des différentes phases du dvpt Préclinique et Clinique, permettant de définir un **rapport B/R favorable !**

1) Le dossier des AMM : bien défini et harmonisé au niveau international

- ❖ **Module 1** : ADMINISTRATIF + proposition de RCP
- ❖ **Module 2** : RAPPORTS D'EXPERTS sur la fabrication, le contrôle et les essais précliniques et cliniques
- ❖ **Module 3** : QUALITE de la substance active, des autres substances entrant dans la fabrication du produit fini
- ❖ **Module 4** : données NON CLINIQUES de PHARMACOLOGIE (PD, PK) et de toxicologie
- ❖ **Module 5** : données CLINIQUES disponibles à partir de tous les essais

D) COMMISSIONS ET GROUPES DE TRAVAIL DE L'ANSM

L'AFSSAPS (Agence de sécurité sanitaire des produits de santé) = ancienne ANSM avait 11 commissions. Maintenant, les travaux son réalisés **en mode MATRICIEL** (+++) avec :

27 GROUPES DE TRAVAIL	4 COMITES TECHNIQUES	4 COMMISSIONS CONSULTATIVES	3 COMITES D'INTERFACE
9 Spécifiques de pathologies et 18 transversaux	Pharmacovigilance, réactovigilance	Evalua° initiale du B/R - Suivi du B/R - Stupéfiants & psychotropes - Prévention des risques liés à l'utilisa° des produits de santé	Avec les usagers, avec les industriels des produits de santé

2) Les procédures de demande d'AMM

COMMUNAUTAIRE	<p>CENTRALISEE : dossier déposé à l'EMA, évalué par le CHMP et transmission des conclusions à la Commission Européenne qui accorde ou non l'AMM</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Obligatoire pour les mdcs de biotechnologies et demandant le statut de mdc orphelin ➔ AMM valable dans TOUTE l'UE (mais prix et conditions de remboursement = dp de chaque état)
	<p>PAR RECONNAISSANCE MUTUELLE : dossier déposé dans un état membre (AMM nationale), extension possible aux autres états (si sont ok), AMM identique dans les ≠ états</p>
	<p>DECENTRALISEE : dossier déposé dans plsr pays (1 est choisi comme état de référence). Si AMM accordée, elle l'est simultanément dans tous les autres états</p>
NATIONALE (en France : ANSM)	<p>Très rare aujourd'hui. Le Mdc est alors commercialisé uniquement dans ce pays.</p>

E) AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

Sont soit sous la responsabilité

- ✓ **De l'EMA** (centralisée)
- ✓ **De l'ANSM**
- ✓ Des **deux** à la fois !

3) Devenir des AMM

Une fois accordées, elles sont publiées au Journal Officiel. De 2 types : **valables 5 ans** devant être réévaluées OU **définitives** ss réserve de rapports réguliers sur la sécurité d'emploi. Elles peuvent être suspendues ou retirées pour des pb de sécurité, des défauts d'efficacité, de qualité ou une utilisat° non conforme aux conditions dans l'AMM !

III. Haute Autorité de Santé (HAS)

C'est une autorité **PUBLIQUE ET INDEPENDANTE** à caractère scientifique dotée de la personnalité morale

A) MISSIONS DE LA HAS

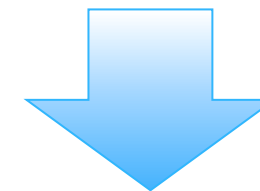
- ❖ **Evalua° de l'intérêt médical des produits de santé** comme des actes professionnels avec propositi° ou non de leur **REMBOURSEMENT** par l'Assurance maladie
- ❖ **Validation et promotion de bonnes pratiques et de bon usage des soins** auprès des professionnels de santé et des usagers de soins
- ❖ **Amélioration de la qualité des soins en établissement de santé et en médecine de ville**
- ❖ **Informa° directe** des professionnels de santé et du public (par ex recommandations pour la prise en charge des patho' -> diagnostic, evalua° du pronostic, trts médicamenteux ou non et leur suivi)
- ❖ Amélioration de la qualité de l'information médicale
- ❖ Développement de la coordination entre acteurs du système de santé

B) EVALUATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (SMR) ET AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (ASMR)

- ❖ **SMR** et **ASMR** sont indispensables pour qu'un mdc après son AMM puisse obtenir son **REMBOURSEMENT** et son **PRIX** par la Sécu sociale OU être **agréé aux collectivités** (établissements de santé publics ou privés)
- ❖ Réalisés par **la HAS+++** → Examen des dossiers par la **Commission de Transparence** : propose au ministère **l'inscription ou non d'un mdc sur la liste des spécialités remboursables** et/ou des produits agréés à l'usage des collectivités locales

- ❖ La **fiche de transparence** contient **l'ASMR** : cette dernière est un des éléments qui doivent être remis aux médecins par les visiteurs médicaux pour l'aider à connaître la place du new mdc dans la stratégie thérapeutique (Décret du 16/6/96, code de la Santé Pub). **L'ASMR** comporte également des infos utiles comme : population-cible, intérêt de santé publique.

SMR (utilisé par l'UNCAM pour définir le remboursement)	ASMR (utilisé par le CEPS pour fixer le prix du mdc)
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation du produit dans sa pathologie (5 critères) et apprécie dans l'absolu et non comparativement → <i>Gravité de l'affection, Efficacité et effets indésirables, Rapport B/R, Place dans la stratégie thérapeutique, Caractère préventif, curatif ou symptomatique, Intérêt de San.Pub</i> • 4 niveaux d'intérêt : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Majeur ou important ▪ Modéré ▪ Faible ms justifiant le remboursement ▪ Insuffisant pour justifier le remboursement (<i>mdc peut être commercialisé mais sera à la charge intégrale du patient</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation COMPARATIVE par rapport à l'existant dans la même indication thérapeutique • Etabli en fc d'indications thérapeutiques, gravité de l'affection et alternatives thérapeutiques • Apport d'un nouveau mdc par rapport aux produits existants dans une même indication • 5 niveaux : critère gradué de 1 (progrès majeur) à 5 (n'apporte rien par rapport aux produits existants) <ul style="list-style-type: none"> ▪ I : progrès thérapeutique majeur (RARE++) ▪ II : améliora° importante en termes (RARE++) d'efficacité thérapeutique et/ou réduc° des EI ▪ III : amélioration modérée ▪ IV : amélioration mineure ou bénéfice en termes d'acceptabilité, commodité d'utilisation ▪ V : absence d'amélioration (démontrée)



UNCAM = Union des Caisses d'Assurance Maladie	CEPS = Comité Economique des produits de santé
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Détermine le remboursement et 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sous l'autortité des ministères chargés

le taux de prise en charge des soins (nefnction du SMR pr les mdcs)

- Créée en 2004
- Regroupe : CNAMTS ou régime général + MSA ou régime agricole + RSI (Caisse Nationale d'AM des Travailleurs Salariés – Mutualité Sociale Agricole, Régime Social Indépendant)
- Taux de remboursement proposé par l'UNCAM (Union des caisses d'Assurance maladie) :
 - 100% (ancienne vignette blanche barrée)
 - 65% (ancienne vignette blanche)
 - 30% (ancienne vignette bleue)
 - 15% (ancienne vignette orange)

de l'économie et de la santé

- Constitué de cliniciens, économistes, caisses d'AM
- Fixe les prix des spécialités pour les mdcs remboursés et utilisés en ambulatoire (ASMR très importante+++)

/!\ Prix LIBRE pour les mdcs non remboursés, dont ceux en automédication et ceux utilisés en établissements de soins (procédures de marchés)

NB : Attention ! Le CEPS et l'UNCAM ne font pas partis de la HAS !

IV. Comité Economique des Produits de Santé(CEPS)

Cf ci-dessus (tout est dans le tableau)

V. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES)

L'Agence Nationale du médicament Vétérinaire (ANMV) appartient à l'ANSES. L'ANMV est l'autorité compétente en France en matière d'évaluation et de gestion du risque pour le mdc vétérinaire → Chargé des AMM des mdcs à usage vétérinaire ! Ce sont souvent les mê mdcs pour homme et animaux (IEC chez le chat) MAIS **JAMAIS REMBOURSES !**

➔ S'occupe de l'alimentation : allergie à un colorant alimentaire, palpitation au jus de guarana, rebull, protéines de soja avec des stéroïdes...

VI. Institut de Veille Sanitaire

- A des missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans tous les domaines de la SP
- Propose des schémas vaccinaux et des campagnes ciblées de vaccination dans des zones identifiées comme le siège d'endémies.

VII. Agence de Biomédecine, EFS et Autorité de sûreté nucléaire (on osef mais tjrs se méfier du Milou qui dort)

Agence de biomédecine : créée en application de la loi de bioéthique de 2004 reprenant les activités de l'EFG (Etablissement fçs des Greffes)

Etablissement français du Sang (EFS) : possède 17 établissements régionaux. Contrôle les produits sanguins labiles et des mdcs dérivé du sang (facteurs de coagula°, immunoglobulines... préparés industriellement à partir des dons du sang)

Autorité de sûreté nucléaire : concernée par les produits radio-pharmaceutiques (ex pr scintigraphie) mais aussi à visée thérapeutique (ex iode radioactif pour raliser des thyroïdectomies chimiques)

TEAM HAS

