

## Où trouver une notice à jour sur internet et comment identifier la dernière version

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament évolue au fil du temps : découverte ou confirmation de risques parfois graves, ajout de données chez des patients souvent écartés des essais cliniques (enfants, femmes enceintes, insuffisants rénaux, etc.), changement des posologies, restriction ou extension des indications, nouvelle contre-indication, etc. Ces évolutions se traduisent par des variations d'informations au niveau du résumé des caractéristiques (RCP), qui est l'annexe I de l'AMM, destinée plutôt aux soignants, et de la notice destinée aux patients, qui est l'annexe IIIb, en France notamment.

La notice est le document obligatoire d'information destiné aux patients (article R. 5141-76 du Code de la Santé publique). La présence d'une notice dans la boîte est un élément important de la sécurité des soins. Mais parfois elle n'est pas remise au patient : en cas de traitement à l'hôpital, en cas de dispensation d'une partie seulement du conditionnement (par exemple avec les stupéfiants en soins ambulatoires).

**Diverses autorités à l'origine des notices : situation complexe.** La notice est proposée par la firme lors d'une demande d'AMM ou de variation d'AMM, et validée par les autorités de santé. Elle fait l'objet de tests de lisibilité (1). Les AMM pour les médicaments commercialisés en France proviennent soit de l'Agence française des produits de santé (ANSM), soit de la Commission européenne après évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA). Les RCP et notices figurent alors sur les sites internet soit de l'ANSM, soit de la Commission européenne ou/et de l'EMA, parfois avec des dates différentes (lire le tableau page 143).

En cas de réévaluation européenne pour raison de pharmacovigilance d'un médicament parfois ancien non autorisé par la Commission européenne (mais autorisé autrefois par chaque État membre concerné), c'est l'EMA qui arbitre après examen des données et en recommandant pour toute l'Union européenne. Ce processus est appelé "arbitrage" dans le jargon réglementaire. Dans ce cas, les RCP et notices révisés apparaissent d'abord, selon les cas, sur les sites internet de la Commission européenne ou de l'ANSM.

En France, il existe des autorisations dérogatoires permettant aux patients d'accéder à certains traitements pour lesquels aucune AMM n'a été accordée. Il s'agit des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ou de cohorte et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), toutes délivrées par l'ANSM. L'Agence publie sur son site les RCP et notices des ATU de cohorte. Pour les RTU, l'information destinée aux soignants et aux patients se trouve au sein d'un protocole.

**Trouver la dernière version d'une notice : parcours du combattant.** Lorsque l'ANSM ou la Commission européenne autorisent la mise à jour d'une notice, par exemple l'ajout de mentions d'effets indésirables graves, il faut ensuite quelques mois pour que soient écoulées sur le marché les boîtes contenant la version antérieure. L'Atelier conditionnement de *Prescrire* constate régulièrement que quantité de boîtes contiennent une notice d'une version antérieure à celle actualisée par les agences.

Lorsque c'est la Commission européenne qui octroie l'autorisation (initiale ou ses variations), les RCP et les notices disponibles sur internet sont des documents dits « annexes » d'un document distinct dit « décision ». Or les annexes (RCP et notice) ne comportent aucune date. Seule la décision est datée. Le dossier complet regroupant décision et annexes, dont la notice, est disponible sur le site de la Commission européenne, et permet d'identifier la date.

Mais, en 2014, la Commission européenne n'a pas publié toutes les décisions et leurs annexes au fur et à mesure des variations, et se limite la plupart du temps à des mises à jour annuelles.

Sur le site de l'EMA, la page "Product information" du dossier d'un médicament, c'est-à-dire l'EPAR (European public assessment report), comporte aussi une édition de la notice (les versions antérieures disparaissant). Une date sur la page "Product information" du site indique la date de la dernière variation de l'AMM prise en compte. Il faut en déduire qu'il s'agit de la date de la notice accessible. L'exemple suivant illustre la situation.

**Un exemple concret.** Suite à une réévaluation européenne, il a été ajouté dans la notice d'un ancien médicament, la *nicardipine* injectable (Loxen<sup>o</sup>), des mentions relatives à un effet indésirable grave, l'œdème pulmonaire aigu, dans le cadre d'une utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (n<sup>o</sup> 366 p. 262). Les AMM de Loxen<sup>o</sup> injectable ont été accordées à l'origine par chaque État membre concerné. La réévaluation a donc fait l'objet d'un arbitrage par l'EMA, entériné le 20 décembre 2013 par la Commission européenne (2).

Dans le conditionnement que nous avons acheté en officine début 2014, la notice datait de septembre 2011 (3). Puis, début avril 2014, nous avons constaté que dans le Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM, figurait encore une notice d'avril 2013, antérieure à la réévaluation. Pourtant, depuis 2014, sur le site de la Commission européenne figurait la nouvelle notice découlant de la réévaluation, de décembre 2013. Par conséquent, début 2014, au moins 3 versions de la notice de Loxen<sup>o</sup> injectable étaient accessibles, avec un différentiel de 26 mois.

**Exiger une base nationale d'information sur les médicaments complète et à jour.** La diversité des procédures administratives complique grandement l'accès des patients et des soignants aux RCP et notices les plus récents. En 2013, les autorités françaises ont rendu accessible en ligne une Base de données publique des médicaments qui regroupe les RCP et les notices, qu'il s'agisse d'autorisations par l'ANSM ou par la Commission européenne. Cette base contient aussi les avis de la Commission de la transparence et d'autres informations sur la prise en charge. Ce qui est un progrès.

Mais cette base a encore des lacunes. Par exemple, pour la spécialité Rasilez<sup>o</sup> (*aliskirène*), selon notre test sur cette base le 23 novembre 2014, nous avons été redirigés directement sur le fichier pdf d'une notice. S'agissant d'une notice de la Commission, elle n'était pas datée. Or, selon une consultation directe sur le site de la Commission, nous avons constaté que ce fichier correspond à une version de juin 2014, alors que le site de la Commission et celui de l'EMA publiaient déjà une version de la notice de septembre 2014, postérieure à une variation de pharmacovigilance.

## Sources officielles sur internet des notices des médicaments du marché français fin 2014

Source	Que trouver ?	Comment chercher ?	Adresse internet
ANSM	Les RCP et les notices d'AMM délivrées par l'ANSM au sein du Répertoire des spécialités pharmaceutiques, dite base des AMM Ecodex. Cela concerne les spécialités autorisées sous AMM par l'ANSM qu'il y ait ou non commercialisation, et même si les AMM ont été retirées (a).	Via le moteur de recherche par dénomination commune ou nom commercial, notamment.	<a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php</a>
	Les protocoles, RCP et notices des ATU de cohorte en cours, ainsi que d'ATU nominatives quand elles sont protocolisées.	Au sein de la liste des ATU de cohorte ou des ATU protocolisées par ordre de nom commercial ou à défaut de DCI.	<a href="http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2">http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2</a>
	Les protocoles des RTU, qui comportent une annexe dénommée « note d'information destinée aux patients » (b).	Au sein de la liste des RTU par ordre de date d'autorisation.	<a href="http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1">http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1</a>
Base de données publique sur les médicaments	Les RCP et les notices des médicaments actuellement commercialisés en France et de ceux qui ne le sont plus depuis 2 ans (non datés pour ceux de la Commission européenne), ainsi que les avis de la Commission de transparence, des informations de prise en charge, des informations sur les réévaluations en cours (a).	Via le moteur de recherche par DCI ou par nom commercial. Cette base est accessible directement au lien ci-contre ou via le site de l'ANSM ou celui du Ministère de la santé.	<a href="http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/">http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/</a>
Commission européenne	Les AMM ainsi que leurs variations (regroupant décisions et annexes, dont les RCP et les notices) au sein du Community Register et au chapitre « medicinal products for human use ». Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation.	Au sein de la liste par ordre alphabétique du nom commercial.	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm</a>
	Les décisions et annexes (regroupant les RCP et notices) à la suite d'arbitrages européens, au sein du Community Register et au chapitre « EU referrals-human medicinal products ». Cela concerne les arbitrages sur des médicaments autrefois autorisés par chaque État membre concerné.	Au sein de la liste par ordre alphabétique de l'un des noms commerciaux utilisés dans l'Union européenne ou de la DCI, selon les cas.	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm</a>
EMA	Les RCP et les notices, mais sans la décision datée, au sein de l'onglet « Product information » d'un EPAR (c). Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation.	Par les boutons alphabétiques (A à Z) puis par ordre alphabétique du nom commercial.	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a>

### Glossaire :

ANSM : Agence française des produits de santé  
AMM : autorisation de mise sur le marché

ATU : autorisation temporaire d'utilisation  
DCI : dénomination commune internationale  
EMA : Agence européenne du médicament

EPAR : european public assessment report  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
RTU : recommandation temporaire d'utilisation

*a- Le Répertoire des spécialités de l'ANSM précise notamment quels médicaments sont commercialisés et quelles AMM ont été retirées. Selon nos tests, la plus ancienne AMM au sein du Répertoire date de 1966 (DT Polio Mérieux<sup>®</sup>). On y retrouve d'anciennes AMM retirées telle Anorex<sup>®</sup> gélules (amfépramone) de 1979 ou Mediator<sup>®</sup> (benfluorex) avec mention « retirée le 20/07/2010 ». Par contre l'AMM de Mediator<sup>®</sup> ne figure déjà plus dans la Base de données publique des médicaments.*

*b- Pour les RTU, l'information destinée au patient est dispersée sur deux sources : la notice de l'AMM du ou des médicaments concernés publiée au Répertoire des spécialités de l'ANSM + la note d'information destinée au patient spécifique de l'usage hors AMM qu'encadre la RTU, présente en annexe du protocole de cette RTU. Pour en savoir plus lire dans le n° 374 p. 888.*

*c- Sur le site de l'EMA, la date de la dernière variation prise en compte par le site est signalée par un code. Par exemple, au 25 novembre 2014 pour Rasilez<sup>®</sup> (aliskirène) : « 04/09/2014 Rasilez - EMEA/H/C/000780 -A31/0085 ». Ces codes ne sont pas explicités. Pourtant le segment A31 signifie une réévaluation pour pharmacovigilance.*

Les autorités de santé doivent remédier à cette situation qui expose les patients à une méconnaissance d'un nouvel effet indésirable, d'interactions médicamenteuses, d'une contre-indication par exemple, et proposer sur internet une base qui centralise toutes les notices datées avec mises à jour sans délai.

Par ailleurs, les médicaments dont l'arrêt de commercialisation date de plus de deux ans disparaissent de la base publique, même ceux retirés pour raison de pharmacovigilance, ce qui est regrettable. Il est important que cette base conserve la mémoire des accidents sanitaires.

©Prescrire

.....  
1- Commission européenne "Notice to applicants. Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union. Revision 14" Juillet 2013 : 40 pages.  
2- Commission européenne "Referral- Nicardipine" 20 décembre 2013 : 26 pages.  
3- Novartis "Notice boîte-Loxen<sup>®</sup> injectable" Lot S0531 : 2 pages.