

Les structures de régulation du médicament

Salut l'équipe ! Voici la fiche complète sur les structures de régulation : je me suis basée sur le diapo sonorisé du prof et la ronéo de l'année dernière donc comment vous dire qu'absolument toutes les infos y sont ! Sur ce j'espère qu'elle vous plaira, bonne dégustation ☺

Il existe **beaucoup de structures de régulation** : en **Europe** (Agence Européenne du Médicament = EMA) ; en **France** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé = ANSM) ; **d'autres agences et commissions** qui s'occupent du médicament, en dehors de celles qui délivrent les Autorisations de Mise sur le Marché (=AMM).

I/ L'EMA (European Medicines Agency) :



Elle est le **bras armé de la Commission Européenne** et est constituée de chacune des agences nationales. C'est un **organisme centralisé de l'UE** qui comprend maintenant **27 pays** (depuis le brexit). L'agence était placée à Londres mais a déménagé à Amsterdam en 2019.

Elle s'occupe de **TOUS les médicaments HUMAINS et VÉTÉRINAIRES**
(/\ ANSM -> s'occupe que des médicaments humains).

L'EMA a en charge, entre autre :

- **L'évaluation d'AMM en procédure centralisée** = à l'échelle européenne ;
- Des **guidelines** et **recommandations** qui servent de lois / directives qui doivent être transcrites dans les lois nationales de chaque pays.

Les décisions de l'EMA sont validées par la Commissions Européenne et **s'imposent alors à l'ensemble de l'espace économique européen** (UE + Norvège + Suisse + Islande + Lichtenstein).

Elle est composée de **7 comités scientifiques** : (CHMP et PRAC +++++)

Comité des médicaments à usage humain	CHMP	Tous les médicaments à usage humain passent par une validation du CHMP
Comité de pharmacovigilance	PRAC	Se préoccupe de la sécurité du médicament <u>En miroir du CHMP</u> : sécurité, efficacité
Comité des médicaments à usage vétérinaire	CVMP	L'équivalent du CHMP mais pour les animaux
Comité des médicaments orphelins	COMP	Les médicaments orphelins sont développés pour les pathologies orphelines = rares (voir p9)
Comité des médicaments pédiatriques	PDCO	
Comité des médicaments à base de plantes	HMPC	L'Allemagne est une grande adepte de la phytothérapie
Comité des thérapies innovantes	CAT	

Remarque : le PRAC se réunit tous les mois pour examiner l'ensemble du profil de sécurité des médicaments à autorisation européenne.

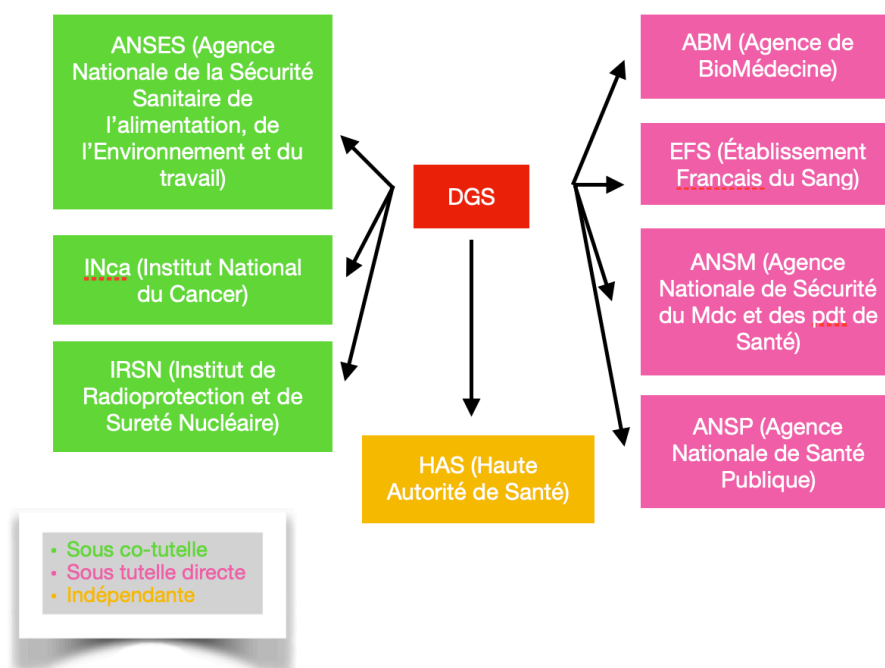
Mnémonos:
 CHMP/ CVMP -> H = humain ; V = vétérinaire
 PRAC -> P comme Pharmacovigilance
 COMP / PDCO -> O en premier = Orphelin / P en premier = Pédiatrique
 HMPC -> H = Herbe
 CAT -> les chats sont très innovants (en bêtises)

II/ Le ministère de la Santé et de la Solidarité :

En France, il y a le ministère de la santé et de la solidarité. Il **s'appuie** sur plusieurs agences :

- **La DGS = Direction Générale de la Santé** (essentiellement) : prépare la politique de santé publique et contribue à sa mise en œuvre, **c'est là où sont prises les grandes décisions en matière de santé.**
- **Les ARS = Agences Régionales de Santé** : elles **appliquent les décisions de la DGS**. Il y en a 1 par région (ex : en PACA c'est à Marseille). Elles ont pour **mission** la définition de leurs projets régionaux de santé. Ce sont elles qui payent les hôpitaux, décident de l'ouverture/fermeture des cliniques...
- **La DGOS = Direction Générale de l'Offre de Soins** (en parallèle de la DGS) : elle **réunit toutes** les organisations, les institutions et les ressources **intervenant en matière de santé** (hôpitaux, cliniques, centres de soins).

➔ **La DGS décide de la politique de santé et la DGOS met le tout en musique.**



La **DGS**, la **DGOS** et les **ARS** sont les **organes d'activation du ministère de la santé**.

La DGS s'appuie elle-même sur l'ANSM pour le médicament humain et sur d'autres agences comme l'ANSES (pour les médicaments vétérinaires et l'alimentation).

III/ L'ANSM :



1) Généralités :

L'ANSM **remplace l'AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) le **1^{er} mai 2012 suite au problème Médiator**.

C'est un **établissement public administratif**, sous **tutelle directe** du ministère de la santé et de la solidarité par l'intermédiaire de la DGS.

950 personnes y travaillent pour un budget de 130 millions €.

Elle **repré**nd les **missions, droits** et **obligations** de l'AFSSAPS.

Elle est dotée de **nouvelles responsabilités, missions** et voit ses **pouvoirs** et **moyens** renforcés.

Elle est chargée de **garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'homme** tout au long de leur cycle de vie, des **médicaments** aux **produits de tatouage**.



- **Les deux missions principales** (= centrales) de l'ANSM sont :
 - **Assurer un accès équitable à l'innovation pour tous les patients** -> l'ANSM a un rôle de promotion dans la mise sur le marché des médicaments ;
 - **Garantir la sécurité des produits de santé à usage humain tout au long de leur cycle de vie** : des essais initiaux en post AMM.

Remarque : rien ne doit entraver la circulation du médicament.

Remarque 2 : l'ANSM répond à un **intérêt politique**. Aux USA, cet intérêt dépend du régime politique qui dirige la FDA (équivalent de l'ANSM aux USA) : les Républicains font tout pour que l'industrie pharmaceutique gagne de l'argent au dépend de la sécurité des médicaments pour promouvoir la mise en place rapide sur le marché ≠ les Démocrates misent sur la sécurité du médicament et non pas sur la rapidité de développement.

- L'ANSM est particulièrement engagée au niveau européen et international. Son action s'exerce au travers des activités **d'évaluation**, de **contrôle en laboratoire**, d'**inspection sur site** (ex : prothèses PIP en région toulonnaise) ... effectuées pour le compte de l'Union Européenne -> **l'Europe mandate la France** pour voir ce qu'il se passe dans les cliniques de son territoire.
 - Elle participe activement aux **travaux normatifs et d'harmonisation européens** -> en tant que partie prenante de l'EMA, elle peut **donner son avis** sur les décisions de l'EMA (ex : suite au problème Biotrial à Rennes, l'EMA a mis en place de nouvelles directives pour les phases 1 d'essais cliniques).
 - Elle conduit des **actions en matière de coopération et de développement international** (ex : aide apportées aux pays tiers : on évalue les médicaments qui ne sont pas forcément commercialisés en Europe pour aider les ONG).

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme un autre.

Il répond à un **cadre juridique spécifique** : recherches et développement encadrés par des **guidelines**, processus de fabrication garanti par les **Bonnes Pratiques de Fabrication**, distribution, information délivrée (y compris la publicité), commercialisation.

Il est encadré par le **Code de la Santé Publique** et le **Code de la Sécurité Sociale**.

2) Les missions :

- Les missions de l'ANSM concernent **l'évaluation de tous les médicaments pré et post-AMM** (sauf médicaments vétérinaires) **et des matières premières** :
 - Évalue la **qualité, l'efficacité** et la **sécurité d'emploi** de ces produits : elle reproduit en miroir ce que fait l'EMA ;
 - Assure **surveillance** et **contrôles en laboratoire** ;
 - Conduit des **inspections sur sites** de fabrication ;
 - Mène des **actions d'information** sur les bénéfices et les risques de ces produits (*anciennement c'était une missions de la HAS*) : elle peut donner des **conduites à tenir** (**utilisation des hypnotiques et des anticoagulants**) auprès des médecins.
- D'après le site de l'ANSM, elle a **d'autres missions** :

1-	La surveillance des médicaments	<ul style="list-style-type: none"> -> Des données d'utilisation; -> D'études indépendantes en pharmaco-épidémiologie (voir si le produit est détourné...); -> Surveillance et gestion des risques (chez l'enfant...); -> Approvisionnement du marché (rupture de stock de plus en plus fréquentes (voir fiche aspect socio-éco)) ; -> Contrôle de la publicité
2-	La surveillance des produits sanguins et autres produits biologiques	<ul style="list-style-type: none"> -> <u>Hémovigilance</u> : surveillance de la chaîne transfusionnelle. -> <u>Biovigilance</u> : surveillance de la chaîne de prélèvement des organes, des tissus, des cellules. <p>Rappel: Les agences ont été créées suite aux scandales de l'infection HIV</p>
3-	La surveillance des dispositifs médicaux	<ul style="list-style-type: none"> -> Pace Maker / dispositifs de diagnostic in vitro -> Incidents et risques d'incidents -> Contrôle du marché -> Contrôle de la publicité
4-	La surveillance des autres produits de santé	<ul style="list-style-type: none"> -> Cosmétique -> Tatouage
5-	L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé	<ul style="list-style-type: none"> -> Essais cliniques et non cliniques -> Médicaments et leurs matières premières (scandale lié à la production d'héparine en Chine à cause des intestins étalés partout sur le sol)
6-	Le contrôle et la qualité des produits de santé en laboratoire	-> Campagne de contrôle en laboratoire des médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouages

- Depuis la transformation de l'AFSSAPS en ANSM, **il y a de nouvelles responsabilités** :

1-	Développer l'information et sa diffusion auprès :	<ul style="list-style-type: none"> - Des patients (<i>acteurs et témoins de leur propre santé</i>) - Des professionnels de santé - Des sociétés savantes - Des associations de patients - De la presse... à travers des outils adaptés
2-	Faire évoluer les relations avec les professionnels de santé et les patients :	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place de <u>groupes de travail</u> dans lesquels les patients sont admis avec les professionnels de santé ; - Avec des appels à projets pour <u>promouvoir des initiatives associatives</u> visant à renforcer le bon usage des produits de santé et à réduire les risques ; - Participation <u>d'associations de patients et d'usagers</u> du système de santé dans l'ANSM -> au Conseil d'Administration et aux Commissions de l'agence (+++)
3-	Mieux encadrer la publicité	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisation préalable pour toute publicité sur les médicaments à destination des professionnels de santé ; - <u>Interdiction de publicité</u> : médicaments en cours de réévaluation à la suite d'un signalement de PV ; - <u>Autorisation préalable de publicité</u> pour les dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine ou pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dont la défaillance est susceptible de causer un risque grave pour la santé (<i>ex : pompe à insuline qui se bloque ; câble du pace maker qui se rompt...</i>).

3) ATU et RTU :

- L'ANSM favorise aussi un accès rapide à l'innovation thérapeutique avant l'obtention de l'AMM grâce aux :

- **ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation** : cela concerne les médicaments commercialisés à l'étranger ou en cours de développement pré-AMM. Il en existe deux types :
 - **ATU nominative** = pour un patient donné. Le mdc est fourni par l'industriel, gracieusement ou non.
 - **ATU de cohorte** = concernant un groupe de patients dont les critères ont été définis dans un protocole bien précis après recueil d'informations. Nécessite une demande d'AMM dans un délais bien défini.

/!\ Les **ATU nominatives** sont **délivrées par l'ANSM** pour les médicaments dont on présume qu'ils apportent un **bénéfice** à des patients ne pouvant être inclus dans les essais ou lorsqu'ils traitent de maladies rares ou graves (s'il n'y a pas d'alternatives et que le traitement ne peut être différé).

Le médicament est fourni par l'industriel (gracieusement ou non). Une fois **sur le marché**, si le **prix de vente est différent**, l'industriel peut **se rattraper** auprès du gouvernement ou **rendre** de l'argent.

Ex : pour un anticancéreux très prometteur, en phase 2 ou 3 d'essais clinique.

- **RTU = Recommandation Temporaire d'Utilisation** : c'est l'encadrement de prescription hors-AMM. L'AMM est un **préalable requis** mais la RTU sera obtenue dans une **autre indication**, le prix sera en revanche identique aux indications déjà existantes.

Elle dure **3 ans**.

Ex : Le Baclofène a une AMM dans le traitement des troubles neuromusculaires, on s'est rendu compte qu'il pouvait avoir un rôle dans le sevrage alcoolique donc on lui a donné une RTU.

/!\ ATU ≠ RTU:

-> ATU: pas d'AMM préalable + prix défini par l'industriel + pas de durée pré-définie
-> RTU : AMM obligatoire + prix identique aux autres indications + dure 3 ans



CE SONT TOUTES LES DEUX DES PROCÉDURES NATIONALES

4) La commercialisation du médicament :

- En France , l'ANSM :
 - **Donne** les **AMM**
 - **Autorise l'importation**, les **essais cliniques** et la **publicité**
 - Peut **interdire** la **publicité** du médicament
 - **Retire** (rare) ou **suspend** une AMM (Diane)
 - **Libère** des lots de vaccins ou de produits de santé en France
 - **Interdit** certains dispositifs médicaux en France
 - **Retire** si besoin certains produits ou lots de produits

Ex : Diane a été suspendue du marché suite à une patiente qui a eu un AVC alors qu'elle prenait Diane comme une pilule. À l'origine Diane est un traitement réservé à un acné modéré à sévère avec l'hirsutisme. Le **rapport B/R est différent** entre ces 2 utilisations : le risque est trop fort pour être simplement utilisée en tant que pilule. Avant que l'Europe statue, l'ANSM a suspendu l'AMM.

Ex 2 : Les blanchisseurs de peau à base de javel et de stéroïdes (pour blanchir la peau des sujets noirs) sont strictement interdits car très dangereux.

Ex 3 : L'ANSM envoie l'ordre à toutes les pharmacies et grâce à la traçabilité des médicaments, on arrive à retirer tous les lots.

Exemple : Retraits de lots et de produits
Décontractyl 500 mg, comprimé enrobé - Laboratoire Sanofi-aventis France –

- **10/02/2017 - Rappel de lots**
- Le laboratoire Sanofi procède par mesure de précaution et en accord avec l'ANSM au rappel des lots mentionnés la spécialité DECONTRACTYL® 500 mg, cp enrobé – boîte de 24 cp
Lots 16N0280 - 16N0290 - 16N0400
– A la suite de la mise en évidence de résultats négatifs d'études de stabilité.

07/06/2019 - [MED] - Oméprazole Teva Santé 20 mg, gélule gastro-résistante - Teva Santé - Rappel de lots

Les laboratoires TEVA SANTE procèdent, en accord avec l'ANSM, au rappel des lots mentionnés ci-dessous de la spécialité OMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 mg, gélule gastro-résistante :

- OMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 mg, gélule gastro-résistante en boîte de 7
CIP 3402949751005
Lot LC45139
Exp 11/2022
- OMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 mg, gélule gastro-résistante en boîte de 28
CIP 3402949751463
Lot LC45136
Exp 02/2022

Ce rappel fait suite à la mise en évidence d'une erreur typographique au niveau du dosage en Oméprazole sur une des faces de l'étui. Il est imprimé 10 mg au lieu de 20 mg dans la dénomination du produit.

Niveau de rappel : officines et circuit de distribution pharmaceutique

Ex 4 : Retrait de lots d'Oméprazole car il est imprimé 10mg au lieu de 20mg sur la boîte.

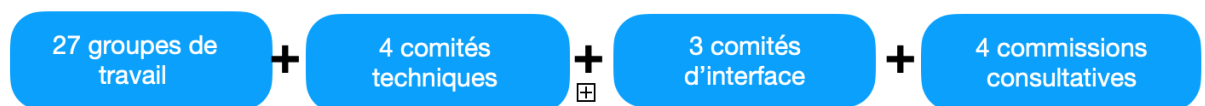
- L'ANSM **mesure régulièrement l'évolution du rapport B/R des médicaments commercialisés**. Elle le fait sous trois catégories :
 - Les médicaments faisant **l'objet récent d'un signal de pharmacovigilance** ou d'une **perte d'efficacité** signalée par les professionnels de santé ou les patients ;
 - Les médicaments dont **l'AMM fait l'objet d'un renouvellement après une durée prédéfinie** (5 ans ; 2 ans...) -> le rapport B/R est réévalué ;
 - Les médicaments **anciens, autorisés en France avant 2005**, où les conditions étaient beaucoup plus laxes : c'est comme ça qu'on demande la déremboursement ou le retrait de certaines spécialités dont on se rend compte qu'elles ne sont pas plus efficaces que le placebo.

5) Composition de l'ANSM :

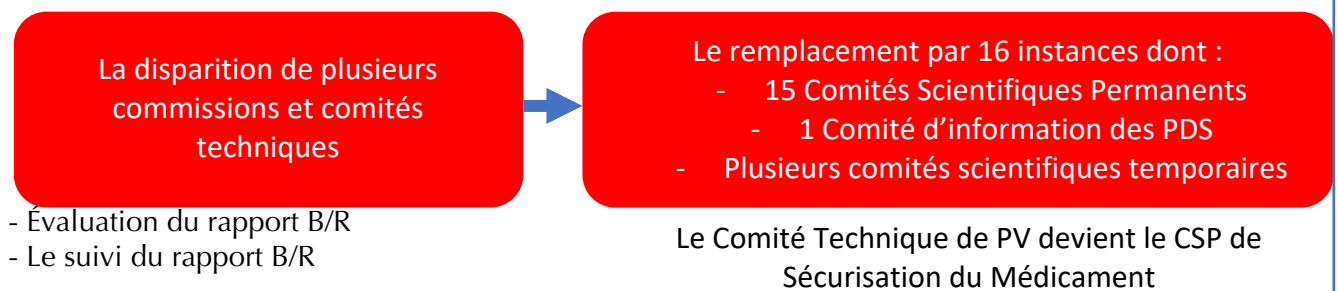
Elle travaille en **étroite collaboration** avec de nombreux partenaires institutionnels :

- Les **autres agences sanitaires** ;
- Les **Agences Régionales de Santé** : organes effecteurs de la DGS au niveau régional ;
- La **Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés** (CNAMTS) ;
- La **Haute Autorité de Santé** (HAS) ...

- L'**AFFSAPS** disposait de **11 commissions**.
- Jusqu'en **2018**, l'**ANSM** était organisée selon un **mode matriciel** :



- L'ANSM évolue en **2019** avec : +++



*Remarque : le prof m'a confirmée qu'il y avait **16 instances = comités** comprenant **15 CSP** et **1 Comité d'information**.*

IV / Les AMM :

1) Généralités :

À l'issue de la phase 3 d'essai clinique, l'industriel demande une Autorisation de Mise sur le Marché.

- Elles sont sous la responsabilité de l'EMA (centralisée) et de l'ANSM (nationale). C'est un **préalable obligatoire** à toute commercialisation (sauf cas particulier ATU). Elles dépendent de la vérification de la réponse à des **exigences** en termes d'**efficacité**, de **sécurité** et de **qualité de fabrication** permettant de définir un **rapport bénéfice-risque favorable** des médicaments.

L'AMM ne donne qu'un **avis scientifique**, elle ne se soucie pas du coût du médicament et ne donne que le **bénéfice** et le **risque** du médicament dans les indications revendiquées par l'industriel.

- Le dossier d'AMM est bien **défini** et **harmonisé** au niveau **international**. Il existe **5 modules** :

Module 1 :	Module 2 :	Module 3 :	Module 4 :	Module 5 : (++)
Administratif + proposition de RCP annexe 1 (= Résumé des Caractéristiques du Produit)	Rapports d'experts sur la fabrication, le contrôle et les essais précliniques et cliniques	Qualité de la substance active, des autres substances entrant dans la fabrication du pdt -> Écotoxicologie	Données non cliniques de pharmacologie (PK, PD) et de toxicologie	Données cliniques disponibles à partir de tous les essais -> sécurité

2) Procédures :

- Procédures communautaires :**

Centralisée :

- Dossier déposé à l'EMA (qui choisit un état rapporteur et un état co rapporteur -> l'analyse du dossier est partagée). Le CHMP l'évalue et transmet ses conclusions à la **Commission Européenne** qui **accorde ou non l'AMM**. Il peut y avoir des objections majeures (l'industriel retire son médicament sinon il ne pourra pas le représenter), mineures ou un point d'éclaircissement -> on parle de **rapport consolidé**.

- **Obligatoire** pour les médicaments de **biotechnologies** et les médicaments **orphelins**.

- L'AMM est **valable dans toute l'UE** que les pays soient **d'accord ou non**. Le prix et le remboursement restent une prérogative de chaque état +++

Ex : La France est tenue d'accepter mais peut décider de ne pas le rembourser pour qu'il ne soit pas prescrit .

Par reconnaissance mutuelle :

- Le dossier est déposé dans **un seul état membre** (AMM nationale)

- **L'extension** est possible aux autres états **s'ils sont d'accord**

- L'AMM est **identique** dans tous ces états

Décentralisée :

- L'industriel sait qu'il aura une objection majeure en procédure centralisée donc il va **sélectionner** les états qu'il sait favorables pour une procédure décentralisée.
- Le dossier est déposé dans **plusieurs pays** dont un choisi comme **état de référence**.
- Si l'AMM est **accordée**, elle l'est **dans tous les autres** états membres **simultanément**.

Récap:

- **Centralisée** = obligatoire pour mdc de biotechnologie, orphelins valable dans tous les états membres qu'ils soient d'accord ou non.
- **Décentralisée** = on dépose dans plusieurs pays, si un l'accepte -> tout le monde l'accepte dans les mêmes conditions.
- **Par reconnaissance mutuelle** = on dépose dans un seul état, si il l'accepte, tous ceux qui le souhaitent peuvent l'avoir dans les mêmes conditions.

- **Procédure nationale :**

- Si le médicament est destiné à être **commercialisé uniquement sur le territoire nationale**.
- Procédure devenue **très rare** (pas assez rentable pour l'industriel).
- C'est uniquement sous la responsabilité de **l'ANSM** (pas besoin d'avis de l'EMA) .

3) Devenir des AMM :

- Elles sont **publiées** au **Journal Officiel** (JO).
- Elles sont **valables 5 ans** puis doivent être **réévaluées**.
- Elles peuvent être suspendue (**Diane**) ou retirées (**Médiator**) pour des **problèmes de sécurité**, des défauts d'efficacité, des défauts de qualité (**Digitaline : on arrivait plus à standardiser le niveau de digitaline à partir d'extraction de feuilles**), une utilisation non conforme aux conditions définies dans l'AMM (ex : le TAO, un ATB très hépatotoxique ; la phénylbutazone, un anti-inflammatoire utilisé à tort et à travers -> on a demandé leur restriction à des pathos bien précises à cause du **rapport B/R** mais les médecins n'ont pas suivi les recommandations donc l'ANSM a retiré ces médicaments du marché).

4) Les médicaments orphelins :

- Ils concernent le **traitement**, le **diagnostic** ou la **prévention** des maladies dont la prévalence est **rare** (5 cas / 10 000 en Europe).
- Ils possèdent des incitations spécifiques de la communauté :
 - **Exclusivité commerciale de 10 ans**
 - **Aide au protocole**
 - **Exonération de redevances**
 - **Procédure accélérée auprès de l'EMA**

Beaucoup d'industriels demandent ce statut de médicament orphelin mais très peu l'obtiennent.

V / La Haute Autorité de Santé (HAS) :

L'industriel confie le dossier de son médicament à la HAS **uniquement s'il souhaite le remboursement**.

C'est une **autorité publique INDÉPENDANTE à caractère scientifique dotée de la personnalité morale**.



1) Les missions :

1)	Évaluation de l'intérêt médical	-> Des produits de santé -> Des actes professionnels Avec proposition ou non de leur remboursement par l'assurance maladie (++)
2)	Validation et promotion des bonnes pratiques et bon usage du soin	-> auprès des professionnels de santé -> auprès des usagers <u>Ex</u> : Plus besoin de kiné pour les bronchiolites des petits ; pas d'hypnotiques chez les personnes âgées ; faire attention à l'obésité...
3)	Amélioration de la qualité des soins	-> En établissement de santé -> En médecine de ville (<u>Ex</u> : réseaux de santé)
4)	Information directe	-> Des professionnels de santé (recommandations pour la prise en charge de pathos : diagnostic, évaluation du pronostic, ttt médicamenteux ou non, suivi...) -> Du public
5)	Amélioration de la qualité de l'information médicale	-> délivrée par les labos ou les autorités de santé
6)	Développement de la coordination entre acteurs du système de santé	

➔ La HAS est redoutable par la Commission de Transparence.

2) La Commission de Transparence (CT) :

Elle **évalue** le **Service Médical Rendu (SMR)** et **l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** que ce médicament procure à la société. C'est nécessaire pour qu'un médicament, après son AMM puisse :

- **Obtenir son remboursement** par la Sécurité Sociale
- **Être agréé aux collectivités** (établissements de santé publics et privés).

Ces évaluations sont réalisées par la HAS. L'examen du dossier est assuré par la Commission de Transparence.

La commission de transparence est une **instance scientifique** composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie.
 Elle **évalue** les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des **médicaments remboursables**. (il l'a répété 3 fois +++). Elle donne un **avis scientifique ET médico-économique** (\neq l'AMM ne donne qu'un avis scientifique).
 Elle établit le **niveau de SMR** et **d'ASMR**, détermine l'**utilisation** des médicaments et leur **place dans la stratégie thérapeutique** par l'intermédiaire de **guidelines** et de **référentiels**.

3) Modalités de fixation du prix des médicaments :

- **Si le médicament est non remboursables par l'Assurance Maladie** : son prix est **libre**. L'industriel peut demander un prix et en fonction des volumes commandés, le prix pourra varier d'une pharmacie à une autre. Le prix est **déterminé** par les entreprises, le fabricant (laboratoire exploitant) et le distributeur (grossistes répartiteurs et pharmaciens).
- **Si le médicament est remboursable par l'AM** : le prix est **fixé par les autorités de santé** en fonction d'éléments scientifiques, économiques et des capacités de négociations de l'industriel pharmaceutique.

!\Qu'ils soient à prescription médicale obligatoire ou facultative, pour avoir un remboursement le médicament DOIT avoir été prescrit.

Ex : Le paracétamol est remboursé uniquement si le patient présente une ordonnance mais on le trouve aussi en vente libre, dans ce cas il est à la charge intégrale du patient.

a) SMR et UNCAM :

- Le **Service Médical Rendu** répond à la question « est ce qu'il marche ? » : c'est **l'évaluation du produit dans sa pathologie**.

Il apprécie **l'efficacité** et le **risque** du médicament dans **l'ABSOLU** et non comparativement selon **5 critères** :

- **Gravité de l'affection**
- **Efficacité et effets indésirables**
- Caractère **préventif** (vaccin), **curatif** (ATB) ou **symptomatique** (mal de dents)
- **Place dans la stratégie thérapeutique** (1^{ère} intention ou 2^{ème} intention)
- **Intérêt de santé publique**

Il a **4 niveaux** :

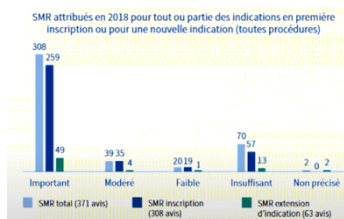
- 1) **Majeur** ou **important**
- 2) **Modéré**
- 3) **Faible** mais justifiant le remboursement
- 4) **Insuffisant** pour justifier le remboursement (le médicament peut être commercialisé mais sera à la charge intégrale du patient).

Intérêt clinique - SMR	Taux de remboursement
• Important	65 %
• Modéré	30 %
• Faible	15 %
• Insuffisant	Non remboursé

Avis favorable au remboursement (pour SMR Important, Modéré, Faible)
Avis défavorable au remboursement (pour SMR Insuffisant)

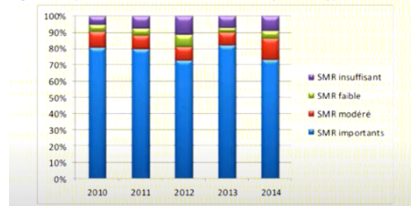
Le SMR est **donné à un moment donné** de la vie du médicament mais est **réévaluable**. Un médicament qui est très innovant au départ peut ne pas s'avérer innovant du tout : **les médicaments de la maladie d'Alzheimer avaient un SMR très important au départ mais qui a diminué dans le temps** car on s'est rendu compte qu'ils ne servaient pas à grand-chose.

L'évolution de ce SMR est donc possible en fonction de nouvelles données et d'alternatives plus efficaces.



Sur ces diagrammes, nous pouvons voir qu'entre 2010 et 2018, la plupart des médicaments parus ont un **SMR élevé**, c'est à dire qu'ils sont **efficaces**.

Figure 2 – Répartition des SMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)



Quel est le rôle de la Commission de Transparence dans tout ça ?
 Elle **propose au ministère l'inscription ou non** d'un médicament sur la **liste des spécialités remboursables** et/ou des **produits agréés** à l'usage des collectivités locales.

➔ Le taux de remboursement est proposé par l'UNCAM.

- **L'UNCAM (=Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie) :**

Elle a été créée en 2004 par la loi de réforme de l'Assurance Maladie. Elle regroupe **toutes les caisses d'assurance maladie** des travailleurs salariés (CNAMTS ou régime général), la Mutualité Sociale Agricole (MSA, régime agricole) et le Régime Social Indépendant (RSI).

Elle **définit le taux de prise en charge des soins et des médicaments** en fonction du **SMR** et de la **gravité de l'affection** (+++).

Le taux de remboursement était déterminé par la **couleur des vignettes** sur les boîtes de médicaments :

- 100% = vignette blanche barrée
- 65% = vignette blanche
- 30% = vignette bleue
- 15% = vignette orange



Aujourd'hui elles n'existent plus et ont été remplacées par des **codes barres**.

Son **rôle** est de :

- **Conduire la politique conventionnelle de remboursement**
- **Définir le champ des prestations admises au remboursement**
- **Fixer le taux de prise en charge des soins.**

b) ASMR et CEPS :

- **L'Amélioration du Service Médical rendu** répond à la question « est-il plus efficace que ce qui existe déjà sur le marché ? ».

Elle correspond à **l'apport d'un nouveau médicament par rapport (= COMPARATIF) aux produits existants dans une même indication**, au regard :

- **Des données comparatives disponibles** (directes ou indirectes),
- **D'efficacité**
- De **tolérance** (niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolabilité en pratique clinique),
- Du **besoin thérapeutique** et de sa **couverture**
- De **l'impact sur la qualité de vie.**

Elle est définie à **un moment donné** et sert de **base pour l'établissement du prix** pour les médicaments **REMBOURSABLES UNIQUEMENT**.

Plus l'ASMR est fort (1 ou 2), plus le prix est élevé et moins le CEPS aura d'armes pour diminuer ce prix (en gros les négociations avec l'industriel seront pour difficiles).

C'est un des **éléments de la fiche de transparence** qui doit être remise au médecin par les visiteurs médicaux pour l'aider à connaître la **place du nouveau médicament** dans la stratégie thérapeutique (ils ne le font jamais pour un ASMR V), lors de toute présentation verbale d'un médicament. La fiche de transparence comprend **d'autres informations** utiles comme la **population cible, l'intérêt de santé publique...**

C'est un critère gradué de I (progrès majeur) à V (n'apporte rien) :

I : progrès thérapeutique majeur

II : amélioration importante en terme **d'efficacité** thérapeutique et/ou de **réductions des effets indésirables**

III : amélioration modérée

IV : amélioration mineure ou **bénéfice** en terme **d'acceptabilité, commodité d'utilisation** (ex : **transformation de gouttes en comprimés**)

V : absence d'amélioration démontrée.

➤ Progrès thérapeutique – ASMR	
• Majeure	ASMR I
• Importante	ASMR II
• Modérée	ASMR III
• Mineure	ASMR IV
➤ Pas de progrès thérapeutique	
• ASMR V	

ASMR I à IV : possibilité d'un prix supérieur à celui des comparateurs

ASMR V : ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement

Un **ASMR V** n'est inscrit au **remboursement** que si le produit apporte une **économie**, cad que le prix du produit mis sur le marché sera inférieur à celui déjà existant (ex : **me too**). +++

➔ L'ASMR est utilisée par le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour fixer le prix d'une spécialité.

- **Le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé) :**

Il est sous l'autorité des ministres chargés de l'économie, de la sécurité sociale et de la santé. Il est composé de **cliniciens, économistes, des caisses d'assurance maladie...**

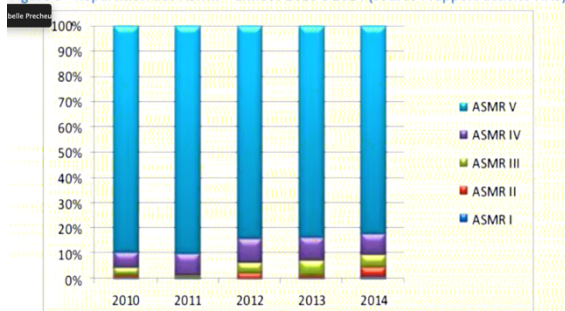
Il est chargé par la loi de la fixation du prix des médicaments selon :

- **L'ASMR** (+++)
- **Les prix des médicaments de même classe**
- **Le prix de revient**
- **Les volumes de ventes prévus ou constatés** dans les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament
- **La population cible avec une négociation en fonction des volumes : + le population sera grande, + le prix sera faible.** (ex : si la cible est 20 000 patients pour une indication donnée, le prix sera de temps, en faisant attention à ce que le médicament ne soit pas prescrit à 200 000 patients)

Le CEPS **négoce avec l'industriel** et veille au **respect des indications** par le prescripteur (prix/volume).

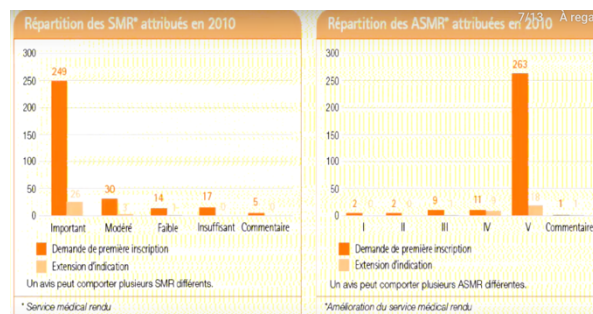
*Rappel : le prix des médicaments est **libre** pour les médicaments **non remboursables** mais est **fixé** pour les médicaments **remboursables**.*

Figure 3 - Répartition des ASMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité HAS)



→ Très peu de nouveaux médicaments ont une ASMR I ou II.

→ La plupart de ces médicaments sont efficaces (SMR important) mais n'apportent rien (ASMR faible).



- **Avis d'efficacité et CEESP (Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique) :**

Pour les **ASMR I, II et III**, cad, lorsque le médicament est vraiment **innovant** d'un point de vue de santé publique, **le prix demandé par l'industriel va être important**.

Dans ce cas, la HAS demande une **évaluation de l'efficacité et de l'impact budgétaire** du médicament : elle va demander au **CEESP** de regarder **combien** la mise en route du médicament **coûtera** et entamera les **négociations**.

L'avis d'efficacité répond à la question « quels coûts pour la collectivité et quels bénéfices en terme de santé au regard des médicaments existants ? ».

Ex : - Pour le virus de l'hépatite C, au départ l'industriel demandait 70 000€ par patient. Ce médicament permet de faire disparaître le virus en 3 mois (= très efficace). Le coût doit-il être supporté par la solidarité nationale ? C'est le rôle de l'avis d'efficacité donné par une commission de la HAS : le CEESP.

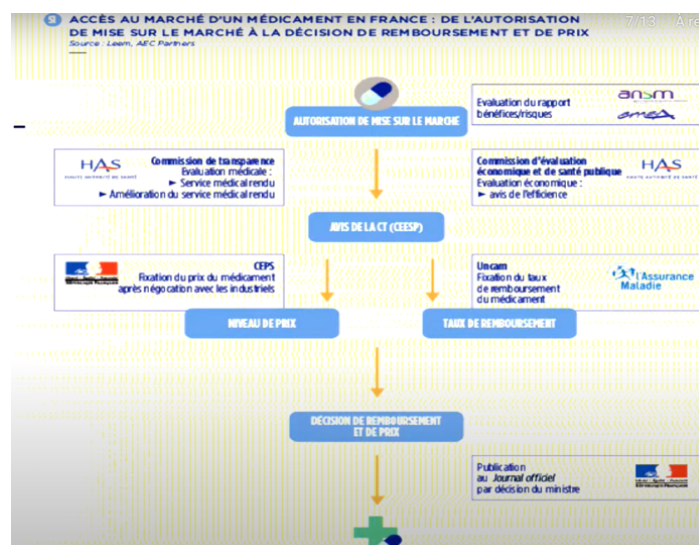
- Il y a des médicaments, utilisés par 2 ou 3 patients en France, qui coûtent jusqu'à 800 000€ par an :

Vous avez toute une déclinaison de traitements très chers dont on peut dévier (= détourner) l'utilisation : ex du Lucentis et de l'Avastin : l'avastin est un anticancéreux pas très cher tandis que le Lucentis est le même médicament mais utilisé en intra-oculaire pour traiter les dégénérescences maculaires séniles, il est beaucoup plus cher que l'avastin (+ de 1000€ l'injection).

Avec un flacon d'avastin on peut faire 10 doses de Lucentis, donc si on prend le Lucentis du flacon d'avastin, il revient à 30€ -> la tentation d'utiliser l'avastin est donc importante. Ainsi les anglais ont décrété que l'on pouvait utiliser l'avastin pour l'œil afin de diminuer les dépenses de santé publique.

BIG RÉCAP :

- 1) L'ANSM ou l'EMA a délivré une **AMM**.
- 2) L'**industriel** souhaite le **remboursement** du médicament, il va donc le confier à la **HAS**.
- 3) La HAS interpelle sa **Commission de Transparence** qui détermine les niveau de **SMR** et d'**ASMR**.
 - a) Le **SMR** permet l'inscription sur la liste des **spécialités remboursables**, le **taux de remboursement** est fixé par l'**UNCAM**.
 - b) L'**ASMR** détermine le **prix** du médicament, c'est le **CEPS** qui s'en charge.
- 4) Étape facultative : Le **CEESP** donne un **avis d'efficience et d'impact budgétaire** pour les ASMR I, II ou III.
- 5) Le tout est **publié au JO** par le **ministre** qui signe le prix de remboursement (il peut différer de ce que la HAS avait décidé).
- 6) L'**industriel** peut commencer sa **commercialisation**, le **délivrer** aux grossistes répartiteurs qui vont **livrer** les officines.



VI / L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Aliments (ANSES) :



Elle est **sous tutelle directe** de la DGS. Elle s'occupe des **compléments alimentaires** dont la **régulation** est **plus laxa** que pour les médicaments : on parle de **nutrivi**gillance.

Elle **comporte** **L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV)** : c'est l'autorité compétente française en matière **d'évaluation** et de **gestion du risque** pour le **médicament vétérinaire** en France.

- Ex : - Parfois ça fait comme le coronavirus, **ça se transmet de l'animal à l'Homme** et on a des toxicités : c'est la **zoonose**.
- Des Albanais utilisaient des shampoings anti-poux pour animaux sur leurs enfants. Un enfant a été admis en réanimation à l'hôpital de la Timone. La **DGS**, par l'intermédiaire des **ARS**, a recommandé aux populations albanaises de ne plus utiliser ce shampoing en utilisant par exemple des **poster** en albanais avec des **photos** et en publiant un **article** dans le journal.

*Rappel : au niveau **européen**, l'EMA s'occupe des médicaments **humains et vétérinaires**.*

VII / Santé Publique France (SPF) :



Description :

1)

- Aussi appelée **ANSP (= Agence Nationale de Santé Publique)**, elle est **sous tutelle directe** de la DGS.

Créée en **2016** par un décret qui fait parti de la loi de modernisation du système de santé.

C'est un **établissement public administratif** donc la mission est de **protéger efficacement la santé des populations**.

Cette agence de santé publique au service des populations rassemble les anciens :

- **InVS** : Institut national de Veille Sanitaire
- **Inpes** : Institut nationale de prévention et d'éducation pour la santé
- **Eprus** : Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires.

Exemple : elle reprend les anciennes missions de l'InVS -> en novembre 2015, la CHU de Toulouse a signalé à l'InVS deux cas groupés de transmission de bilharziose urogénitale en Corse du Sud, survenus parmi 4 membres d'une famille en lien avec une baignade dans la rivière Cavu fin juillet et début aout 2015 -> l'InVS a décidé d'interdire la baignade dans le Cavu pendant 1 an.

- En **2016**, SPF s'est vu confiée de **nouvelles missions** :
 - **Observations épidémiologiques et surveillance de l'état de santé des populations**
 - **Veille sur les risques sanitaires des populations**
 - **Promotion de la santé et réduction des risques**
 - **Développement, prévention et éducation de la santé**
 - **Préparation et réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires**
 - **Lancement d'alerte(s) sanitaire(s)**

Exemples de ses actions :

- Épidémies de salmonelles chez les nourrissons
- Épidémies hivernales (grippes, gastro...)
- Journée mondiale contre le cancer (4 février 2017)
- Mois dans tabac
- Campagne anti-grippe en 2018



Campagne anti-grippe 2018



- Lavez vous les mains plusieurs fois par jour
- Savon ou solution hydro-alcoolique
- Utilisez un mouchoir en papier pour éternuer ou tousser
- Jetez le mouchoir usagé dans une poubelle puis lavez vous les mains

➔ SPF **publie chaque semaine un point de situation** permettant de suivre **l'évolution** du nombre de cas et des **gestes** à adopter.

➔ Exemples : grippe et coronavirus

(je vous mets pas les diapo sur le covid les chiffres ne sont plus du tout d'actualité)

2) La réserve sanitaire :

Elle est **constituée, animée et mobilisée** par **SPF**.

Elle comprend des médecins (généralistes et spécialistes), des infirmiers, des aides-soignants, des techniciens de labo, des pharmaciens, des sages-femmes...

Elle renforce l'offre de soin en cas d'urgence :

- **Épidémies** : grippe, coronavirus, chikungunya, dengue...
- **Catastrophes naturelles, terrorisme**
- **Campagne de vaccination d'urgence** : méningites, afflux de patients l'été, opérations sanitaires internationales (Ébola, Haïti...).

Elle comprenait **2000 professionnels** (en augmentation) : 400 médecins (300 spécialistes et 100 généralistes). Elle est **ouverte** aux personnels en **activité** ou **retraités** depuis moins de 5 ans ainsi qu'aux **internes en médecines et odontologies**.

VIII / Autres structures : (il ne fait que les citer)

Agence de la Biomédecine : créée en application de la loi de bioéthique de 2004, elle reprend les activités de **l'Établissement Français des Greffes**.

Établissement Français du Sang (EFS) : 17 établissements régionaux. Ils contrôlent les **produits sanguins labiles** et les **médicaments dérivés du sang** (facteurs de coagulation, immunoglobines... préparés industriellement à partir des dons du sang).

Autorité de sûreté nucléaire : concerne les **produits radio-pharmaceutique** (scintigraphie) et les produits à **visée thérapeutique** (iode actif pour thyroïdectomies chimiques).

Agence Nationale de la Recherche sur le Sida et les Hépatites : coordonne les essais cliniques et participe aux recherches fondamentales et cliniques des maladies virales.

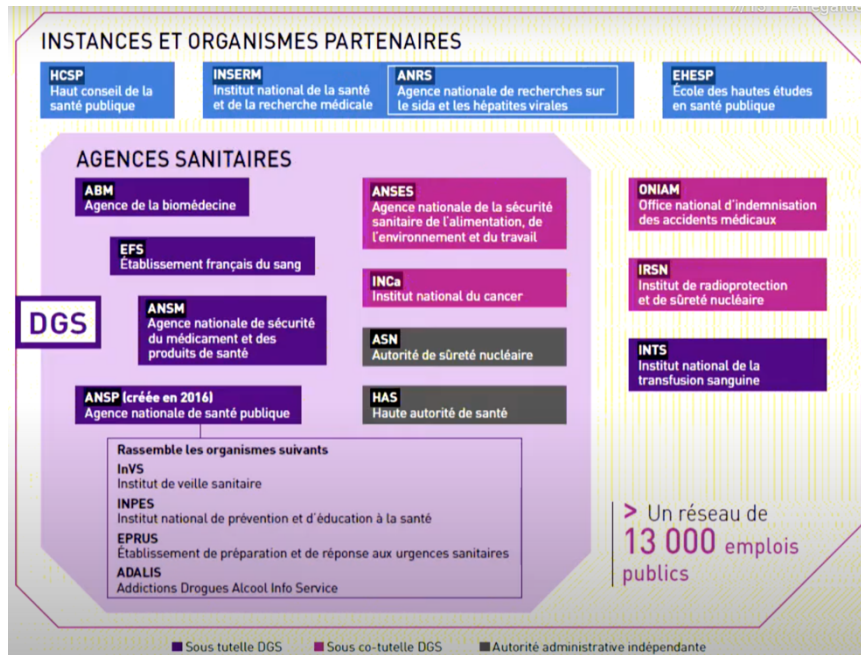
C'EST FINIIIIII !!!! J'espère que vous le dites pas avec trop d'enthousiasme quand même ☺
N'hésitez pas à me dire si la fiche vous plait (ou pas), j'en ai deux autres à faire donc toute remarque constructive est la bienvenue ! J'ai pensé vous faire une fiche récap avec les missions de chacune des agences pour ne plus vous embrouiller, et une autre avec le circuit du médicament à partir de l'AMM : dites moi si ça vous intéresse -> facebook = Lucie Guerra ou forum ☺ Je vous ai mis des récap juste en dessous !

Petites dédis à mes incroyables fillots et à ma co-marraine d'amour Charlottozor
Dédis aux dentaires aussi parce que cette filière est magnifiquement géniale et surtout dédis spéciales à Ln(A) et Emailie.
Bisouuuuuuus



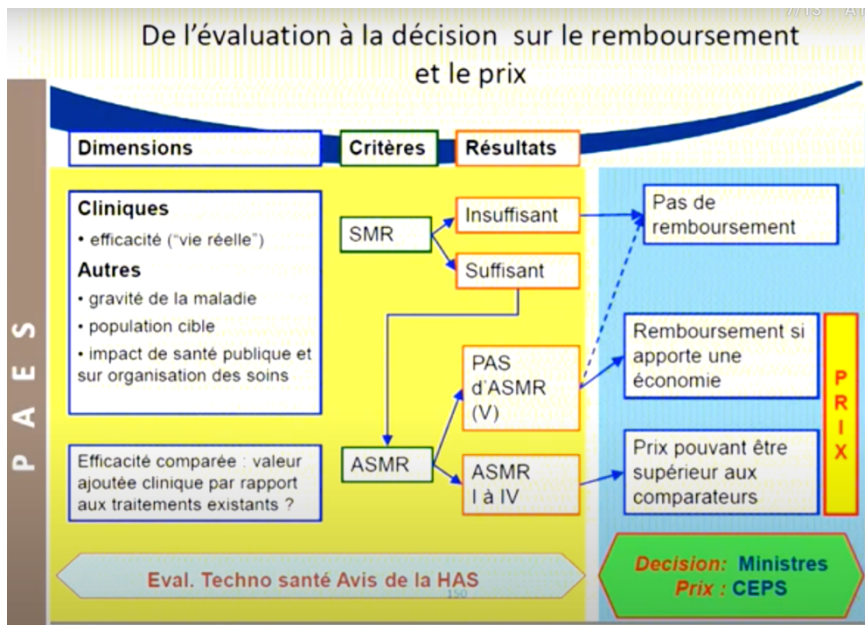
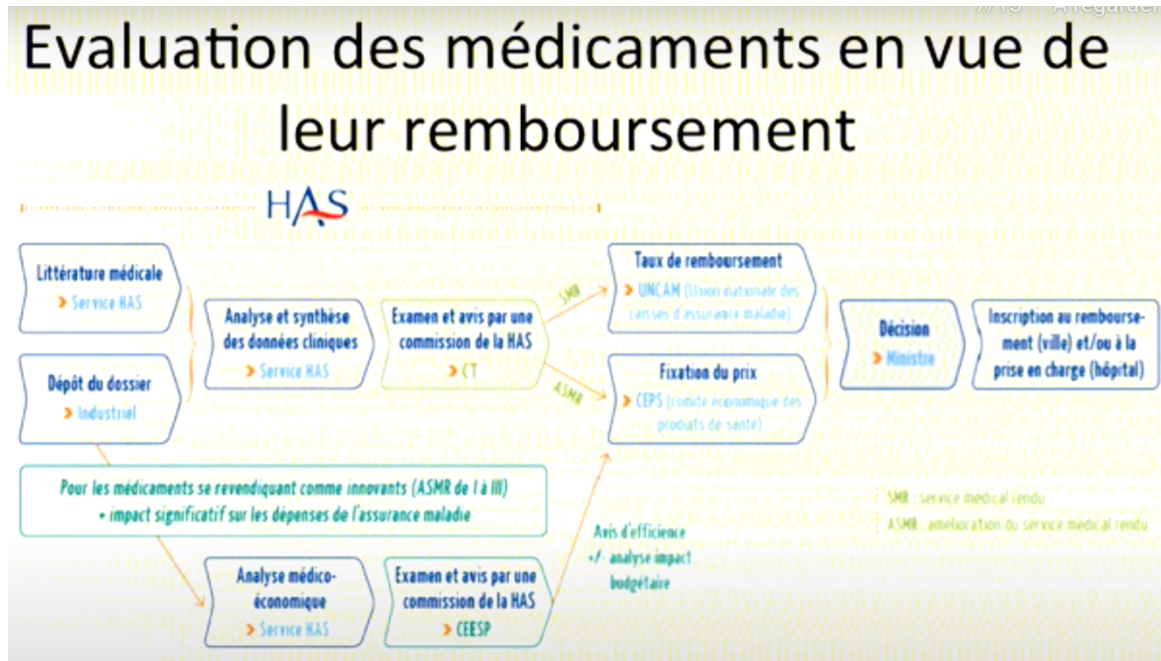
Schémas et tableaux récap :

Les différentes agences autour de la DGS :



EMA	<ul style="list-style-type: none"> • Échelle européenne • 7 comités scientifiques ++ • Vétérinaire + humain
Ministère de la Santé	Regroupe DGS, DGOS et ARS
ANSM	<ul style="list-style-type: none"> • Remplace l'AFFSAPS en 2012 • Sous tutelle directe de la DGS • Accès équitable et garantir la sécurité • Échelle nationale • ATU/RTU • Mode matriciel • Uniquement humain
HAS	<ul style="list-style-type: none"> • Indépendante • Commission de transparence ++ • SMR -> UNCAM -> remboursement • ASMR -> CEPS -> prix
ANSES	<ul style="list-style-type: none"> • Produits alimentaires • Comprend l'ANMV pour les produits vétérinaires
SPF	<ul style="list-style-type: none"> • Réunie InVS, Inpes et Eprus • Sous tutelle directe de la DGS • Protéger la santé de la population • Anime la réserve sanitaire ++

Établissement du prix et du taux de remboursement :



Perso j'imprimais plein de tableaux et de schémas et je les affichais partout dans ma chambre ça m'aidait à mémoriser. Régalez-vous refaites votre déco !