

Savoir trouver une notice à jour sur internet et 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 conduisent à modifier le résumé des caractéristiques (RCP), destiné plutôt aux soignants (annexe I de l'AMM), et la notice, destinée aux patients (annexe IIIb).

La notice est le document d'information obligatoire 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.

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).

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 émet des recommandations 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 internet 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 quantité de boîtes contenant une notice d'une version antérieure à celle actualisée par les agences.

Quand c'est la Commission européenne qui octroie l'AMM (autorisation initiale ou ses variations), les RCP, notice et décision d'autorisation sont disponibles sur le site internet de la Commission. Ils sont regroupés dans un dossier commun, le RCP et la notice se trouvant dans le document d'annexes, non daté. Seule la décision est datée et permet indirectement d'identifier la date du RCP et de la notice.

Mais depuis quelques années, la Commission européenne ne publie plus 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 internet de l'EMA, la section "Product information" du dossier d'un médicament comporte aussi une édition de la notice sans les versions antérieures. La date figurant dans la section "Product information" est celle 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 de la *nifedipine* injectable (Loxen^o) des mentions relatives à un effet indésirable grave, l'œdème pulmonaire aigu, en cas d'utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (n^o 366 p. 262). Les AMM de Loxen^o 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 la nouvelle notice découlant de la réévaluation de décembre 2013 figurait depuis 2014 sur le site de la Commission européenne. Par conséquent, début 2014, au moins 3 versions de la notice de Loxen^o injectable étaient accessibles, avec un différentiel de 26 mois.

[suite page 3] ►►

Sources officielles sur internet des notices des médicaments du marché français début 2019

Source	Que trouver ?	Comment chercher ?	Adresse internet
Agence française des produits de santé (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.	agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex (via Chrome)
	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 de DCI.	https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours
	Les protocoles des RTU, qui comportent une annexe dénommée « note d'information destinée aux patients » (b).	Au sein de la liste des RTU par noms commerciaux ou par DCI.	https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU
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 moins de 3 ans (non datés pour ceux de l'Union 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.	http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
Commission européenne	Les AMM ainsi que leurs variations (regroupant décisions et annexes, dont les RCP et les notices) au sein de l'Union Register et au chapitre « medicinal products for human use ». Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation. Depuis début 2019, l'Union Register renvoie de plus aux liens des bases nationales d'AMM de 22 États membres.	Au sein de la liste par ordre alphabétique du nom commercial.	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm
	Les décisions et annexes (regroupant les RCP et notices) à la suite d'arbitrages européens, au sein de l'Union Register et au chapitre « Procedures for nationally authorised medicinal products » et diverses procédures de variations communautaires comme celles découlant de l'évaluation des PBRE (alias PSUR) relatifs à 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.	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm
Agence européenne du médicament (EMA)	Les RCP et les notices, mais sans la décision datée, au sein de la section « Product information » d'un EPAR (c). Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation.	Via le search général en saisissant le nom commercial puis en cliquant sur le lien correspondant à l'EPAR.	https://www.ema.europa.eu/en/medicines

Sigles

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

DCI : dénomination commune internationale

EPAR : european public assessment report : c'est-à-dire la fraction publique très

résumée d'un dossier d'évaluation bien plus volumineux détenu par l'EMA

PBRER : Periodic benefit-risk evaluation report (alias PSUR pour periodic safety update report) : rapports périodiques d'évaluation des notifications d'effets

indésirables établis par les firmes pour les agences

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[®]). On y retrouve d'anciennes AMM retirées telles Anorex[®] gélules (amfépramone) de 1979 ou Mediator[®] (benfluorex) avec mention « retirée le 20/07/2010 ». Par contre l'AMM de Mediator[®] ne figure 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 16 janvier 2019 pour Orfadin[®] (nitisinone) : 20/11/2018 Orfadin - EMEA/H/C/000555 - PSUSA/00002169/201802.

► [suite de la page 1] **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 lorsqu'il s'agit d'AMM autorisées par la Commission européenne, cette base redirige sur un fichier pdf de notice de la Commission non daté.

Les autorités de santé ont la responsabilité d'informer les patients sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, et les contre-indications des médicaments qu'ils utilisent. L'accès aux notices actualisées via internet est un moyen de pallier le délai de remplacement des notices dans les boîtes de médicaments, et pour informer les patients quand le conditionnement n'est pas remis au patient, par exemple lors de soins hospitaliers. Encore faut-il que cet accès soit conçu pour faciliter la consultation des notices actualisées. Début 2019, en France, il manque toujours un tel type d'accès à toutes les notices datées et les plus récentes. Nous décrivons dans le tableau ci-dessus les moyens, complexes, d'accéder début 2019 aux notices des médicaments actualisées.

©Prescrire
actualisation février 2019

1- Commission européenne "Notice to applicants. Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union. Revision 14.4" juillet 2018 : 45 pages.

2- Commission européenne "Referral-Nicardipine" 20 décembre 2013 : 26 pages.

3- Novartis "Notice boîte-Loxen[®] injectable" Lot S0531 : 2 pages.