



Les acteurs et les outils de la régulation

Les politiques publiques doivent permettre une équité d'accès à l'innovation de tous les patients et garantir la sécurité, l'efficacité et la surveillance des médicaments ainsi que l'information des patients et des professionnels de santé.

L'ANSM : assurer la sécurité des médicaments

Dominique Martin
Directeur général de
l'Agence nationale
de sécurité du
médicament et des
produits de santé
(ANSM)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a pour mission d'assurer la sécurité des médicaments et autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Pour cela, elle accompagne l'innovation et encadre sa mise à disposition de façon précoce et équitable. Elle rassemble les connaissances sur le risque, en renforçant les moyens de le repérer, de le mesurer, en évaluant la balance bénéfique/risque, puis en prenant les décisions appropriées. Pour mener à bien cette mission, l'ANSM développe des activités de surveillance, d'évaluation scientifique, de recherche, d'inspection, de contrôles de qualité en laboratoire, d'information des professionnels de santé et des usagers. Les activités de mise à disposition et de surveillance des médicaments s'inscrivent dans un contexte européen et de plus en plus souvent international.

La mise à disposition des médicaments **Les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché**

Il existe quatre procédures d'autorisation des médicaments, l'une nationale et trois européennes.

Au niveau européen, la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments de thérapie inno-

vante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (sida, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales), ainsi que les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares ou encore lorsque le médicament présente un intérêt majeur pour les patients de l'Union européenne. La Commission européenne se charge de la notification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) suivant l'avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

La procédure européenne décentralisée s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, l'industriel demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi ceux dans lesquels il souhaite autoriser son médicament. La procédure européenne de reconnaissance mutuelle est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des États membres de l'Union européenne, appelé « État de référence », par d'autres États membres désignés par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM. Pour ces deux dernières procédures, ce sont les autorités nationales

compétentes qui délivrent les AMM, dont les annexes (résumé des caractéristiques du produit, notice et étiquetage) sont harmonisées.

Au niveau français la procédure nationale concerne des médicaments autorisés uniquement en France. C'est particulièrement le cas pour des médicaments génériques. L'ANSM délivre ainsi les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que les médicaments autorisés selon les procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle. En 2015, le nombre d'AMM délivrées par l'ANSM (procédures nationales et procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle) a été de 502, et 8 507 modifications d'AMM ont été effectuées.

Les autres actions pour la mise à disposition des médicaments

L'ANSM accompagne le développement de nouveaux médicaments à travers la production d'avis scientifiques nationaux et européens. Ces avis scientifiques ont pour finalité d'aider et d'accompagner le développement de nouveaux produits de santé en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologies, de populations cibles et de traitements existants.

L'ANSM est l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques en France. Quel que soit le produit de santé, l'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisation d'essais cliniques porte sur la sécurité et la qualité des produits ainsi que sur la sécurité des personnes participant à ces recherches. En 2015, l'ANSM a délivré plus de 900 autorisations d'essais cliniques concernant des médicaments.

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure exceptionnelle, dérogatoire, qui permet, depuis 1994, l'accès pour de nombreux patients à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible. Les ATU peuvent être nominatives (ATUn), c'est-à-dire délivrées pour un patient nommé désigné, ou concerner un

groupe de patients (ATU de cohorte, ATUc). L'ANSM développe depuis 2012 une nouvelle politique dont l'objectif est de privilégier, pour tous les patients en situation d'impasse thérapeutique, un accès équitable et encadré aux traitements innovants par le développement des ATU de cohorte. En 2015, 22 spécialités pharmaceutiques ont été autorisées dans ce cadre, dont 13 spécialités dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie. Le nombre de patients inclus dans le cadre des ATUc s'est élevé à 10 216.

Le dispositif des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) trouve son fondement dans la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, modifiée par la loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la Sécurité sociale pour 2014. Cette loi prévoit un encadrement des prescriptions d'une spécialité pharmaceutique en dehors de ses indications ou de ses conditions d'utilisation définies dans l'AMM. La RTU est accordée si l'ANSM dispose de données suffisantes pour présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation demandées. Les RTU sont élaborées pour une durée de trois ans, renouvelable. Elles prévoient obligatoirement un suivi des patients avec recueil de données d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation hors AMM. Les RTU sont un levier important d'incitation à la mise en place par les laboratoires pharmaceutiques d'essais cliniques dans le but de parvenir à une extension d'indication de leur médicament. Depuis la mise en place du dispositif, on compte 13 recommandations temporaires d'utilisation accordées au 20 novembre 2016.

L'ANSM et l'Agence européenne des médicaments

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a été créée en 1993 et a pour rôle de protéger la santé humaine et animale en accédant à des médicaments sûrs, efficaces et de bonne qualité. Elle prévoit une évaluation scientifique unique résultant en une recom-

Le réseau européen des chefs des agences du médicament

L'ANSM participe activement au réseau européen des chefs des agences du médicament (HMA), qui mène divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de la législation ou à conforter des stratégies communes. En 2015, le HMA a, par exemple, adopté une stratégie européenne en matière de systèmes d'information

et une feuille de route pour sa mise en œuvre entre 2015 et 2017. La France est également présente dans les groupes liés directement au HMA, tels que le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh).

Le CMDh est chargé d'examiner toute question relative à une auto-

risation de mise sur le marché, à la pharmacovigilance ou aux modifications des médicaments autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ou la procédure décentralisée (DCP). Il se réunit une fois par mois à Londres. ■■



La politique du médicament

mandation à la Commission européenne, qui se traduit par la suite en une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble de l'Union. L'ANSM assure la représentation française au conseil d'administration (CA) de l'Agence européenne des médicaments. Les experts de l'ANSM siègent dans de nombreux comités et groupes de travail de l'EMA, tels que le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (lire ci-dessous).

La surveillance des médicaments

Lorsque le médicament arrive sur le marché et est utilisé par un grand nombre de personnes, en vie réelle et parfois au long cours, sa balance bénéfice/risque continue d'être étudiée en permanence, au regard de l'évolution des connaissances et de son utilisation. Pour réaliser cette mission de surveillance, l'ANSM fait appel à son évaluation interne, à ses experts externes réunis dans ses groupes de travail, comités et commissions, à ses réseaux de vigilance, réalise des études de pharmaco-épidémiologie et s'appuie sur sa force d'inspection et de contrôle en laboratoire.

La pharmacovigilance, ou la surveillance des effets indésirables des médicaments

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ainsi que sur les médicaments en cours d'essai clinique ou bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'une recommandation temporaire d'utilisation.

En France, les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Les 31 CRPV saisissent les cas d'effets indésirables qu'ils

reçoivent des professionnels de santé et des patients dans la base nationale de pharmacovigilance. Depuis juin 2011, les patients et les associations de patients peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. En 2015, plus de 47 000 effets indésirables ont été signalés aux centres régionaux de pharmacovigilance, dont 2 300 (4,9 %) ont été déclarés par des patients.

La pharmacovigilance au niveau européen

Le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), mis en place en juillet 2012, permet de prendre des mesures efficaces et rapides face aux risques sanitaires. En 2015, 1 932 dossiers ont été inscrits à l'ordre du jour du PRAC, dont 224 ont été rapportés par la France. Le système national de pharmacovigilance s'intègre naturellement dans une organisation européenne de la pharmacovigilance, notamment par la participation de la France au PRAC et par l'alimentation de la base de données Eudravigilance de l'Agence européenne des médicaments.

La France contribue également à la pharmacovigilance internationale en alimentant Vigibase, de l'OMS, qui est la base de données internationale de pharmacovigilance la plus importante et complète dans le monde. Plus de 110 pays y participent. La France contribue à environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables.

La réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie

Le développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle et d'en renforcer ainsi la surveillance. Dans cette optique, l'ANSM s'est dotée en 2012 d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé pour réaliser de façon autonome des

Le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain

Le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) est l'instance qui évalue, en vue de leur autorisation dans le cadre de la procédure centralisée, les médicaments qui arrivent sur le marché ou font l'objet d'une modification de leur emploi (restriction, extension d'indication) ou de leurs conditions de prescription et de délivrance. Le CHMP, constitué de

représentants des différents États membres, se réunit chaque mois à Londres pendant quatre jours et émet des avis sur la base desquels la Commission européenne prend les décisions (octroi d'autorisation de mise sur le marché...). Les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales, dont l'ANSM, qui y participe activement notamment en tant que rapporteur

ou corapporteur. La France a assuré d'octobre 2013 à octobre 2016 la vice-présidence du CHMP (en la personne du Dr Pierre Demolis, directeur adjoint à la direction scientifique et de la stratégie européenne de l'ANSM). En 2015, le CHMP a rendu 93 avis favorables pour de nouvelles AMM et 54 avis positifs pour des extensions d'indication thérapeutique.

La libération de lots de vaccins pour d'autres pays européens

Les vaccins et les médicaments dérivés du sang sont des médicaments biologiques sensibles car leur fabrication fait appel à des matières premières d'origine humaine ou animale et à un procédé complexe et soumis à variabilité. S'ils répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière de sécurité d'emploi et de surveillance, leurs conditions de mise sur le marché sont renforcées *via* un processus de libération par une autorité nationale.

Ce système, régi par la directive européenne 2001/83/EC, requiert

un contrôle de 100 % des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur mise sur le marché. Les lots ainsi libérés par une autorité nationale indépendante peuvent librement circuler dans l'espace européen. Cette libération, effectuée par l'ANSM en qualité de laboratoire national officiel de contrôle, se traduit par des contrôles en laboratoires indépendants en termes d'identité, d'efficacité et de sécurité des lots de vaccins et des médicaments dérivés du sang.

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants

de vaccins pour la libération de lots. Cette place prépondérante s'explique par sa rapidité d'action et sa compétence reconnue, tant au niveau européen qu'international. Selon les années, elle libère 35 à 40 % de la totalité des doses de vaccins utilisées en Europe, et environ 50 % des doses de vaccins utilisées en France. Pour les médicaments dérivés du sang, l'ANSM assure un contrôle important du marché national en réalisant en particulier la libération de la production du principal fabricant national (LFB). 🇫🇷

études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, principalement à partir des données du Système national d'informations interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram). Onze études ont été mises en œuvre par l'ANSM en 2015, qui donnent lieu à des rapports et/ou des articles scientifiques. Pour renforcer sa capacité de réalisation d'études sur l'usage et la sécurité des produits de santé en vie réelle, l'ANSM a par ailleurs créé en 2014 deux plateformes de pharmaco-épidémiologie, l'une coordonnée par l'université de Bordeaux, l'autre par le CHU de Rennes.

La surveillance de l'usage des médicaments

La surveillance de l'usage des médicaments a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle et de détecter, dans le but de les prévenir, toute « anomalie » ou usage non conforme qui pourrait notamment exposer l'utilisateur à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés. Cette surveillance repose en particulier sur le suivi des données de vente des médicaments, le suivi de l'usage ou des études spécifiques ciblées sur une classe ou un médicament, les signalements d'usage non conforme.

La surveillance et la gestion des erreurs médicamenteuses

L'ANSM surveille également les erreurs médicamenteuses dont l'origine n'est pas un effet indésirable. Le guichet Erreurs médicamenteuses, mis en place en 2005, recueille et traite les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs, en lien direct avec le médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), sa dénomination ou toute information qui lui est relative (notice, résumé des caractéristiques du produit, document d'accompagnement...). En dix ans, le nombre de signalements a été multiplié par cinq.

En 2015, 2 741 signalements ont été rapportés à l'ANSM, dont 2 169 erreurs avérées, 322 erreurs potentielles et 250 risques d'erreur médicamenteuse (ou erreurs latentes). Les suites données peuvent être des demandes de modification d'AMM, de notice, de conditionnement, une information auprès des professionnels de santé ou du public, des recommandations ou campagnes d'information.

La surveillance de l'approvisionnement du marché en médicaments

L'ANSM enregistre et évalue tous les défauts de qualité qui peuvent survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives. Elle coordonne les investigations approfondies, peut diligenter des inspections sur place et, lorsque c'est nécessaire, elle organise avec les industriels le rappel des lots de médicaments.

L'ANSM gère les ruptures et risques de rupture de stock concernant les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible d'entraîner un problème de santé publique. L'agence gère un nombre croissant de signalements de ruptures de stock en raison notamment des nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production, qui conduisent les laboratoires à produire en flux tendu.

Le contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité fait partie intégrante de la mission de surveillance des produits de santé. Le rôle de l'ANSM tient dans la sécurisation du message promotionnel, qui ne doit pas induire de mauvaises habitudes de prescription, et qui doit être cohérent avec l'évaluation et la communication des autorités de santé. 🇫🇷