

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



# RAPPORT ANNUEL 2011



**L**,

année 2011 a constitué un tournant majeur dans l'histoire de l'Agence.

À la suite de la crise du Mediator®, les conclusions des missions menées par l'IGAS, les différents travaux d'évaluation et débats engagés avec les acteurs des produits de santé dans le cadre des Assises du médicament ainsi que les conclusions des missions parlementaires ont conduit à mettre en place une réforme majeure.

Ces travaux ont en effet mis en exergue la nécessité de rénover et de renforcer le système de sécurité sanitaire français et ont inspiré la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Celle-ci prévoit notamment la création de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dès le début 2011, la préoccupation première de l'Afssaps et du ministère de la santé a été de renforcer les modalités de contrôle et de suivi des médicaments tout au long de leur cycle de vie et d'accompagner au mieux les professionnels de santé, les patients et leur entourage. L'Agence a ainsi anticipé certaines mesures inscrites dans la loi et a renforcé sa démarche de transparence et d'ouverture, notamment en publiant les ordres du jour et les vidéos de la commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Dans le domaine de la surveillance, elle a ouvert un important chantier sur la réévaluation du bénéfice-risque des médicaments, elle a publié des mises en garde régulières concernant certains médicaments et intensifié sa communication auprès des professionnels de santé.

L'Agence a poursuivi et renforcé sa gestion des conflits d'intérêts des experts externes, qui concourent aux travaux de ses instances et groupes de travail. Aujourd'hui, les déclarations de tous les experts sont publiées au fil de l'eau sur le site Internet de l'Agence. Les experts sont exclus du vote lorsqu'ils présentent un conflit sur un dossier en cours d'examen et les industriels ne sont plus membres du conseil d'administration.

Le lien financier entre l'Agence et l'industrie pharmaceutique a été, quant à lui, rompu par la loi du 21 décembre 2011 ; l'Agence sera ainsi dorénavant financée par une subvention de l'État.

Les patients et leurs associations ont progressivement été intégrés au processus de décision et de surveillance des produits de santé, notamment en étant invités à la commission d'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, depuis le décret du 10 juin 2011, les patients peuvent déclarer les effets secondaires de leurs médicaments via le site internet de l'Agence.

L'Afssaps a amplifié sa collaboration avec d'autres institutions de santé, par exemple la Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs sociaux, l'Institut national de veille sanitaire et l'Institut national du cancer en conjuguant leur expertise et en mettant en commun leurs ressources. L'Agence a également pu gérer en étroite concertation avec la Direction générale de la Santé l'importante crise sanitaire portant sur les prothèses mammaires de Poly Implants Prothèse (PIP), et établi un rapport conjoint.

Plusieurs chantiers ont été poursuivis avec les Ordres professionnels: retrait de lots *via* le dossier pharmaceutique, prescription par les sages femmes...

Au terme de ma première année à l'Agence, je tiens à saluer la constante mobilisation des équipes qui, dans ce contexte, ont continué à remplir leur mission avec rigueur et professionnalisme, tout en s'impliquant dans le projet de construction de l'ANSM, appuyé sur une profonde réorganisation interne.

Je tiens enfin à remercier tout particulièrement François Chollet et Alain Grimfeld, Présidents du Conseil d'administration et du Conseil scientifique, qui ont su, par leur engagement et leur détermination, défendre et porter les évolutions de l'Agence

Dominique Maraninchi

## 2011, une année de transition et de changements pour préparer l'ANSM

Nouveaux enjeux, nouveaux défis	5
La gouvernance	22
Faits marquants de fonctionnement	32
L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique	43

## L'activité de sécurité sanitaire

Les médicaments	53
Les stupéfiants et psychotropes	80
Les médicaments et produits biologiques	90
Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	111
Les produits cosmétiques	130
Les produits de tatouage	139
Les produits biocides	140

## L'action de l'Afssaps en Europe et dans le monde

La participation aux travaux européens	145
Les enjeux de la mondialisation	155
Les actions de coopération internationale	158

## Approfondissement

L'ensemble des indicateurs d'activité de l'Agence est disponible sur le site internet à l'adresse [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr))



## SOMMAIRE

---

- Éclairage sur la loi sur le renforcement de la sécurité du médicament et des produits de santé.
- De nouvelles approches du travail amorcées dès 2011
- Éclairage sur le transfert des taxes et redevances, de l'Afssaps vers l'État
- Des prérogatives renforcées en matière de transparence et de déontologie
- Le partage de l'information avec tous les publics

# 2011, une année de transition et de changements pour préparer l'ANSM

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

L'affaire Médiator® a suscité une réflexion en profondeur de l'ensemble des acteurs impliqués dans la sécurité sanitaire du médicament et des autres produits de santé. À la suite de la conférence de presse organisée par l'Afssaps en novembre 2010 sur la responsabilité du Médiator® dans le décès de 500 à 2000 patients, Xavier Bertrand, ministre de l'Emploi, du Travail et de la Santé, a ouvert un large débat.

Il a demandé deux enquêtes à l'Igas, l'une «Enquête sur le Médiator®» sur l'historique du médicament depuis sa commercialisation, l'autre sur les modalités d'évolution du dispositif de pharmacovigilance «Pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament».

Il a également lancé en février 2011 les *Assises du médicament*, associant plus de 300 représentants de l'univers de la santé regroupés en 6 groupes de travail (professionnels de santé, représentants du monde industriel et associatif, journalistes et représentants des institutions de santé publique) pour débattre sur le devenir de la sécurité sanitaire en France.

Parallèlement, trois missions d'information parlementaires ont été mises en place :

- la première à l'Assemblée nationale portant sur l'organisation de la pharmacovigilance, présidée par le député Gérard Bapt, dont le rapport est rendu public en juin 2011 ;
- la deuxième au Sénat portant sur l'évaluation et le contrôle des médicaments, présidée par le Sénateur François Autain, dont le rapport est rendu public en juillet 2011 ;
- la troisième à l'Assemblée nationale portant sur le système des agences de sécurité sanitaire, présidée par le député Yves Bur, dont le rapport est rendu public en juillet 2011.

Le personnel de l'Afssaps s'est également fortement impliqué dans une réflexion interne pour proposer des axes d'amélioration, qui ont été inscrits dans un livre blanc dont la synthèse a été remise au ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé en mai 2011.

Tous ces travaux ont nourri la réforme du système de sécurité du médicament et des produits de santé, présentée devant le Parlement par Xavier Bertrand, ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé à l'automne 2011 et sont des éléments constitutifs de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé promulguée le 29 décembre 2011.



## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

### Éclairage sur la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 renforce le système de sécurité sanitaire des médicaments et des dispositifs médicaux et concilie sécurité des patients et accès au progrès thérapeutique. Elle crée l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) qui se substituera à l'Afssaps, lors de la parution du décret «gouvernance» pris en application de la loi. L'ANSM sera chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur vie. Elle a pour nouvelle mission d'encourager la recherche et de piloter ou coordonner les études de suivi de patients ou de recueil de données d'efficacité et de tolérance. Elle peut désormais demander l'accès à toutes les données relatives à un produit de santé sans que puisse lui être opposé le secret médical, professionnel ou industriel, sous réserve d'en préserver la confidentialité. Son pouvoir de sanction administrative est renforcé et assorti d'amendes financières à l'encontre des industriels en cas de manquement à certaines obligations imposées par le Code de la santé publique (CSP).

### Mieux évaluer et surveiller les médicaments

La loi renforce le niveau d'exigence d'évaluation des médicaments, avec notamment la possibilité de demander la soumission d'essais cliniques effectués contre comparateurs actifs et contre placebo. Tout refus de la part de l'industriel devant être justifié.

La nouvelle législation renforce aussi les attributions de l'ANSM en matière de surveillance, d'évaluation, de prévention et de gestion du risque d'effets indésirables. Dorénavant l'Agence peut, et sous réserve d'en préserver la confidentialité, accéder à sa demande à toute donnée relative à un produit de santé sans que puisse lui être opposé le secret médical, professionnel ou industriel. Toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque devra aussi être portée à sa connaissance, en particulier la restriction ou interdiction frappant un médicament dans les pays où il est commercialisé. En cas de doute, l'ANSM pourra demander la réalisation d'études d'efficacité et de sécurité au plus près des conditions réelles de soins.

La création d'un Groupement d'Intérêt Public (GIP) constitué entre l'État, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Sociaux (CNAMTS) va d'ailleurs dans ce sens en autorisant l'accès au Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) ou l'extraction de ses données lorsque la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie ou de vigilance des produits de santé le nécessite.

Les décisions de l'Agence sont rendues publiques sans délai, aux frais des industriels, par tous moyens permettant une large diffusion auprès du grand public, des professionnels et établissements de santé.

Par ailleurs, la loi réforme les critères d'octroi des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), notamment nominatives (destinées à un patient et non à un groupe de patients) afin d'une part de favoriser la mise en œuvre d'essais cliniques en France et les ATU de cohorte, et d'autre part d'améliorer le suivi des patients traités.

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

Elle limite également le cadre d'utilisation des préparations magistrales qui ne pourront être préparées qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée.

### Renforcer les conditions de prescription des médicaments

La loi limite les conditions de prescription des médicaments et privilégie le champ de l'AMM en limitant les prescriptions hors-AMM qui seront encadrées via des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) qui seront élaborées par l'ANSM.

Les prescripteurs mentionneront dorénavant les principes actifs d'une spécialité en les désignant par leur DCI (dénomination commune internationale) et les logiciels de prescription certifiés devront être adaptés à ce nouveau mode de prescription avant le 1<sup>er</sup> janvier 2015. Dans ce cadre, la HAS établit la procédure de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale, ceux-ci devant intégrer les recommandations et avis médico-économiques qu'elle a identifiés, comporter une information relative à leur concepteur et à la nature de leur financement et permettre de prescrire directement en DCI ainsi que d'afficher les prix des produits au moment de la prescription et le montant total de la prescription et d'indiquer l'appartenance d'un produit au répertoire des génériques. La HAS établit également la procédure de certification des logiciels d'aide à la dispensation, ceux-ci devant assurer la traduction des principes actifs des médicaments selon leur DCI ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée. Cette procédure de certification participe à l'amélioration des pratiques de dispensation officinale.

Les titulaires d'AMM ou les exploitants devront, pour le 29 décembre 2012 au plus tard, mettre à disposition sur leur site internet la désignation des principes actifs de leurs médicaments selon leur DCI ou à défaut leur dénomination dans la pharmacopée.

L'industriel devra prendre toutes mesures d'information appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'il constatera des prescriptions non conformes au bon usage et en aviser sans délai l'ANSM. Enfin, le prescripteur devra porter la mention «hors AMM» sur l'ordonnance et en informer son patient.

### Mieux encadrer la publicité

La publicité pour les médicaments auprès des professionnels de santé nécessite désormais une autorisation préalable (visa de publicité), tout comme l'est déjà la publicité des médicaments auprès du grand public. L'ANSM pourra également interdire la publicité d'un médicament en cours de réévaluation du rapport bénéfice/risques à la suite d'un signalement de pharmacovigilance. Enfin, la loi restreint la pratique de la visite médicale à l'hôpital.

### Mieux encadrer les dispositifs médicaux

La loi introduit pour la première fois des dispositions spécifiques pour encadrer la publicité en faveur des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV). Elle prévoit notamment que ne peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du public les DM pris en charge ou financés par les régimes obligatoires d'assurance maladie, à l'exception de ceux présentant un faible risque pour la santé humaine dont la liste est

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

fixée par arrêté. Elle prévoit aussi que la publicité pour certains DM présentant un risque important pour la santé humaine, et dont la liste est fixée par arrêté, est soumise à autorisation préalable de l'ANSM. S'agissant des DM-DIV, c'est la publicité en faveur de ceux dont la défaillance est susceptible de causer un risque grave pour la santé, et dont la liste est fixée par arrêté, qui est soumise à une telle autorisation préalable.

La loi prévoit aussi que, pour les DM inscrits sur la liste des prestations et produits remboursables, l'ANSM peut effectuer ou faire effectuer par des organismes compétents un contrôle du respect des spécifications techniques auxquelles l'inscription sur la liste est subordonnée. En cas de non respect de ces spécifications, le Comité économique des produits de santé peut fixer, après que le fabricant ou son mandataire ou le distributeur concerné a été mis en mesure de présenter ses observations, une pénalité financière à la charge du fabricant ou de son mandataire ou du distributeur. Le montant de cette pénalité, fixé en fonction de la gravité du manquement constaté, ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par le fabricant ou distributeur au titre du dernier exercice clos pour le ou les produits considérés.

### Informer, être transparent et prévenir les conflits d'intérêts

La loi renforce le dispositif de prévention des conflits d'intérêts concernant les professionnels de santé et l'ensemble des experts collaborant aux travaux d'évaluation. L'obligation de déclaration publique d'intérêt concerne par ailleurs certains membres des ministères chargés de la santé et de la sécurité sociale et les commissions, conseils et instances consultatives placés auprès de ces ministres et des autorités de santé. La loi pose aussi la création d'une commission éthique, chargée dans chaque agence, de contrôler la véracité des informations portées dans la déclaration d'intérêts. La loi rappelle l'interdiction pour l'expert de traiter une question en cas de lien direct ou indirect avec le dossier qu'il doit évaluer.

La loi introduit l'obligation pour les industriels produisant ou commercialisant des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 de publier toutes les conventions et avantages en nature ou en espèces qui les lient à des personnes ou des organismes travaillant dans le domaine de la santé.

Des sanctions financières sont prévues en cas de non respect de ces dispositions. Par ailleurs, la loi introduit la création d'un portail d'information sur les traitements et sur le bon usage des produits de santé, confié à l'ANSM, et collectant l'ensemble des informations disponibles sur les sites de l'ANSM, de la HAS et de l'Assurance Maladie. Ce portail sera accessible gratuitement par le public et les professionnels de santé.

L'intégralité du texte de loi est consultable sur le site de Légifrance :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&categorieLien=id>

**Nouveaux enjeux, nouveaux défis**

## De nouvelles approches de travail amorcées dès 2011

Dès 2011, l'Afssaps a engagé et présenté au conseil d'administration un programme de travail qui préfigure les missions de la future ANSM.

### Mesurer régulièrement l'évolution du rapport bénéfice/risque

Un programme de travail a été élaboré pour réévaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés. Trois grandes catégories de médicaments ont été identifiées : les médicaments qui font l'objet d'un signal récent de pharmacovigilance ou d'une perte d'efficacité ; les médicaments qui font l'objet d'un renouvellement de leur autorisation ; les médicaments anciens, autorisés en France avant 2005.

Dès 2011, l'opération de révision du rapport bénéfice/risque des médicaments anciens a fait l'objet d'une méthodologie fondée sur plusieurs critères (date de commercialisation, niveau de SMR, forme pharmaceutique, volume de ventes, médicament retiré du marché dans un Etat européen, médicament faisant l'objet d'un signal en pharmacovigilance, conditions d'utilisation, population cible). A chaque médicament a été attribué un score, de 1 à 20, qui détermine le niveau de priorité avec lequel il sera réévalué. Cette approche de hiérarchisation permettra l'examen en priorité des médicaments qui présentent les scores les plus élevés et donc le profil de bénéfice/risque est *a priori* le moins favorable.

### Mieux encadrer les prescriptions hors AMM

L'Afssaps a lancé en juin 2011 une réflexion pour rénover le dispositif des ATU. Les principes généraux sont de réduire au maximum le nombre d'ATU nominatives en incitant les firmes à déposer une demande d'ATU de cohorte ou d'essai clinique en France, inciter les firmes à déposer une AMM en France si le médicament bénéficie déjà d'une AMM à l'étranger, mieux encadrer le suivi des patients sous ATU nominatives.

### Promouvoir la recherche académique sur la sécurité d'emploi des médicaments

L'Afssaps a adopté en 2011 un programme stratégique d'appui à la recherche de haut niveau scientifique sur les produits de santé et leur sécurité par des entreprises publiques indépendantes des entreprises produisant ou commercialisant les produits. Ont également été intégrés dans ce budget des crédits d'études pour permettre une certaine flexibilité et s'adapter aux urgences de santé publique.

Cette stratégie a été présentée au Conseil scientifique du mois d'octobre 2011 et s'est traduite début 2012 par le lancement d'une campagne d'appel à projets de recherche auprès des structures de projets et de recherche académique. Celui-ci comporte 2 axes :

- un axe libre qui donne à la communauté scientifique publique l'initiative de ses priorités scientifiques et techniques, à condition que ces projets contribuent à renforcer la sécurité d'emploi des produits de santé ;
- un axe orienté sur 5 thématiques :
  - le renforcement de la vigilance
  - l'analyse de l'utilisation des médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM)
  - le contrôle de la qualité et la caractérisation des dangers des produits

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

- le rapport bénéfice / risque dans des populations spécifiques
- le comportement et l'exposition des populations françaises aux produits de santé.

### Etre exigeant sur la gestion des conflits d'intérêt

Pour fonder et éclairer les quelque 80 000 décisions qu'elle prend chaque année, l'Afssaps s'appuie sur la compétence de ses équipes internes mais aussi de façon occasionnelle ou régulière sur un vivier de 1 500 experts externes, issus du monde de la santé et du soin, qui participent à ses travaux d'expertise en qualité de membres de commissions et de groupes de travail ou d'experts extérieurs nommés sur liste auprès d'eux. Pour exercer leur mandat, les experts externes doivent remplir des devoirs et des obligations :

- le devoir d'information et de loyauté vis-à-vis de l'institution et des autres experts
- l'accomplissement personnel de leur mission
- l'engagement à agir indépendamment de toute influence et à remplir une déclaration publique d'intérêts divulguant leurs liens avec le secteur contrôlé. Cette déclaration doit être mise à jour régulièrement
- le respect du secret professionnel attaché à leur fonction.

En 2011, près de 1 500 experts externes ont apporté leur compétence aux travaux menés par l'Afssaps, dont 1 300 dans le cadre des instances collégiales (commissions, comités, groupes de travail). Parmi leurs déclarations d'intérêt, 94 % remontent à 2011 ou 2010. La politique de gestion des conflits d'intérêts de l'Afssaps s'est affermie avec une application stricte du dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêt. Ainsi, toute personne présentant des conflits d'intérêts est appelée à sortir de la salle lors du vote des instances sous peine de nullité de la décision. Depuis 2011, les déclarations publiques d'intérêts des membres des commissions, des groupes de travail, des groupes d'experts ainsi que des experts externes nommés sur liste travaillant pour l'Agence sont en ligne sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr). La mise à jour est trimestrielle. Le public peut ainsi consulter à tout moment les fiches individuelles des experts ayant un mandat en cours ou obtenir le récapitulatif des déclarations d'intérêts par type d'instance.

### Faire évoluer la collaboration avec les professionnels de santé et les patients

Des mesures ont été prises en 2011 pour associer de façon plus systématique des représentants de professionnels de santé et de patients aux travaux de l'Afssaps en les accueillant notamment lors des débats de la commission d'AMM. De plus, en application du décret n° 2011-655 du 10 juin 2011, les patients et les associations de patients ont la possibilité de déclarer les effets indésirables des médicaments.

L'Agence vise également le renforcement de sa collaboration avec les associations de patients, dès 2012. En novembre, elle a réuni une quarantaine d'associations avec lesquelles elle travaille régulièrement afin d'échanger sur les nouvelles perspectives du partenariat. Au début de l'année 2012, un appel à projets est engagé pour la première fois auprès des associations de patients afin de leur offrir des possibilités de collaboration concrètes avec elle. L'objectif est de promouvoir des initiatives associatives visant à favoriser le bon usage des médicaments et autres produits de santé et à réduire les risques qui leur sont inhérents.

**Nouveaux enjeux, nouveaux défis**

En 2011, elle a également noué de nouvelles relations avec des sociétés savantes pour mieux anticiper les mesures qu'elle prend vis-à-vis des produits de santé. Citons à titre d'exemple la collaboration avec la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) pour gérer les difficultés d'approvisionnement en médicament utilisés en anesthésie et en réanimation (septembre 2011).

**Donner plus de transparence aux travaux des commissions**

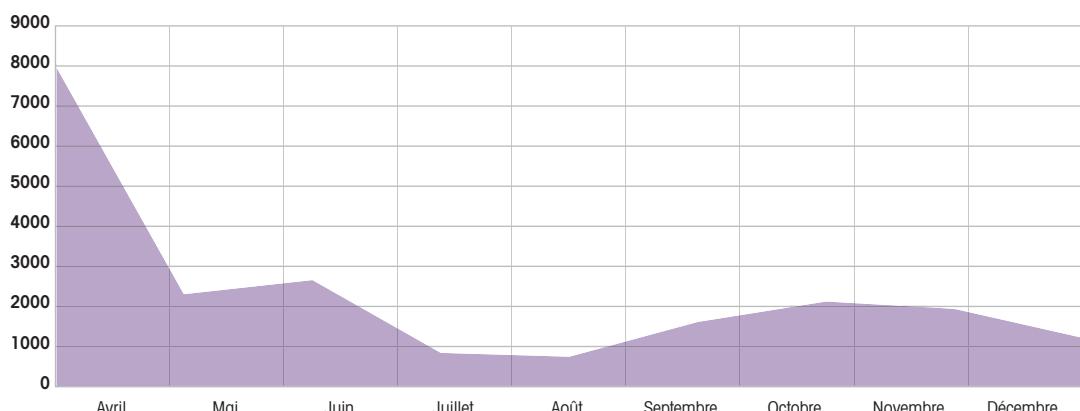
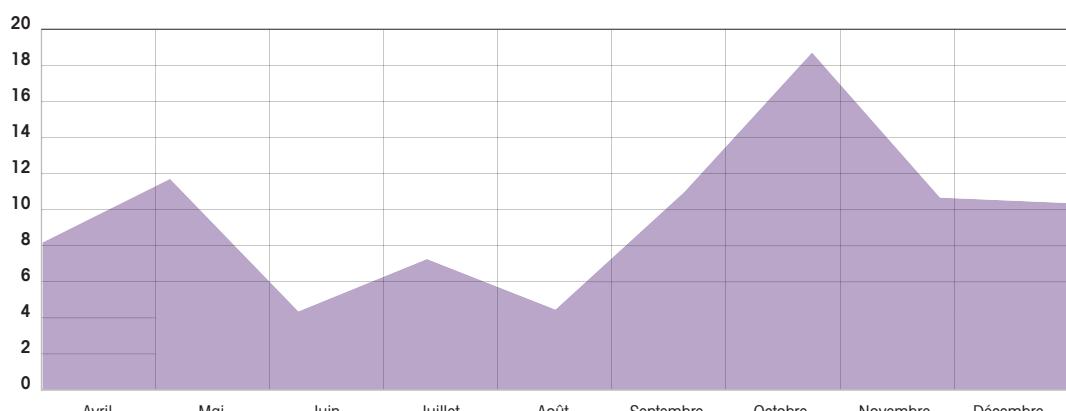
L'Afssaps s'est engagée dans une démarche de transparence de son processus d'évaluation et de décision dès 2006 en publiant les comptes rendus des commissions d'AMM et de pharmacovigilance, sans attendre l'entrée en vigueur de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 en février 2007. Cette démarche a été étendue progressivement à l'ensemble des commissions d'experts placées auprès d'elle.

**Publication des travaux des commissions d'experts**

Commission	Comptes rendus publiés en 2011	Cumul depuis 2006
Commission d'AMM	17	94
Commission nationale de pharmacovigilance	7	37
Commission nationale des stupéfiants et psychotropes	3	16
Commission de contrôle de la publicité sur le médicament	12	56
Commission de contrôle de la publicité en faveur des Objets, Appareils et Méthodes	9	22
Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	1	5
Commissions nationale des dispositifs médicaux	1	11
Commission de cosmétologie	4	6
Commission nationale d'hémovigilance	2	5
Commission nationale de biovigilance	2	5
Commission nationale de thérapie génique et de thérapie cellulaire	8	15
Commission nationale de la Pharmacopée	-	6

Depuis avril 2011, l'Afssaps met en ligne les vidéos de la Commission d'AMM et l'intégralité des verbatim. Les vidéos reprennent 2 à 3 séquences de la commission qui font l'objet de débat entre évaluateurs internes, experts externes et parties prenantes. Cette mesure vise à accompagner en toute transparence les mesures qui sont prises vis-à-vis d'un médicament et à donner une visibilité au grand public sur le dispositif d'évaluation et de décision. Les commissions sont suivies d'un communiqué de presse qui fait le point sur les principaux dossiers discutés lors de la commission. Les ordres du jour de la commission sont également accessibles en ligne.

En 2011, le nombre de connexions au site internet de l'Afssaps pour consulter les vidéos de la commission d'AMM s'élève à 21 601. Le temps moyen de consultation avoisine les 9 minutes.

**Nouveaux enjeux, nouveaux défis****Consultation des vidéos de la Commission d'AMM sur le site Internet****Nombre de connexions****Temps de connexion en minutes**

**Nouveaux enjeux, nouveaux défis**

## Éclairage sur le transfert des taxes et redevances, de l'Afssaps vers l'État

Les débats sur la réforme du médicament ont porté, outre les questions liées au renforcement de la sécurité sanitaire, sur la nature du financement de l'Afssaps. Pour rompre tout lien financier entre l'Afssaps et les industriels, les pouvoirs publics ont décidé de mettre un terme à la perception directe par l'Agence des taxes et redevances versées par l'industrie.

L'article 26 de la loi du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012 (parue au Journal officiel du 22 décembre 2011) et l'article 59 de la loi de finances pour 2012 a donc instauré le transfert de la perception des taxes et redevances à l'État et en a affecté les recettes à la CNAMTS.

A compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012, les taxes et redevances, versées par l'industrie pharmaceutique et l'industrie des dispositifs médicaux, sont recouvrées par les services fiscaux de la DGFiP (Direction Générale des Finances Publiques). Les tarifs sont revus à la hausse et une nouvelle taxe sur les produits cosmétiques a été instaurée. En regard, l'Afssaps perçoit donc en 2012 une subvention du ministère chargé de la Santé pour charges de service public.

L'année 2011 a consisté pour l'Afssaps à préparer ce nouveau cadre de financement. Un système provisoire de gestion des quittances a été mis en place au 1<sup>er</sup> janvier 2012 afin de répondre au nouveau dispositif législatif pour ne pas créer d'interruption dans le versement des taxes et redevances. Pour accompagner cette réforme, elle a déployé plusieurs supports d'information. En premier lieu, un courrier destiné aux industriels pour leur présenter les nouveaux principes de perception des taxes et redevances. Ensuite, l'ouverture d'une rubrique dédiée sur le site Internet de l'Afssaps contenant un vaste panel d'information :

- une présentation des enjeux et objectifs du transfert des taxes;
- une présentation des dispositions transitoires de début d'année;
- un livret de présentation des modalités de fonctionnement du nouveau dispositif;
- une fiche détaillée précisant les modalités de perception des droits à payer sur dépôt de demandes intitulée « Taxes subordonnées au versement d'un droit d'enregistrement - perception des taxes en 2012;
- une fiche détaillée précisant les modalités de perception des opérations donnant lieu à versement d'un droit;
- une fiche détaillée précisant les modalités de perception de la taxe sur les spécialités pharmaceutiques;
- une fiche détaillée précisant les modalités de perception de la taxe relative au contrôle national de qualité;
- une fiche détaillée précisant les modalités de perception des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

### Le partage de l'information avec tous les publics

Chaque année, l'Afssaps prend plus de 80000 décisions pour une gamme étendue de produits de santé. L'action de l'Afssaps vise principalement la sécurité des patients et de la population vis-à-vis desquels elle a un devoir d'information. Sa mission d'information sur le médicament et sur les autres produits de santé exige donc pédagogie et dialogue. Cela passe par la production et la diffusion régulière d'informations claires, symétriquement relayées à l'ensemble des parties prenantes (grand public et associations, professionnels de santé et représentants, experts, élus, institutions de santé, opérateurs/industriels et médias). En 2011, l'Afssaps a orienté sa stratégie d'information et de communication autour de 4 objectifs principaux :

- renforcer le dialogue avec les publics externes de l'Agence, en adoptant une politique d'information transparente fondée sur le partage de son expertise scientifique et en renforçant les partenariats qu'elle a déjà noués avec les professionnels de santé et les associations de patients.
- accompagner la création de l'ANSM et sa nouvelle identité en expliquant ses nouvelles missions et ses priorités d'action.
- amplifier les moyens de diffusion d'information en intensifiant les canaux de diffusion.
- mobiliser le personnel de l'Agence autour de problématiques de travail partagées et s'appuyer davantage sur son expertise.

### Développer la diffusion de l'information

#### L'AFSSAPS ET LE CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS (CNOP) OUVRENT UNE COLLABORATION POUR LA DIFFUSION DES ALERTES SANITAIRES

L'Afssaps et le CNOP ont signé une convention-cadre en novembre 2011 avec l'objectif d'accroître la sécurité d'emploi des produits de santé présents sur le marché français. Cette convention prévoit notamment, pour le retrait des médicaments (lots défectueux ou retrait d'AMM), l'utilisation du dossier pharmaceutique comme canal de diffusion des alertes sanitaires en provenance de l'Afssaps.

En 2011, l'Afssaps a intensifié sa diffusion d'information aux professionnels de santé sur les décisions prises sur les produits de santé et donnant lieu à nouvelles recommandations et mises en garde. Pour les seuls médicaments, elle a plus que triplé le nombre de courriers ou de mails adressés aux professionnels de santé passant d'une dizaine en 2010 à près d'une quarantaine en 2011.

Elle a par ailleurs mis en place « Afssaps-info », un nouvel outil auquel les médecins, pharmaciens ou le public peuvent s'abonner via un formulaire en ligne sur le site de l'Agence. À la fin de l'année 2011, « Afssaps-info » comptait 4000 abonnés. Cet outil leur permet d'être informés par email des dernières mesures prises sur un produit de santé ([www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info](http://www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info)).

En complément, elle a créé des « points d'info » disponibles sur son site destinés à apporter une information accessible à tous et synthétique sur un sujet d'actualité. Ces points d'information privilégient une approche pragmatique, renvoyant si nécessaire à des données complémentaires. En 2011, l'Agence en a publié 62 sur des sujets aussi divers que les « Actions de l'Afssaps pour prévenir tout risque de contamination dans les produits utilisés en France suite à l'accident nucléaire de Fukushima », les « Médicaments et parabènes » ou que des informations relatives à des ruptures de stock.

**Nouveaux enjeux, nouveaux défis****Rendre l'action de l'Agence plus lisible et plus visible**

Pour rendre l'action de l'Agence plus lisible, le site internet a amorcé une évolution en revisitant la page d'accueil et en intégrant de nouvelles catégories d'information dans des espaces dédiés. Cela a été le cas notamment pour la liste de médicaments sous surveillance, qui a été rénovée en cours d'année et actualisée au fil des décisions de l'Agence. De la même manière, le formulaire de déclaration des effets indésirables par les patients a été rendu visible dès la page d'accueil pour stimuler cette nouvelle possibilité offerte aux patients. Des dossiers thématiques d'actualité ont également été proposés dès la home ainsi qu'une rubrique «actualité».

[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)  
**2718000**

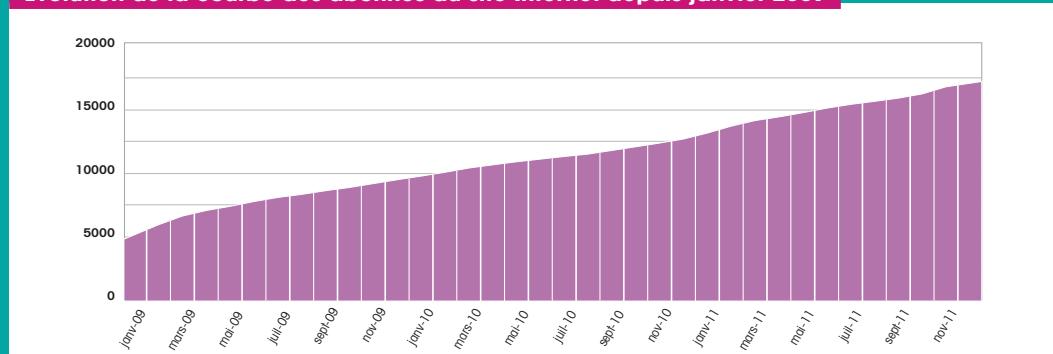
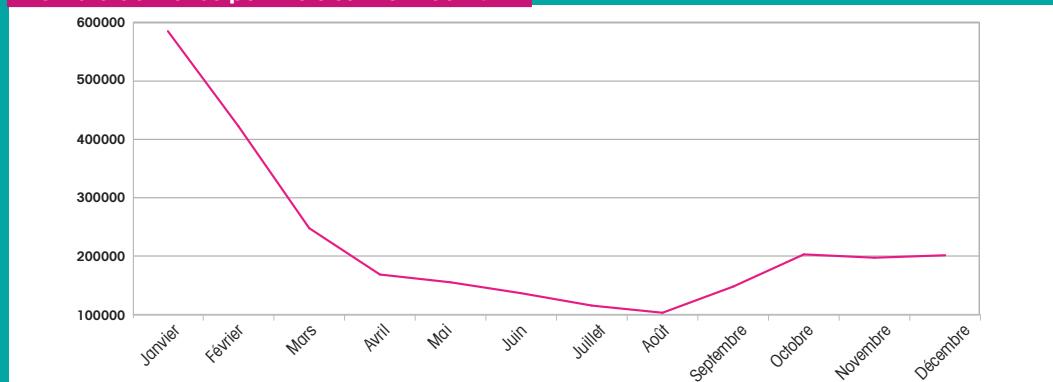
visiteurs

**+ 41%**  
par rapport  
à 2010

**LES MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE**

L'Afssaps a publié au mois de janvier 2011 une liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée, y compris ceux dont le rapport bénéfice/risque est en cours de réévaluation et ceux sur le point d'être retirés du marché en raison de signaux de pharmacovigilance. La rubrique a été entièrement rénovée en octobre 2011 afin de la rendre plus lisible, plus pédagogique et mieux documentée. Il en résulte une liste plus courte et plus cohérente. En termes de présentation, elle repose sur une fiche type par médicament qui rassemble toutes les informations nécessaires pour comprendre les motifs de la surveillance et les actions entreprises par l'Afssaps à propos de ce produit.

Les statistiques 2011 de la fréquentation du site montrent une progression de plus d'1 112 000 visiteurs. Cette augmentation du nombre de connexions est notamment liée à la publication de la liste des médicaments sous surveillance en janvier, son actualisation en octobre, et la campagne de communication sur les prothèses mammaires PIP en novembre et décembre.

**Evolution de la courbe des abonnés au site Internet depuis janvier 2009****Nombre de visites par mois sur l'année 2011**

**Nouveaux enjeux, nouveaux défis****4**brochures  
2 sur le médicament  
et 2 sur les produits  
cosmétiques**74**communiqués  
de presse**13**questions-  
réponses**Informer et rendre le grand public et les associations de patients acteurs de l'activité de l'Agence**

Plusieurs actions ont été mises en place en direction du public, notamment une mise en garde sur le bon usage des médicaments disponibles sans ordonnance en cas de reflux gastro-œsophagien occasionnel de l'adulte, une campagne d'information sur certains effets indésirables des médicaments dopaminergiques ou encore sur la dépigmentation volontaire de la peau. L'Afssaps a accompagné la plupart de ces actions d'information et de communication par des documents dédiés (questions/réponses, dépliants ou affiches destinées au cabinet médical).

Capitalisant sur l'action menée avec les associations de patients depuis 2005, l'Agence a donné un nouvel élan à ce partenariat en préparant le renforcement de la diffusion des messages de sécurité sanitaire aux adhérents des associations, leur future participation aux commissions siégeant à l'Afssaps et le lancement, début 2012, d'un appel à projets dédié ; son objectif principal est d'encourager les initiatives associatives d'information des patients sur les risques des produits de santé.

**LE SUIVI DES PATIENTS EXPOSÉS AU MÉDIATOR**

Médiator® (Laboratoires Servier) a été commercialisé en France de 1976 à 2009. Deux génériques (Benfluorex Qualimed 150 mg et Benfluorex Mylan 150 mg) ont aussi été commercialisés dans le courant de l'année 2009 et retirés en novembre 2009, en même temps que Médiator®. Initialement, le Médiator® était prescrit chez des patients ayant un taux de graisses trop élevé dans le sang (hypertriglycéridémie) ou un taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie). Au moment du retrait du produit, sa seule indication était en complément au régime adapté chez les diabétiques en surcharge pondérale.

Il avait été mis en évidence que la prise de Médiator® était susceptible d'entraîner une valvulopathie, c'est-à-dire un mauvais fonctionnement des valves cardiaques qui se manifeste par une fuite (ou insuffisance) valvulaire ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Ces complications sont peu fréquentes et leur importance varie selon les personnes et la durée du traitement par Médiator®.

Sur toute la durée de sa commercialisation, environ 5 millions de patients ont été traités par Médiator®, avec une durée moyenne de prise du médicament d'environ 18 mois ; 2,9 millions d'entre eux ont consommé du benfluorex pendant une durée de 3 mois ou plus. Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2011, le dispositif d'indemnisation des victimes du Médiator® qui dépend de l'ONIAM (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux) est entré en

vigueur. Il s'agit d'une procédure à l'amiable, gratuite, qui permet une indemnisation intégrale des victimes, sans toutefois les empêcher d'intenter une action en justice, si elles le souhaitent.

En 2011, l'Afssaps a mis en place une démarche d'information proactive et ciblée vers tous les patients ayant fait l'objet d'un remboursement de Médiator ou de ses génériques entre 2006 et 2009. Elle leur a adressé un courrier les invitant à se rapprocher d'un médecin et à faire réaliser une échographie cardiaque. Dans ce contexte très particulier, l'Agence a par ailleurs répondu à de nombreuses interrogations des patients et de leurs proches : explications sur les risques associés, modalités de prise en charge des examens, démarches à entreprendre pour l'indemnisation du préjudice subi... Pour les aider dans leurs démarches, un numéro vert a été activé dès le mois de décembre 2010, et un document « Questions / Réponses » publié sur le site Internet au sein d'un espace thématique Médiator où sont rassemblés les documents de référence utiles aux patients et aux médecins. Tout au long de l'année 2011, une collaboration étroite a également été établie avec les associations de patients concernées, notamment pour la remontée des effets indésirables du Médiator. Plus de 2000 déclarations ont ainsi été recueillies par les associations. Par ailleurs, à la demande de l'Afssaps, l'équipe Inserm U700 a lancé une étude de cohorte prospective d'une durée de 3 ans intitulée REFLEX (Recherche sur l'évolution des fuites valvulaires et benfluorex), dont l'objectif est de préciser l'évolution des lésions valvulaires liées au Médiator. Cette étude est entièrement financée par l'Afssaps.

**Nouveaux enjeux, nouveaux défis**

## LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES PORTEUSES D'IMPLANTS MAMMAIRES PIP

Le 29 mars 2010, l'Afssaps a suspendu la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse. En novembre 2011, l'affaire des prothèses mammaires fabriquées par la société Poly Implant Prothèse a connu un nouveau rebondissement avec la communication du 1<sup>er</sup> cas de cancer chez une patiente porteuse d'une prothèse mammaire de marque PIP. Un comité de suivi a été créé à la demande du ministre travail, de l'emploi et de la santé, piloté par la DGS et composé de plusieurs institutions dont l'Afssaps, l'Inca, la Caisse nationale d'Assurance maladie, de représentants de sociétés savantes dans le domaine de la cancérologie, de l'hématologie et de la chirurgie oncologique, reconstructrice et esthétique, et des associations de patientes.

Les ministres chargés de la santé ont saisi le 7 décembre les agences sanitaires (Institut national du cancer, Institut de veille sanitaire, Afssaps), afin de recueillir leur expertise, en lien avec les sociétés savantes, sur les signalements d'effets indésirables chez les femmes porteuses de prothèses PIP.

Un avis rendu le 22 décembre indique qu'il n'y a pas à ce jour de risque accru de cancer chez les femmes porteuses de prothèses de marque PIP en comparaison aux autres prothèses, confirmant les premières conclusions de l'Afssaps rendues publiques en 2010.

Néanmoins les risques bien établis liés à ces prothèses sont les ruptures et le pouvoir irritant du gel pouvant conduire à des réactions inflammatoires, rendant difficile l'explantation.

Les ministres chargés de la santé avaient alors décidé de renforcer les recommandations émises par l'Afssaps :

- les femmes porteuses d'une prothèse mammaire doivent vérifier la marque de cette prothèse sur la carte qui leur a été remise. En l'absence de carte, elles doivent contacter leur chirurgien, ou à défaut, l'établissement où a été pratiquée l'intervention;
- les patientes porteuses de prothèses PIP doivent consulter leur chirurgien. A cette occasion, une explantation préventive même sans signe clinique de détérioration de l'implant leur sera proposée. Si

elles ne souhaitent pas d'explantation, elles doivent bénéficier d'un suivi par échographie mammaire et axillaire tous les 6 mois;

- toute rupture, toute suspicion de rupture ou de suintement d'une prothèse doit conduire à son explantation ainsi qu'à celle de la seconde prothèse;
- avant toute explantation, quel que soit son motif, un bilan d'imagerie (incluant une mammographie et échographie mammaire et axillaire) récent doit être disponible.

L'organisation requise devait permettre à toute femme qui le souhaitait d'avoir recours à une explantation préventive. La DGS a décidé de renforcer les conditions de prise en charge des femmes et mobilisé d'autres institutions de santé comme les ARS (Agences régionales de santé) pour guider les patientes vers les établissements de santé de proximité et demandé que soit réalisée une étude épidémiologique.

L'Afssaps produit un bilan régulier des données de matériovigilance. Fin 2011, il était fait état de :

- 1143 ruptures.
- 495 réactions inflammatoires.
- 20 cas de cancer.
- 2310 retraits dont 672 à titre préventif.

De 2001 à fin janvier 2012, parmi les 1 379 cas de ruptures déclarées à l'Afssaps, 55% sont survenus dans les cinq années suivant la pose des prothèses. Au mois de janvier 2011, 236 déclarations ont été faites. Il est à noter que les ruptures étaient antérieures mais la déclaration avait fait défaut.

# ACTU

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis



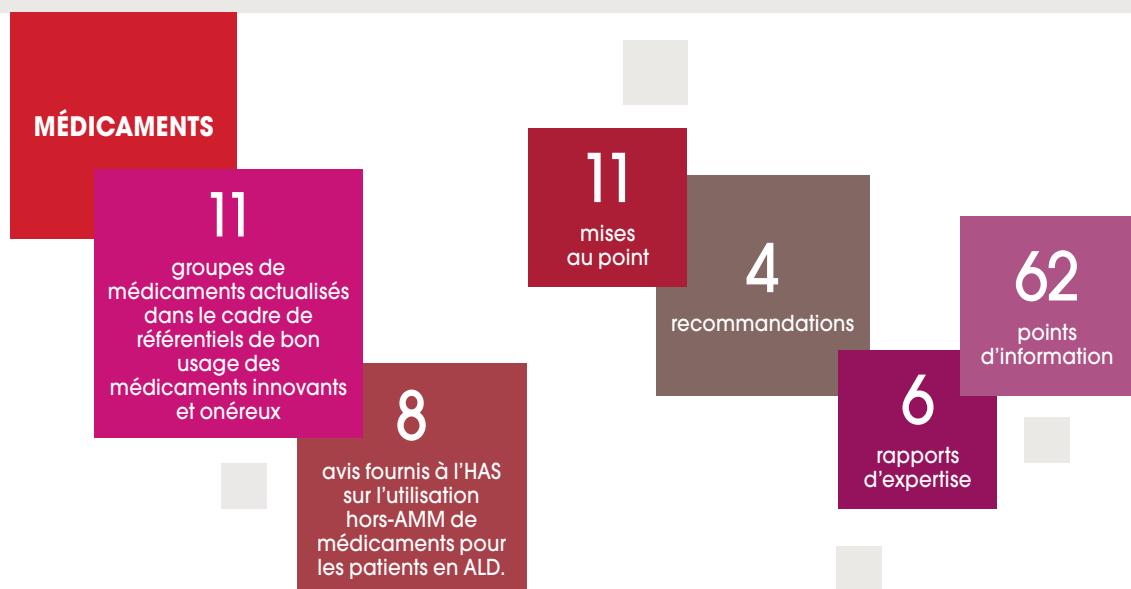
### Mieux accompagner l'information des professionnels de santé

L'année 2011 s'est caractérisée par une activité d'information soutenue en direction des professionnels de santé. Dans le domaine du médicament, l'Agence a en particulier diffusé plus de 50 courriers à des cibles larges de prescripteurs pour les informer sur des retraits ou des suspensions de médicaments (buflomedil, Actos, Noctran,...) ou sur des décisions importantes prises à la suite de la réévaluation de la relation bénéfice/risque de certains médicaments (Nizoral, pholcodine, Protelos, Multaq,...). Dans différents domaines d'activités, 12 rapports d'expertise (6 sur le médicament, 1 sur les dispositifs médicaux et 5 sur les cosmétiques) ont été mis à leur disposition notamment le bilan de dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France et le bilan des déclarations reçues par l'ASN et l'Afssaps au titre de la radioprotection et de la matériovigilance en radiothérapie. L'Afssaps a également renforcé la diffusion d'information directe aux professionnels à la suite d'événements de pharmacovigilance ou de matériovigilance.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, l'action d'information de l'Afssaps se situe principalement dans la rédaction et la validation d'informations de sécurité qui sont adressées aux établissements de santé et aux correspondants de matériovigilance pour les alerter sur des dysfonctionnements avec des dispositifs médicaux.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'Afssaps évalue le risque lié à l'utilisation d'un ingrédient entrant dans la composition des produits cosmétiques pour en définir les limites d'utilisation. Ces rapports d'expertise se traduisent le plus souvent en recommandations et sont portées au niveau européen pour faire évoluer la réglementation européenne.

L'Afssaps produit aussi des bulletins d'information (5 en 2011) qui permettent d'assurer un retour sur ces décisions. Ces bulletins sont essentiellement destinés aux professionnels des réseaux de vigilance.



**Nouveaux enjeux, nouveaux défis**

## L'AFSSAPS SUSPEND L'UTILISATION DE LA PIOGLITAZONE EN FRANCE EN JUIN 2011

La pioglitazone est un médicament indiqué dans le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques, et plus particulièrement dans le traitement du diabète de type 2.

Deux médicaments à base de pioglitazone étaient commercialisés jusqu'en 2011 : Actos® (pioglitazone) autorisé en 2000 par la procédure européenne centralisée et Competact® (association de pioglitazone et de metformine) autorisé en 2006 par la même procédure. Ces médicaments ont fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis leur mise sur le marché. À la suite de signalements de pharmacovigilance qui mettaient en évidence une augmentation du nombre de cancers de la vessie chez des patients diabétiques exposés de manière prolongée au pioglitazone, la Commission d'AMM du 7 avril 2011 a réévalué le rapport bénéfice / risque de la molécule. L'Afssaps a immédiatement mis en garde les professionnels de santé sur l'utilisation de la pioglitazone et recommandé de prendre en compte, avant toute prescription de pioglitazone chez un patient diabétique, les facteurs de risque additionnels potentiels de cancer de la vessie (exposition au tabac, âge, sexe masculin, infections urinaires chroniques) ainsi que certaines expositions professionnelles à des produits chimiques.

Parallèlement, l'Afssaps a demandé à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS) de conduire une étude de suivi de patients traités par pioglitazone entre 2006 et 2009, pour conforter ou écarter le risque de cancer de la vessie. Les résultats de l'étude de la CNAMTS ont confirmé que l'utilisation de la pioglitazone entraînait un risque faible de survenue de cancer de la vessie. Ces résultats et les données de pharmacovigilance ont conduit l'Afssaps à suspendre l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone à partir du 11 juillet 2011 sans attendre la fin de la réévaluation engagée au niveau européen. Les médecins ont été informés de cette décision, et les patients invités à consulter leur médecins afin d'adapter leur traitement antidiabétique.

L'Afssaps organise également des réunions d'experts et des réunions d'information en direction des professionnels de santé, des industriels et institutionnels, le plus souvent pour accompagner une évolution de la réglementation. En 2011, elle en a organisé 4 et a également participé à des salons professionnels en élargissant peu à peu son expression publique dans les grands rendez-vous nationaux ou internationaux.



1 - Accompagnent de l'innovation. Public PME – Nouvelle réglementation sur les préparations hospitalières. Public PUI, ARS, Etablissements pharmaceutiques.

2 - Méthodes alternatives à l'expérimentation animale, Groupe européen d'évaluation préclinique.

3 - Congrès de médecine générale à Nice, Journées de Médecine générale à Paris, Journées nationales d'études sur les dispositifs médicaux à Lyon et Journées dermatologiques de Paris.

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

**Comment bien utiliser votre produit cosmétique?**

**Risque de paraplégie/tétraplégie lié aux injections radioguidées de glucocorticoïdes au rachis lombaire ou cervical**

**Médicaments déconseillés : mieux connaître certains effets indésirables pour en parler plus facilement**

## CATALOGUE DES PUBLICATIONS 2011

### Mises au point

- Clonazépam (Rivotril®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil): Pourquoi et comment arrêter? (décembre 2011)
- Utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques - Actualisation (Décembre 2011)
- Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (BHD) (octobre 2011)
- Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (octobre 2011)
- Arrêt des hypnotiques - Conduite à tenir dans le contexte du retrait du Noctran® et de la Mépronizine® (juillet 2011)
- Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte (juillet 2011)
- Diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®): Complications liées à l'exposition in utero (Juin 2011)
- Risque de paraplégie/tétraplégie lié aux injections radioguidées de glucocorticoïdes au rachis lombaire ou cervical (avril 2011)
- Bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, néfamilcine, amikacine (mars 2011)
- Bonnes Pratiques d'injection intra vitréenne (IVT) (février 2011)
- Prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né (janvier 2011)

### Recommandations

- Evaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire (décembre 2011)
- Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire pratique (septembre 2011)
- Recommandations relatives aux critères de choix des procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne en milieu de soins (juin 2011)
- Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire (mai 2011)

### Rapports

- Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires: état des lieux (juillet 2011)
- Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France (juin 2011)
- Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1999-2009 (juillet 2011)
- Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: chiffres clés 2010 (septembre 2011)
- Guide de biovigilance (octobre 2011)
- Médiguide Lutte contre les trafics des produits de santé DGCCRF/Anses/Afssaps/DDI/OCLCTIC/OCLAESP (décembre 2011)
- Evaluation du risque lié à l'utilisation de la quassine dans les produits cosmétiques (décembre 2011)
- Évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques (novembre 2011)
- Evaluation des risques liés à la dépigmentation volontaire (novembre 2011)
- Utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques: avis de l'Afssaps (juillet 2011)

## Nouveaux enjeux, nouveaux défis

- Etat des connaissances sur les nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques (juin 2011)
- Bilan des déclarations reçues par l'ASN et l'Afssaps au titre de la radioprotection et de la matériovigilance en radiothérapie au cours des années 2008-2009 (août 2011)
- Bilan 2001-2011 des incidents de matériovigilance relatifs aux valves cardiaques biologiques (juillet 2011)

### Questions /réponses

- Information pour les patients - Rappel sur le bon usage des médicaments vasoconstricteurs utilisés dans le rhume (décembre 2011)
- Le Médiator®: informations pour les patients (juin 2011)
- Suspension de l'utilisation en France des médicaments antidiabétiques contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) - (juin 2011)
- Médicaments et parabènes (mai 2011)
- Prise en charge de la toux chez le nourrisson (enfant de moins de 2 ans) - (mars 2011)
- Médicaments contenant de la pholcodine (mars 2011)
- Médicaments contenant du nimésulide (Nexen® et ses génériques) - (mars 2011)
- Noctran et retrait d'AMM (mars 2011)
- Suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments contenant du buflomédil (mars 2011)
- Traitement par MULTAQ® (dronedarone): risque possible d'atteintes hépatiques sévères (janvier 2011)
- Groupe national référent Tysabri: questions-réponses suivis «types» (janvier 2011)

### Brochures destinées au grand public

- Dépigmentation volontaire de la peau: attention danger (novembre 2011)
- Reflux gastro-œsophagien occasionnel de l'adulte: Bien vous soigner avec des médicaments disponibles sans ordonnance (juillet 2011)
- Médicaments dopaminergiques: mieux connaître certains effets indésirables pour en parler plus facilement (avril 2011)



### Bulletins d'information

- Bulletin des vigilances: 3 (mars/juillet/novembre 2001)
- Bulletin d'hémovigilance (août 2011)
- Bulletin Initiatives Innovation: 3 (février/juillet/octobre 2011)
- Cahier d'acteur sur «les biomarqueurs, les produits de santé et l'Afssaps» (août 2011)
- Bulletin juridique (septembre 2011)

### Synthèses d'inspection

#### en ligne sur le site Internet

- Activités de distribution/importation de matières premières à usage pharmaceutique (septembre 2011)
- Inspections des lactariums réalisées en 2009/2010 (mars 2011)

## SOMMAIRE

- Les missions de l'Afssaps
- L'organigramme 2011
- Éclairage sur le chantier de réorganisation et de modernisation de l'Agence
- Les travaux du Conseil d'administration et du Conseil scientifique
- Le bilan du COP 2008-2010

## La gouvernance

### Les missions de l'Afssaps

D'abord agence du médicament en 1993 puis agence des produits de santé en 1999, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - Afssaps - est une **agence d'expertise et de régulation**. Sa mission principale est d'encadrer la sécurité d'emploi des produits de santé **en recherchant le plus grand bénéfice pour les patients**. Elle repose sur l'évaluation des bénéfices et des risques inhérents à tout produit de santé, le contrôle de la qualité en laboratoire, l'inspection sur le terrain des conditions de fabrication et de distribution des produits de santé et de réalisation des essais cliniques et non cliniques. L'action de l'Afssaps se prolonge naturellement dans l'**accompagnement de tous les acteurs de la prise en charge des patients**, c'est-à-dire les professionnels de santé, les associations de patients, les patients eux-mêmes et le public d'une façon générale. Les moyens utilisés sont la diffusion de supports d'information (documents imprimés, site internet, rencontres...) sur des points d'actualité ou bien traitant de thématiques de fond (cf. catalogue des publications pages 20-21).

Le champ d'intervention de l'Afssaps est large puisqu'il concerne tous les produits de santé destinés à l'homme: matières premières, médicaments, substances stupéfiantes et psychotropes, micro-organismes et toxines, produits biologiques d'origine humaine ou animale, produits biotechnologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic *in vitro*, produits cosmétiques, produits biocides, produits de tatouage, huiles essentielles, ...

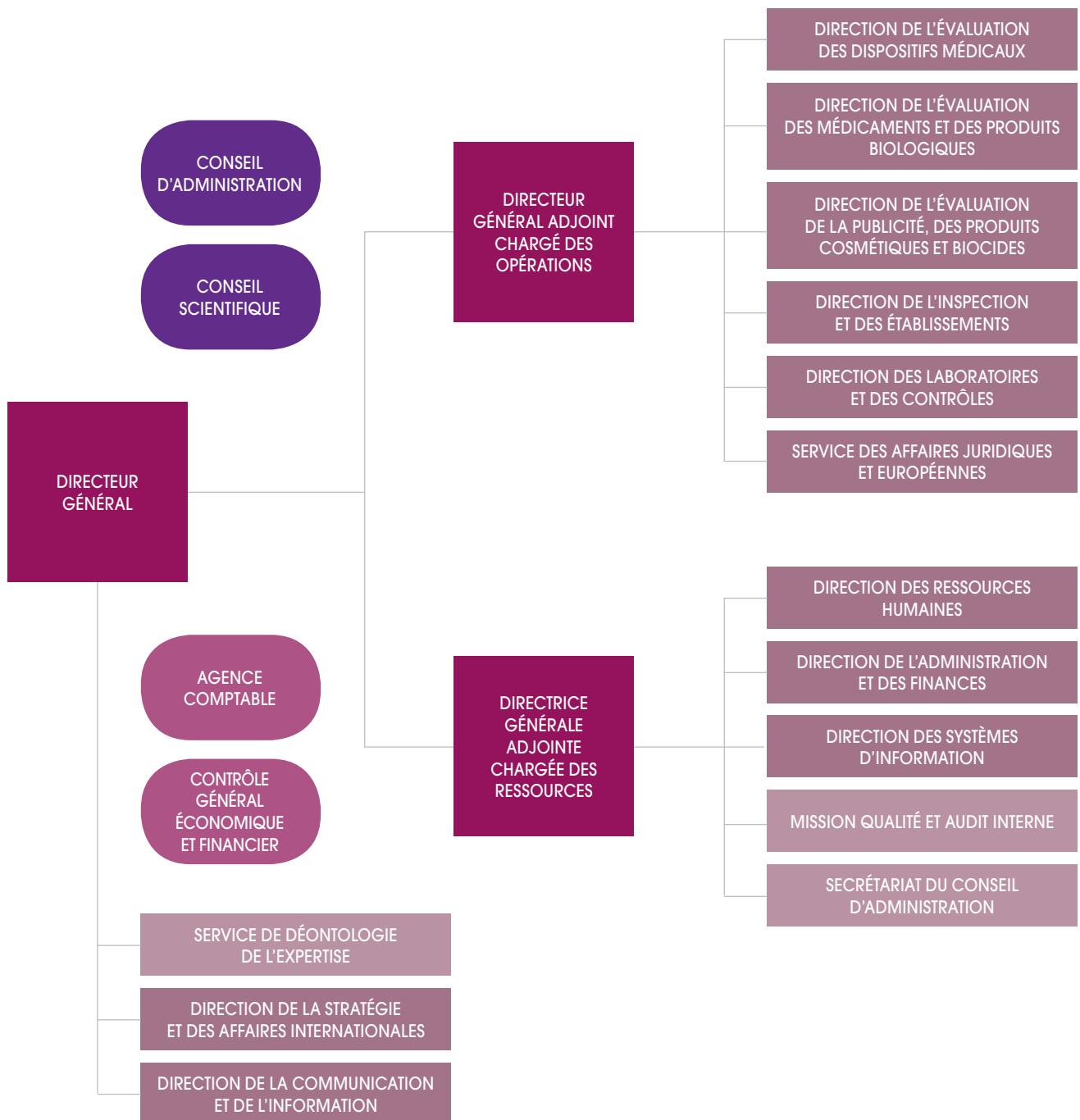
L'Afssaps est une **agence de décision** puisqu'elle prend, chaque année, plus de 80 000 décisions qui engagent la responsabilité de l'État. Le Directeur général exerce donc son attribution au nom de l'État au titre d'un pouvoir qui lui est délégué par l'autorité ministérielle. Ce choix du législateur remonte à 1993 où il convenait d'éviter, dans la prise de décisions, toute confusion ou interférence entre considérations sanitaires, qui relèvent de l'Afssaps, et considérations économiques, qui relèvent du ministère chargé de la Santé.

La gouvernance de l'Afssaps se caractérise par sa dualité: l'exercice de fonctions traditionnelles d'exécutif de l'établissement par le Directeur général et le Conseil d'administration et l'exercice du pouvoir de police sanitaire au nom de l'État par le Directeur général.

Dirigée par le **Pr Dominique Maraninchi** depuis le 22 février 2011, l'Afssaps emploie plus de 1 000 professionnels pour un budget de 116,98 millions d'euros pour 2011. Pour remplir ses missions, l'Afssaps fait également appel à un réseau de 1 500 experts externes répartis dans des commissions et groupes de travail.

## La gouvernance

### Organigramme avril 2012



## La gouvernance

### Une nouvelle direction pour l'Afssaps en 2011

DIRECTEUR  
GÉNÉRAL



**Dominique Maraninchi** prend la direction de l'Afssaps le 22 février 2011. Praticien hospitalier, Professeur d'hématologie et Professeur en cancérologie, il a successivement occupé les fonctions de Président de l'Institut national du Cancer (INCa) (2006-2011), Président du Conseil scientifique de l'INCa (2004-2006), coordonnateur du Cancéropôle Provence Alpes Côte d'Azur (2003-2006) et directeur de l'Institut Paoli-Calmette à Marseille (1990-2006). Il est auteur de plus de 290 publications dont beaucoup concernent la recherche académique.

DIRECTEUR  
GÉNÉRAL  
ADJOINT  
CHARGÉ DES  
OPÉRATIONS



**François Hébert** rejoint l'Afssaps début avril 2011 en qualité de Directeur général adjoint chargé des opérations. Il assure le pilotage des

directions scientifiques, du service des affaires juridiques et de la mission des relations européennes et internationales. Ancien élève de l'école polytechnique et de l'école nationale supérieure d'aéronautique, François Hébert a été responsable de plusieurs programmes d'équipements de défense au sein de la direction générale de l'armement (DGA). Il a été conseiller puis directeur adjoint de cabinet en charge de la sécurité sanitaire et de la santé environnement au cabinet de la Ministre de la Santé et des Sports (mai 2007 - décembre 2009). Il était depuis en charge de la supervision de l'OCCAR (Organisation conjointe de coopération en matière d'armement) et de la coordination des études de préparation des futurs programmes d'armement au sein de la DGA.

DIRECTEUR  
GÉNÉRAL  
ADJOINT  
CHARGÉ DES  
RESSOURCES



**Béatrice Guéneau-Castilla** rejoint l'Afssaps début avril 2011 et occupe la fonction de Directrice générale adjointe chargée

des ressources. Elle prend en charge le pilotage des fonctions support, ressources humaines, administration et finances et systèmes d'information et qualité. Inspectrice de l'action sanitaire et sociale et diplômée de l'Ecole nationale de la santé publique, Béatrice Guéneau-Castilla a occupé plusieurs fonctions de responsabilité au sein de directions régionales et départementales des affaires sociales, de 1979 à 2001. En 2001, elle rejoint l'Etablissement français des greffes, devenu Agence de biomédecine en 2005, où elle exerce jusqu'en 2011, les fonctions de secrétaire générale, adjointe au directeur général, successivement aux côtés de Didier Houssin, Carine Camby puis Emmauelle Prada-Bordenave.

DIRECTRICE  
DE LA  
COMMUNICATION



### La création d'une direction de la communication

En avril 2011, le département de la communication de l'Afssaps a été érigé en direction pour pouvoir remplir ses missions d'information et de communication qui ont été amplifiées, en cohérence avec le renforcement de la politique de transparence. Cette direc-

tion est en charge de la communication et de l'information des patients, des professionnels de santé du public et de la documentation. Confiee à Suzanne Cotte, précédemment directrice de la communication institutionnelle et interne de l'Institut National du Cancer (INCa) et ancienne directrice de la communication de SOPEXA (Société pour l'expansion des ventes de produits agro-alimentaires français dans le monde), cette nouvelle direction, directement rattachée au directeur général, doit rénover et renforcer la stratégie d'information et de communication de l'Afssaps en s'appuyant sur des plans d'actions intégrés et ciblés selon les publics visés: professionnels de santé, malades, consommateurs...

## Éclairage sur le chantier de réorganisation et de modernisation de l'Agence

Peu après son arrivée, la nouvelle équipe dirigeante de l'Afssaps lance en mai 2011 un projet de réorganisation et de modernisation de l'Agence. Ce chantier s'est appuyé sur un diagnostic du personnel interne proposant des axes d'amélioration consignés dans un Livre blanc et les réflexions externes issues des rapports d'enquêtes, des travaux parlementaires et de la consultation nationale sur le médicament, engagés suite à l'affaire Médiator®. Ce chantier répond aussi aux nouveaux enjeux de la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire, adoptée le 29 décembre 2011.

Cinq grands principes guident le projet de modernisation de l'Agence :

- assurer la sécurité et le suivi des produits de santé tout au long de leur cycle de vie;
- affirmer un principe de transparence et d'expertise;
- accroître la communication et l'information des publics;
- adapter et renforcer les fonctions support, en particulier sur le champ de la maîtrise des processus qualité;
- aboutir à une vision stratégie pilotée et partagée.

Trois objectifs sont visés :

- répondre au défi du renforcement des missions de l'Agence, en particulier dans le champ de la surveillance, de la recherche et de l'information;
- assurer une plus grande efficience et réactivité face aux enjeux de sécurité des produits de santé et de santé publique. Pour cela, l'Agence renforcera ses compétences en matière d'expertise interne en instaurant une nouvelle relation entre expertise interne et expertise externe. Elle développera une culture managériale forte et instaurera de nouvelles modalités de partage de l'information;
- renforcer le contrôle sur les produits de santé à tous les niveaux et tout au long du cycle de vie des produits, des essais cliniques au contrôle de la publicité en s'appuyant sur des directions 'produits' aux compétences pluridisciplinaires et des directions 'métiers' qui seront les garantes de la filière 'métier' et veilleront à la cohérence des pratiques.

Lancé en mai 2011, le chantier a fait appel dans un premier temps à 3 groupes de travail composés d'agents de l'Afssaps :

- le premier a été chargé de réaliser la cartographie des activités de l'Afssaps;
- le deuxième a été désigné pour définir les principes directeurs fondateurs de la nouvelle organisation :
  - transversalité et partage d'information
  - expertise, mobilité et polyvalence
  - nouveau management
  - priorisation ;
- le troisième assure l'accompagnement du changement pour tenir le personnel informé au plus près des évolutions du chantier en lien avec la communication interne et la direction des ressources humaines. Dans ce cadre, 13 réunions internes d'information ont été organisées pour expliquer les enjeux de la nouvelle organisation ses principes de fonctionnement, le processus RH associé et les mesures de la loi de renforcement de la sécurité sanitaire.

## La gouvernance

Il s'agit d'un chantier d'envergure rendu nécessaire pour améliorer et décloisonner le fonctionnement interne de l'Agence et mené en complémentarité avec la création de l'Agence.

Les travaux se poursuivront en 2012 par la description détaillée de l'organisation et des missions de chaque direction puis l'affectation des équipes. La nouvelle organisation sera effective en milieu d'année 2012.

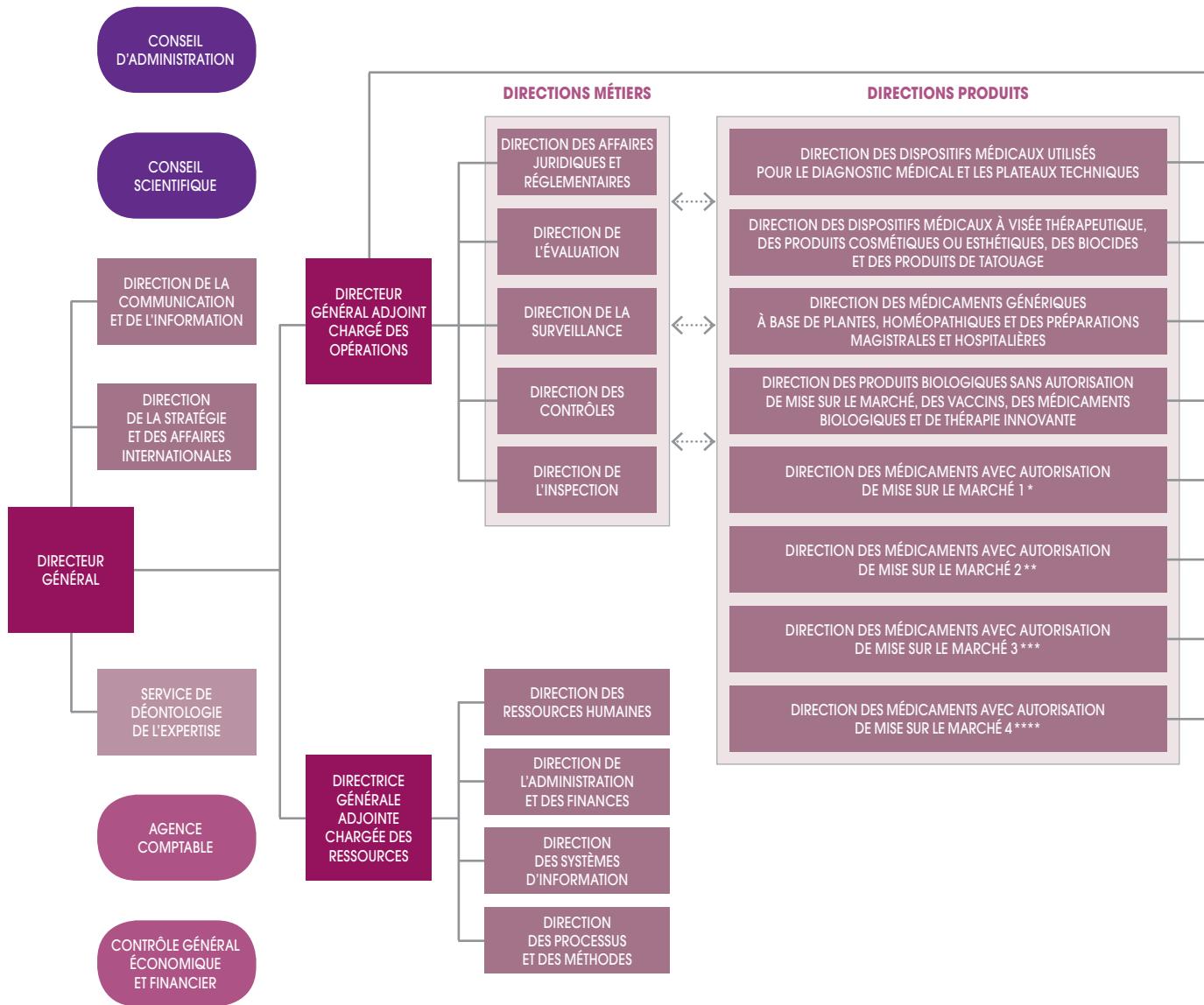
### Organisation de la nouvelle Agence

L'organisation de la nouvelle Agence s'articulera autour de quatre pôles de direction thématiques:

- une Direction de la stratégie et des affaires internationales qui structurera l'investissement de l'Agence au niveau international et national;
- une Direction de la communication et de l'information qui rempliront ces missions essentielles de l'Agence à destination de tous les acteurs de santé, professionnels de santé, associations de patients, patients et du grand public en général (cf encadré page 24);
- les Directions supports: la Direction des ressources humaines, la Direction des affaires financières et la Direction des systèmes d'information seront complétées par la création d'une Direction du management de la qualité, des flux et des référentiels. Cette nouvelle Direction devra coordonner l'ensemble du management de la qualité. Elle sera également le guichet d'entrée et de sortie des nouveaux dossiers de l'Agence, de façon à assurer un meilleur aiguillage et fléchage en interne;
- des Directions produits et métiers grâce à laquelle l'Agence aura une vision plus transverse de l'ensemble de ses champs de responsabilité. Les directeurs auront la responsabilité de toutes les actions (livrables) sur ces gammes de produits. Ces directeurs seront les managers d'équipes pluridisciplinaires. L'objectif est d'améliorer l'efficacité interne par la mise en commun de l'information entre les différentes directions. Il est néanmoins essentiel que l'Afssaps garde une structure forte «métiers» qui sous tend la qualité du travail. L'objectif principal des Directions métiers sera l'animation de la filière métier. Il est nécessaire également de garantir la cohérence d'ensemble des procédures réalisées par les différentes Directions produits.

Les Directions métiers devront être innovantes et proposer de nouvelles méthodes de travail. Elles auront la responsabilité d'appuyer techniquement l'instruction de certains dossiers. Elles auront la charge de piloter les dossiers transverses. Il est ainsi proposé d'organiser ces Directions produits et métiers sous forme de matrice.

## La gouvernance



\* Médicaments en oncologie, oncohématologie, immunologie, néphrologie, radiopharmaceutique et des produits de contraste.

\*\* Médicaments utilisés en cardio-vasculaire, thrombose, obésité, métabolisme, gynécologie, endocrinologie, diabétologie et urologie.

\*\*\* Médicaments et produits du système nerveux, de rhumatologie, de pneumologie et d'ophtalmologie.

\*\*\*\* Médicaments des maladies infectieuses, dermatologie, hépatogastroentérologie et maladies métaboliques rares.

## La gouvernance

Les huit Directions produits seront réparties en fonction de la cohérence des produits de santé dont elles ont la charge, et de leur homogénéité en matière de taille et d'attractivité:

- deux Directions en charge de l'ensemble des dispositifs médicaux à visée thérapeutique, des produits cosmétiques ou esthétiques, des biocides et des produits de tatouage;
- une Direction en charge des produits biologiques sans autorisation de mise sur le marché, des vaccins, des médicaments biologiques et de thérapie innovante;
- une Direction en charge des médicaments génériques, à base de plantes, homéopathiques, et des préparations magistrales et hospitalières;
- Les quatre Directions en charge des médicaments avec autorisation de mise sur le marché, dont la répartition par classes thérapeutiques et typologie de produits sera arrêtée par le Directeur général.

Les cinq Directions métiers seront les suivantes:

- une Direction des affaires juridiques et réglementaires qui sera plus proche des dossiers techniques. La critique selon laquelle le droit était un frein aux décisions de l'Agence en matière de sécurité sanitaire, ne doit plus pouvoir être formulée;
- une Direction de l'évaluation qui aura vocation à travailler sur la nouvelle relation avec l'expertise externe. L'objectif est que l'expertise se fasse beaucoup plus en interne;
- une Direction de la surveillance qui aura pour objectif l'animation de l'ensemble des réseaux de vigilance de l'Agence, mais également le pilotage opérationnel des études. Elle sera en outre responsable du contrôle de la publicité;
- une Direction des contrôles qui aura en charge l'animation de toutes les capacités de l'Agence en matière de laboratoire et qui sera responsable du contrôle interne;
- une Direction de l'inspection.

Le rattachement des Directions se présentera ainsi:

- Direction de la stratégie et des affaires internationales et Direction de la communication et de l'information rattachées au Directeur général;
- Directions métiers et produits rattachées au Directeur général adjoint chargé des opérations;
- Directions supports rattachées au Directeur général adjoint chargé des ressources.

## Les travaux du Conseil d'administration et du Conseil scientifique

**Le Conseil d'administration** fixe les orientations de la politique générale de l'Agence. Il délibère principalement sur son organisation, son budget, son compte financier. Il examine la politique immobilière de l'établissement, délibère sur certains dossiers relatifs à la gestion administrative et financière du personnel et se prononce sur le rapport d'activité. Présidé par **François Chollet**, le Conseil d'administration se compose de 9 membres de droit représentants l'État, 6 personnalités qualifiées et 3 représentants du personnel. En 2011, le Conseil d'administration s'est réuni 4 fois. Il a été régulièrement informé des phases importantes de la réforme du médicament dans le contexte des rapports publics et sa traduction dans la loi du 29 décembre 2011. Il s'est par ailleurs prononcé à plusieurs reprises sur le projet de réorganisation interne. La direction générale de l'Afssaps a présenté plusieurs

## La gouvernance

éléments constitutifs d'un programme stratégique, et notamment ceux relatifs à la révision du bénéfice/risque des médicaments anciens, la nouvelle politique des autorisations temporaires d'utilisation et la stratégie d'information et de communication pour 2012.

Le **Conseil scientifique** assiste le Directeur général de l'Afssaps et le Président du Conseil d'administration dans leurs fonctions. Il veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence, et se prononce sur la pertinence de son programme annuel d'études, avec l'objectif d'émettre un avis général sur les orientations scientifiques majeures de l'Agence et sur les protocoles d'études susceptibles de bénéficier d'une subvention de l'Afssaps. Présidé par **Alain Grimfeld**, le Conseil scientifique se compose de 10 membres de droit, 12 personnalités qualifiées choisies en raison de leur domaine de compétences et 5 personnalités représentant l'Ordre des médecins, l'Ordre des pharmaciens, l'Inserm et le CNRS.

En 2011, le Conseil scientifique s'est réuni 5 fois. Il a étudié en particulier 5 projets d'études dont 3 ont reçu son approbation. Il a été impliqué dans les travaux préparatoires des outils scientifiques de la future ANSM. Il a participé à l'élaboration du premier appel à projets qui sera lancé en janvier 2012. Ce programme, soutenu par un budget en hausse, a pour objectif de mobiliser les acteurs académiques de la recherche sur la sécurité d'emploi des médicaments et des produits de santé en finançant des projets scientifiques de haute valeur, indépendants de l'industrie, susceptibles d'éclairer la décision publique de l'Agence.

### Composition du Conseil d'administration en 2011

Nom	Organisme
Jean-Yves GRALL	Directeur général de la santé
Emmanuelle WARGON	Secrétaire générale des ministères chargés des affaires sociales
Dominique LIBAULT	Directeur de la Sécurité sociale
Annie PODEUR	Directrice générale de l'offre de soins
Nathalie HOMOBONO	Directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
Luc ROUSSEAU	Directeur général de la compétitivité, de l'industrie et des services
Ronan STEPHAN	Directeur général de la Recherche et de l'Innovation
Julien DUBERTRET	Directeur du budget
Jean-Michel CASA	Directeur de l'Union européenne
Philippe ULMANN	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
Arnaud FAUCON	Organisations de consommateurs
Franck BRESSAN	Représentant du personnel de l'Agence
Xavier CHENIVESSE	Représentant du personnel de l'Agence
Vincent GAZIN	Représentant du personnel de l'Agence

\* nommés jusqu'au 2 octobre 2012

## La gouvernance

### Composition du Conseil scientifique en 2011

Qualité	Nom	Ville	Compétences
Président	Alain GRIMFELD	Paris	Pédiatre
Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché	Daniel VITTECOQ	Villejuif	Pathologie infectieuse et tropicale, clinique et biologique
Président de la Commission de cosmétologie	Jean REVUZ	Paris	Dermatologue
Président de la Commission sur les Produits de thérapies génique et cellulaire	Jean-Louis PRUGNAUD	Paris	Pharmacien
Président de la Commission des dispositifs médicaux	Bruno FRACHET	Paris	Médecin (Oto-rhino-laryngologie)
Président de la Commission nationale de la pharmacopée	En cours de nomination		
Président de la Commission de Pharmacovigilance	Jacques CARON	Lille	Pharmacologue
Président de la Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage du médicament	Nicolas SIMON	Marseille	Pharmacologie
Président de la Commission des stupéfiants et des psychotropes	Michel MALLARET	Grenoble	Médecin (Pharmacologie)
Président du Conseil scientifique de l'INVS	François DABIS	Bordeaux Paris	Biostatistique
Président du Conseil scientifique de l'ANSES	Paul FRIMAT	Paris	Médecin
Représentant du Président du Conseil scientifique de l'ANSES	Etienne THIRY	Liège	Docteur en Médecine Vétérinaire
Chercheur désigné par le Directeur général de l'INSERM	Jean-Michel SCHERMANN	Paris	Neuropsychopharmacologie des addictions - Pharmacien -PU
Chercheur désigné par le Directeur général du CNRS	Florence NOBLE	Paris	Pharmacochimie Directeur de recherche
Médecin, Praticien hospitalier désigné par l'Ordre des médecins	Bernard CHANU	Paris	Médecin d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
Pharmacien, Praticien hospitalier désigné par l'Ordre des pharmaciens	Franck LEMERCIER	Paris	Pharmacien des hôpitaux Praticien hospitalier
Biologiste, Praticien hospitalier désigné par l'Ordre des pharmaciens et Ordre des médecins	Christine AUGEREAU-VACHER	Paris	Biologie Médecin - Praticien hospitalier
Personnalité scientifique	Jacques BONNETERRE	Lille	Cancérologie / oncologie option médicale - PU-PH Médecin
Personnalité scientifique	Cédric CHAUVIERRE	Kremlin-Bicêtre	Pathologie polymérisation Chargé de recherche
Personnalité scientifique	Arnaud CONSTANTIN	Toulouse	Immunologie Médecin
Personnalité scientifique	Patrick DEPREUX	Lille	Pharmacochimie - PU-PH
Personnalité scientifique	Catherine HILL	Villejuif	Biostatistique
Personnalité scientifique	Patrick LAHARRAGUE	Toulouse	Hématologie - MD-Ph D
Personnalité scientifique	Roger LEVERGE	Paris	Pharmacologie - PU-PH
Personnalité scientifique	Christophe NEMOS	Vandœuvre-les-Nancy	Biologie médicale - MCU - Médecin
Personnalité scientifique	Pierre PHILIP	Bordeaux	Neurologie - PH - Médecin

**La gouvernance**

Avec la création de la nouvelle Agence, la gouvernance est modifiée et offre une part plus importante aux professionnels de santé, aux associations de patients et au grand public. Par ailleurs, les industriels ne sont plus représentés au sein du Conseil d'Administration de l'Agence depuis le dernier trimestre 2011.

**Le bilan d'exécution du Contrat de performance 2007-2010**

Le Contrat de performance 2007-2010 a été le premier contrat signé avec l'État. Il formalisait les objectifs de l'Afssaps à l'horizon 2010 au travers de 6 orientations stratégiques, elles-mêmes composées de 13 objectifs et 25 indicateurs. Ce contrat a constitué un outil de référence destiné à améliorer le fonctionnement de l'Agence. Bien que le contrat de performance (COP) soit achevé, le suivi du contrat a fait l'objet de 3 revues de direction au cours de l'année 2011 et d'un bilan d'exécution des indicateurs, qui synthétise la contribution des équipes à l'amélioration des objectifs de performance. Il propose une analyse critique des résultats obtenus à travers un échange avec les tutelles de l'Agence (direction générale de la Santé et direction du Budget) dans le cadre d'un comité de suivi. Le rapport finalisé a été présenté au Conseil d'administration de l'Afssaps.

Depuis sa signature en novembre 2007, des améliorations sensibles ont été notées sur le pilotage de l'Agence qui s'appuie sur le développement du système de management de la qualité, le renforcement du contrôle interne et la mise en place du dispositif interne de déconcentration budgétaire. Des progrès ont aussi été accomplis dans les domaines de la transparence et dans certains secteurs de la gestion des risques. Cependant, si les délais moyens d'instruction des rapports d'inspection ou des dossiers d'essais cliniques se sont améliorés, l'Agence doit encore progresser dans la maîtrise des délais de traitement des dossiers d'AMM, dont le nombre augmente chaque année.

L'année 2011 constitue une année de transition qui conduira à préparer les fondements du nouveau contrat d'objectifs et de performance 2013-2016, qui devra prendre en considération les nouveaux objectifs et missions confiées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

## SOMMAIRE

- **Budget 2011**
- **La gestion administrative et financière**
- **La gestion des ressources humaines**
- **Le pilotage des systèmes d'information**

## Faits marquants de fonctionnement

En 2011, la fonction de secrétaire général a été modifiée en créant une direction générale adjointe en charge des ressources pour réaffirmer la place des fonctions supports et leur rôle de service, en renforcement des procédures de gestion interne.

Les échanges avec le contrôleur financier ont conduit à revoir sensiblement le protocole de travail et à alléger les processus de validation et de visa. Ceci a été rendu possible par un renforcement du dispositif de contrôle interne et le développement d'un nouvel outil comptable partagé. Un nouveau contrôleur d'Etat a été nommé en 2011 et le programme de travail engagé permettra de progresser en ce sens.

En matière de contrôle interne comptable et financier, le rapport de la mission IGAS-IGF, menée à partir de novembre 2010, a été rendu en février 2011. Une réunion plénière de restitution a eu lieu en juillet 2011 et donné lieu à un certain nombre de recommandations. Les services de l'Afssaps se sont engagés de façon plus structurée dans le développement du contrôle interne comptable donnant lieu à la construction d'outils totalement ou partiellement finalisés (procédures, cartographie des risques, plans d'actions, ...). Les centres d'attention pour 2011 ont été la réduction du nombre de rejets de mandats ainsi que la diminution globale du délai de paiement auprès des fournisseurs. Les actions dans ce domaine se poursuivront sur l'année 2012. Leur caractère nécessairement transversal implique principalement la direction de l'administration et des finances, la direction des ressources humaines, la direction des systèmes d'information et l'agence comptable.

### Budget 2011

Pour 2011, le budget primitif de l'Afssaps de 130,4 M€ (fonctionnement et investissement) a été exécuté à hauteur de 120 M€. Le niveau du fonds de roulement s'élève à 28,5 M€ en 2011 contre 36,7 M€ en 2010.

### Les recettes

Les recettes 2011 sont constituées à 91,3% par des taxes et redevances. Les principales taxes et redevances sont:

- les autorisations de mises sur le marché;
- les taxes annuelles sur les médicaments, les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*;
- les taxes sur la publicité;
- la délivrance de certificats de libération de lots de médicaments immunologiques, de médicaments dérivés du sang, plasmas et substances.

Les autres recettes sont principalement constituées des ressources provenant de l'agence européenne du médicament (EMA) (procédure de mise sur le marché, inspections et traduction : pour 5 M€) et des prestations réalisées pour l'OMS.

**Faits marquants de fonctionnement****Les dépenses**

**Les dépenses de personnel** (73,6 M€) découlent de la structure d'emploi de l'Agence. Pour 2011, le plafond d'emploi a été de 978 ETP (équivalent temps plein), contre 991 en 2010. Le pilotage des emplois, réalisé jusqu'en 2011 en ETPT (équivalent temps plein travaillé), conduit depuis les trois dernières années à une quasi saturation du plafond autorisé. Le différentiel observé est de nature frictionnelle, lié à des écarts ponctuels entre vacances et recrutements. L'enveloppe de personnel contient:

- la masse salariale (dont impôts sur rémunération): 72,6 M€;
- les dépenses d'action sociale: 1 M€.

**Les dépenses de fonctionnement** se sont élevées à 33,2 M€. Les dépenses de fonctionnement qui représentent une part importante des dépenses sont:

- les actions de communication en direction des professionnels et du grand public;
- le financement d'études pour la sécurité sanitaire;
- la maintenance des équipements de laboratoire et l'achat des produits de laboratoire;
- la maintenance des systèmes d'information;
- la formation des agents;
- les subventions, qui se sont élevées à 6 M€, sont de 2 types:
  - les subventions versées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) (31 centres) et aux Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) (13 centres),
  - les autres subventions versées dans le cadre de recherche et études au bénéfice de la sécurité du patient.

Dans le budget 2012, les subventions seront spécifiquement identifiées dans une enveloppe de crédits d'intervention.

**Les dépenses d'investissement** ont sensiblement diminué en 2011, notamment pour les travaux immobiliers, compte tenu du projet de nouvelle organisation interne qui a des conséquences sur la politique immobilière de l'Agence et le développement des applications informatiques. Des actions de rationalisation du parc automobile ont été entreprises en 2011, et aucun véhicule n'a été acheté. A l'inverse, le plan d'équipement des laboratoires a été plus important que prévu. Son renforcement programmé sur 2013 l'a été dès 2011.

### Faits marquants de fonctionnement

#### Compte de résultat prévisionnel agrégé

Charges	CF 2010	BP 2011	CF 2011	CF / BP 2011
Personnel	72 896 671	74 316 791	73 557 079	99,0 %
Fonctionnement autre que les charges de personnel	41 297 841	42 670 183	39 159 295	91,8 %
Intervention <i>(pour information - équivalent intervention)</i>	55 596 85	50 316 32	59 697 33	
<b>TOTAL DES CHARGES (1)</b>	<b>114 194 512</b>	<b>116 986 974</b>	<b>112 716 374</b>	<b>96,3 %</b>
Résultat prévisionnel: bénéfice (3) = (2) - (1)	35 137 36	0	0	
<b>TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat prévisionnel (1) + (3) = (2) + (4)</b>	<b>117 708 248</b>	<b>116 986 974</b>	<b>112 716 374</b>	<b>96,3 %</b>

#### Tableau de financement prévisionnel agrégé

Emplois	CF 2010	BP 2011	CF 2011	CF / BP 2011
Insuffisance d'autofinancement	0	50 397 63	122 256 7	24,3 %
Investissements	11 130 971	13 420 112	6 933 161	51,7 %
<b>TOTAL DES EMPLOIS (5)</b>	<b>11 130 971</b>	<b>18 459 875</b>	<b>8 155 728</b>	<b>44,2 %</b>
APPORT au FONDS DE ROULEMENT (7) = (6)-(5)	0	0	0	

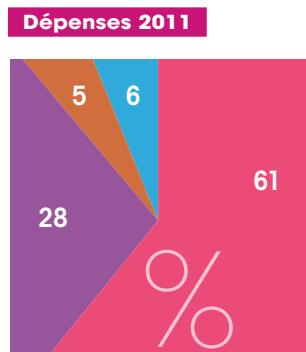
\* CF: compte financier  
BP: budget prévisionnel

**Faits marquants de fonctionnement**

<b>Produits</b>	<b>CF 2010</b>	<b>BP 2011</b>	<b>CF 2011</b>	<b>CF / BP 2011</b>
Subventions de l'État	9 787 628	0	0	-
Ressources fiscales				
Autres subventions	18 241 9	150 000	169 869	113,2%
Autres ressources	107 738 201	103 354 835	103 931 074	100,6%
<i>Taxes et redevances</i>	95 665 766	94 843 235	95 055 913	100,2%
<i>EMA</i>	8 214 176	7 100 000	5 054 713	71,2%
<i>dont autres ressources</i>	3 858 259	1 411 600	3 820 448	270,6%
<b>TOTAL DES PRODUITS (2)</b>	<b>117 708 248</b>	<b>103 504 835</b>	<b>104 100 943</b>	<b>100,6%</b>
Résultat prévisionnel: perte (4) = (1) - (2)	0	13 482 139	8 615 431	
<b>TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat prévisionnel (1) + (3) = (2) + (4)</b>	<b>117 708 248</b>	<b>116 986 974</b>	<b>112 716 374</b>	<b>96,3%</b>

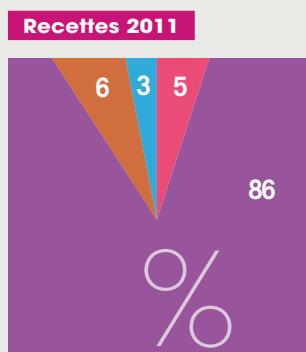
<b>Ressources</b>	<b>CF 2010</b>	<b>BP 2011</b>	<b>CF 2011</b>	<b>CF / BP 2011</b>
Capacité d'autofinancement	99 754 95	0	0	-
Subventions d'investissements de l'État				
Autres subventions d'investissements et dotations				
Autres ressources	14 854	4 500	1 342	29,8%
<b>TOTAL DES RESSOURCES (6)</b>	<b>99 903 49</b>	<b>4 500</b>	<b>1 342</b>	<b>29,8%</b>
PRELEVEMENT sur FONDS DE ROULEMENT (8) = (6)-(5)	114 062 2	18 455 375	8 154 386	44,2%

### Faits marquants de fonctionnement



- Personnel
- Fonctionnement autre que les charges de personnel
- Intervention
- Investissements

Une précision relative aux dépenses d'intervention de l'Agence a été introduite dans le tableau présentant le compte de résultat afin de mieux appréhender le volume des dépenses de fonctionnement (hors subventions, mais dotation aux amortissements et provisions incluses 8,8 M€ pour 2011). Le montant des dépenses de fonctionnement de l'Agence au sens strict n'est donc que de 24,4 M€ sur 2011.



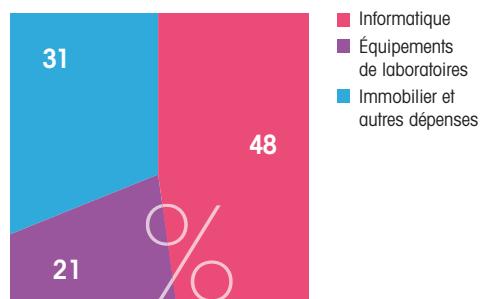
- Redevances
- Taxes
- Autres recettes
- Produits financiers exceptionnels

<b>Recettes 2011 (en K€)</b>	
Produits financiers, exceptionnels	2904
Redevances	4911
Subventions	170
Taxes	90 145
Autres recettes	5971
<b>TOTAL</b>	<b>104 101</b>

#### Taxes et redevances 2011 (en K€)

	<b>Taxes</b>	<b>90 145</b>
Contrôle qualité des analyses biomédicales	1998	
Demandes de certificats matières premières	85	
Droit progressif sur demandes d'autorisation de mise sur le marché	40 610	
Enregistrement Médicaments à base de plantes	233	
Enregistrement Produits homéopathiques	80	
Redevance visas de publicité	5 405	
Taxe annuelle dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	17 621	
Taxe annuelle médicaments	23 927	
Taxe sur les demandes d'autorisation d'importation parallèle	185	
	<b>Redevances</b>	<b>4 911</b>
Contrôle en vue de libération de lots	4 380	
Libération de lots immunologiques	526	
Substances référence de la pharmacopée	5	

#### Dépenses d'investissement 2011



- Informatique
- Équipements de laboratoires
- Immobilier et autres dépenses

Le plan pluriannuel d'investissement (PPI) détaille l'ensemble des projets d'investissement en cours et à venir sur 3 ans. Il est mis à jour annuellement et suivi régulièrement. Les investissements sont répartis en 3 catégories :

- l'informatique : 48 % ;
- les équipements de laboratoire : 21 % ;
- l'immobilier et les autres dépenses : 31 %.

**Faits marquants de fonctionnement**

## La gestion administrative et financière

Le suivi de l'exécution du budget est une des premières missions de la direction de l'administration et des finances (DAF). Dans ce cadre, il s'agit notamment de s'assurer du suivi de l'exécution du budget via des dialogues de gestion réguliers et formalisés avec les directions. Ce cycle d'échanges concourt à l'animation de la déconcentration des crédits, mise en œuvre au sein de l'Afssaps depuis plusieurs années. Le partage de l'information est un axe essentiel du travail de la DAF. A ce titre, la création et le développement d'un infocentre permet à tout moment de disposer d'une information commune et détaillée sur la consommation des crédits et la performance de l'Agence.

Le respect des procédures et notamment des principes de la commande publique fixe le cadre de travail de l'Agence. A ce titre, 153 marchés ont été notifiés en 2011 (fournitures, équipement, prestations intellectuelles, prestations de services, travaux,...) avec un travail en amont de cartographie des achats et d'amélioration de la définition du besoin.

La qualité de la gestion comptable des engagements est un souci constant et c'est un élément déterminant de la qualité comptable au sens large. Un travail quotidien est mené à ce niveau avec l'objectif permanent de réduire les délais de paiement quel que soit le type de dépenses. Pour 2011, l'attention a été portée sur la réduction du nombre de rejets de mandats ainsi que la diminution globale du délai de paiement auprès des fournisseurs dans le cadre du contrôle interne comptable.

L'Afssaps subventionne des projets, des études et des structures, dont le suivi administratif et financier revient à la DAF tout au long de l'année. Le pilotage de l'archivage est une des missions de la DAF. En 2011, l'Agence s'est engagée dans la réalisation d'un référentiel l'archivage destiné à gérer les documents durant leur cycle de vie qui sera un outil indispensable à la réorganisation.

En matière de politique de sécurité, il est important de signaler que l'Agence a été identifiée courant 2011 comme un établissement à régime restrictif<sup>1</sup>, ce qui nécessitera de définir des procédures adéquates en 2012 en concertation avec l'ensemble des directions de l'Agence.

La DAF est également prestataire de service pour l'ensemble des directions. A ce titre, elle pilote la logistique générale de l'Agence. En 2011, la rénovation de locaux s'est poursuivie avec la création de nouvelles salles de réunion, le démarrage de travaux importants sur les réseaux électriques pour secourir les installations sensibles. Le travail sur le schéma pluriannuel de stratégie immobilière en relation avec France Domaine a été également poursuivi et sera validé en 2012 avec la prise en compte des modalités logistiques de la nouvelle organisation interne de l'Agence.

(1) En application de la loi visant à protéger le patrimoine scientifique et technique national, l'Afssaps doit définir des 'zones restrictives' à l'intérieur desquelles seront stockés des documents relevant de sa protection.

## Faits marquants de fonctionnement

### La gestion des ressources humaines

La gestion des ressources humaines de l'Agence est caractérisée par trois enjeux principaux:

- valoriser des métiers et développer les compétences;
- assurer le pilotage efficient de l'allocation des ressources dans un cadre budgétaire resserré pour 2011 ;
- assurer la gestion des carrières individuelles dans un contexte de grande hétérogénéité des statuts des personnels liés à l'histoire de l'Agence depuis sa création en 1993.

En 2011, outre les activités de gestion du personnel, l'action de la direction des ressources humaines (DRH) a principalement consisté à:

- accompagner la crise et le changement. Compte tenu de ses missions et de son rôle, la DRH a été tout naturellement un levier d'accompagnement de la crise et du chantier de réorganisation et de modernisation auprès du personnel de l'Agence. Plusieurs chantiers ont été mis en place ou anticipés pour répondre aux préoccupations des agents sur le devenir de l'établissement, notamment une 'hotline' en juillet 2011. Une centaine d'agents a constitué un dossier de mobilité et 42 agents ont été reçus dans le cadre d'entretiens personnalisés;
- coordonner la rédaction du Livre blanc mis en place à l'initiative du personnel en réponse aux réflexions menées pour renforcer la sécurité des produits de santé et se positionner en tant qu'acteur du changement. Une consultation a été lancée de janvier à avril 2011. 213 contributions individuelles et collectives ont été analysées et restituées sous forme de synthèse au ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Le livre blanc met en avant des axes de progrès pour le fonctionnement interne et des pistes d'amélioration pour renforcer l'efficacité des actions au service de la sécurité des produits de santé. Il met en évidence un certain nombre de propositions pour améliorer la performance de l'institution et identifier des dysfonctionnements internes qui appellent des actions correctives;
- la participation au groupe de travail chargé d'accompagner la réorganisation auprès du personnel. Treize réunions d'information, dont 5 consacrées au processus RH de positionnement, ont été organisées en lien avec la communication interne pour expliquer les enjeux de la nouvelle organisation, ses principes de fonctionnement, le processus RH associé et les mesures de la loi de renforcement de la sécurité sanitaire. Ces réunions ont été complétées par une politique de communication interne active quasi hebdomadaire pour tenir le personnel informé au plus près des avancées du chantier;
- l'élaboration d'un dispositif de positionnement des agents dans la future organisation, comprenant notamment un questionnaire de positionnement, une fiche questions-réponses et une note de service. La 'hotline' ouverte en juillet 2011 a été réorientée pour accompagner les agents dans leur démarche de positionnement dans la future organisation. Fin janvier 2012, 177 appels ont été pris en charge par les équipes de la DRH;
- la préparation du processus de recrutement des futurs directeurs et managers de l'ANSM, avec l'aide de cabinets de recrutement, qui sera effectif en 2012;
- promouvoir le dialogue et installer les nouvelles instances. La conduite du chantier de réorganisation a nécessité un dialogue continu avec les organisations syndicales. Entre octobre et décembre 2011, 6 réunions ont été organisées endehors des instances pour présenter les enjeux et exposer les outils.

## Faits marquants de fonctionnement

Par ailleurs, l'année 2011 a été marquée par la réforme des instances de concertation au sein de la Fonction publique. Des élections ont été organisées le 20 octobre 2011 pour le renouvellement du mandat des représentants du personnel au sein des commissions administratives paritaires compétentes à l'égard des personnels scientifiques et techniques de laboratoire.

Fin 2011, de nouvelles instances de concertation ont été mises en place : un comité technique d'établissement (CTE) qui remplace l'ancien Comité technique paritaire et un comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) qui remplace le Comité hygiène et sécurité. Ces instances renforcent le rôle des partenaires sociaux puisqu'ils sont désormais seuls à prendre part au vote.

### Tableau d'exécution des emplois

	ETPT			ETP au 31 décembre 2011	
	Autorisé	Réel	%		
Plafond	978,6	971,9	99,3 %	978	972,25
Hors plafond	16	13,2		16	13,7
Total	994,6	985,1		994	985,95

### CHIFFRES CLÉS DE LA FORMATION

3 132  
jours de formation

+11 % par rapport  
à 2010

1 780  
Nombre total  
d'agents

### Effectifs physiques

Effectifs physiques	2011	ETPT 2011
Effectif permanent	960	905,16
Effectif non permanent	74	66,75
Effectif total	1034	971,91

33 %  
Part des formations  
à caractère  
scientifique et  
technique

1,76 jour  
Nombre moyen  
de jours de formation  
par agent

### Répartition du personnel permanent (personnes physiques)

par statut au 31 décembre 2011

Statut	2011	En % 2011
Personnels contractuels*	821	85,5 %
Personnels fonctionnaires de laboratoire	120	12,5 %
Pharmacien inspecteur de santé publique	19	2 %
Total	960	100 %

\* Inclut les fonctionnaires détachés et les personnels mis à disposition sortant de l'Agence

### Faits marquants de fonctionnement

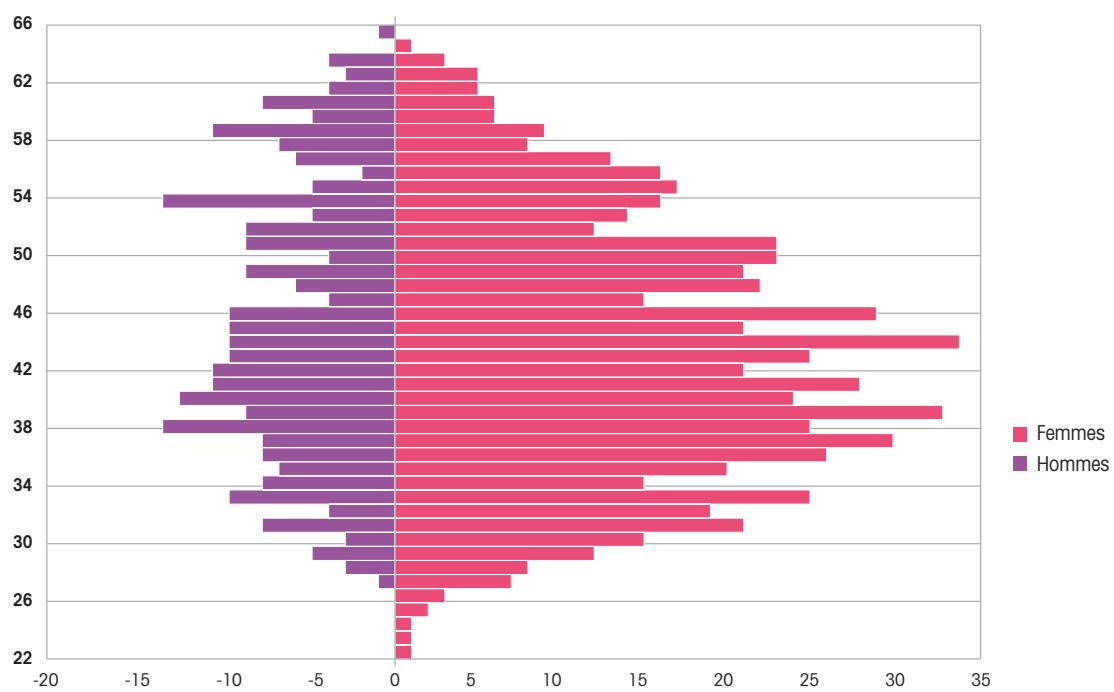
#### Répartition des personnels contractuels par catégorie d'emploi

Catégorie d'emploi	2011	En % 2011
Catégorie d'emploi niveau 1	497	60,5 %
Catégorie d'emploi niveau 2	70	8,5 %
Catégorie d'emploi niveau 3	206	25,1 %
Catégorie d'emploi niveau 4	48	5,8 %
Total	821	100 %

#### Répartition des personnels fonctionnaires par catégorie d'emploi

Corps	2011	En % 2011
Personnels scientifiques de laboratoire	56	46,7 %
Personnels techniques de laboratoire	43	35,8 %
Adjoints techniques de laboratoire	21	17,5 %
Total	120	100 %

#### Pyramide des âges des personnels permanents



**Faits marquants de fonctionnement****Temps partiel**

Temps de travail	2011
Agents à temps partiel*	217
dont femmes	95 %
dont hommes	5 %

\*Soit 21,6 % du personnel permanent

**Âge moyen**

	2011
Âge moyen	43 ans
Permanent	43,7 ans
Non permanent	33,7 ans

**Répartition par sexe**

Effectif permanent		%
Permanent	Femmes	681
	Hommes	279
Total permanent		960
		100 %

**Le pilotage des systèmes d'information**

L'Afssaps a poursuivi la mise en œuvre du plan de développement des systèmes d'information 2008-2012 (PDSI). Ce plan répond aux obligations stratégiques de l'Agence définies dans son 2<sup>ème</sup> Projet d'établissement et définit l'architecture et le socle technologique qui permettront d'accompagner le développement pérenne du système d'information. Il intègre 53 projets qui sont assortis d'un calendrier opérationnel, d'un budget et de ressources associées.

En 2011, la direction des systèmes d'information (DSI) a poursuivi l'élaboration ou l'enrichissement des référentiels et applications inscrits dans ce PDSI :

- GROG pour la gestion du répertoire des génériques qui intègre dorénavant les spécialités substituables (application du décret n° 2011-149 du 3 février 2011).
- les référentiels CODEX (médicaments), RESUS (substances) et MOCATOR (documents de l'AMM). L'interopérabilité entre ces référentiels permet aujourd'hui une navigation simplifiée entre eux sur l'intranet de l'Agence.
- la modification des chaines de traitement des données de référence des médicaments homéopathiques pour permettre leur intégration dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques (disponible sur le site Internet de l'Agence) en janvier 2012.

### Faits marquants de fonctionnement

La direction est également intervenue en appui des activités opérationnelles :

- pour le suivi des dossiers de contrôle de la publicité des produits de santé. L'application Publicare a été mise en production. Elle facilite la gestion opérationnelle du suivi des dossiers en proposant des indicateurs et des tableaux de bord, génère automatiquement les courriers et alimente la base documentaire de l'Agence. Elle est interfacée avec les référentiels du système d'information ;
- pour la gestion et le suivi des autorisations de mise sur le marché (AMM). Le projet Athéna s'est poursuivi mais les paliers de mise en production ont été décalés dans le temps pour permettre la réalisation de tests sur une plus longue période ;
- pour la gestion des signalements de matériovigilance et de réactovigilance. Le projet Dimedia s'est également poursuivi mais la mise en production a été reportée pour des raisons similaires au projet Athéna ;
- pour le contrôle en laboratoire. Le LIMS a été mis en production pour les laboratoires de l'Afssaps qui sont installés sur 3 sites (Saint-Denis – Lyon – Montpellier-Vendargues). Ce projet permet de centraliser dans un seul outil informatique la gestion des échantillons et la production des certificats et des rapports d'analyses. Il optimise la réalisation des contrôles notamment au niveau de la libération de lots de vaccins grâce à une fonction de filiation très élaborée. Les gains de temps qui en résultent sont conséquents et la fiabilité des données s'en trouve améliorée. Cette application est interfacée avec les référentiels Codex et Resus) du système d'information.

La direction des systèmes d'information a poursuivi la consolidation de l'infrastructure informatique afin de fiabiliser davantage les systèmes en production, en accentuant sa politique de virtualisation (qui permet une installation plus rapide des nouveaux serveurs nécessaires aux mises en production), et en renforçant sa baie de stockage et ses dispositifs de sauvegarde. Un tiers du parc des postes de travail (400 unités) a été renouvelé, de nouvelles imprimantes réseaux ont été installées dans l'objectif de réduire le nombre d'imprimantes individuelles et de contribuer ainsi à la politique de développement durable.

L'Afssaps a adopté une charte informatique, élaborée en concertation avec les organisations syndicales et annexée au Règlement intérieur. Cette charte a été accompagnée d'une campagne de communication auprès du personnel à travers l'élaboration d'une notice d'utilisation des ressources informatiques et de réunions d'information.

L'Agence engagera en 2012 la préparation de son schéma directeur informatique 2013-2016, à partir d'un état des lieux approfondi et des attentes exprimées, en cohérence avec le projet de nouvelle organisation interne.

## L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique

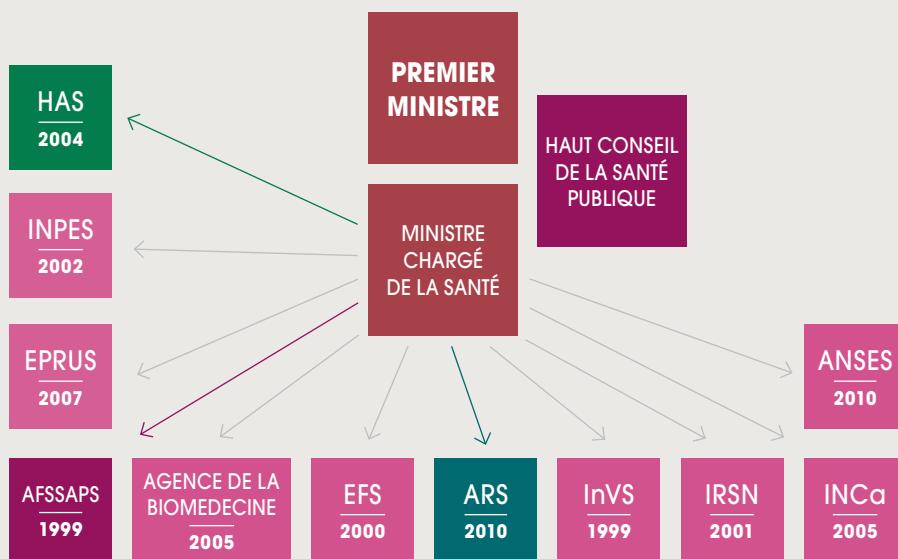
L'Afssaps participe aux grands chantiers nationaux de santé publique et à l'évolution de la réglementation en coordination renforcée avec l'ensemble des acteurs institutionnels du domaine de la santé. En ce sens, elle développe des partenariats pour la réalisation de missions en partage avec d'autres institutions.

### L'Afssaps et ses partenaires

Pour mener à bien cette action, elle agit sous tutelle de la Direction générale de la Santé (DGS) et interagit avec les autres agences, organismes et opérateurs du champ sanitaire, l'Institut de veille sanitaire (InVS), la Haute autorité de santé (HAS), l'Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES), l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), l'Institut national du cancer (INCa), mais aussi l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS), l'Agence de la biomédecine (ABM) et l'Etablissement Français du sang (EFS). L'Afssaps est également membre du comité d'animation du système d'agences piloté par la DGS et participe aux travaux du Haut Conseil de santé publique (HCSP).

L'Agence mène également des actions conjointes avec d'autres organismes nationaux comme les Agences régionales de santé (ARS), la Caisse nationale d'Assurance maladie, la Direction générale de concurrence, la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), les services de Police, des Douanes ou de la Justice, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS)... Au niveau international, des collaborations se font notamment avec l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

### L'Afssaps au sein du système de santé publique



## SOMMAIRE

- L'Afssaps et ses partenaires
- L'accompagnement des plans et actions de santé publique
- Le soutien à l'innovation

### L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique

## EXEMPLES DE COLLABORATIONS:

L'Afssaps est un des partenaires institutionnels du Haut Conseil de la santé publique. Elle est membre de droit de la Commission spécialisée Sécurité des patients et de la Commission spécialisée Maladies transmissibles, et participe également aux travaux des comités rattachés à cette dernière commission: le comité technique des vaccinations et le comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation. Cette participation de l'Agence, au titre des produits de santé, aux travaux menés par le HCSP est un des éléments structurants de son activité en matière de santé publique.

En 2011, l'Afssaps a sollicité la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) pour conduire conjointement une étude sur le lien entre l'insuline glargin et le risque de cancer à partir de la base de données de l'Assurance maladie. Les équipes de la CNAM et de l'Afssaps ont travaillé en étroite collaboration à l'élaboration du protocole de cette étude puis à l'interprétation des résultats. L'étude a permis de conclure à l'absence d'augmentation du risque de cancer, quelle que soit sa localisation, chez les patients présentant un diabète de type 2 traités par l'insuline glargin en comparaison aux autres patients diabétiques traités par une insuline humaine intermédiaire ou l'insuline détémir. Cette étude non seulement a permis d'apporter de nouveaux éléments sur la sécurité d'emploi de l'insuline glargin mais aussi a confirmé l'intérêt d'utiliser les données de l'Assurance Maladie pour répondre à une problématique de sécurité dans un délai raisonnable.

Elle a la possibilité de solliciter une inspection par les services de l'État (ARS, DGCCRF en particulier) selon des modalités de coopération, programmées ou ponctuelles.

L'Afssaps opère une surveillance du marché au plus près des patients, en collaborant notamment avec les services de Police, des Douanes

ou de la Justice pour la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.

L'Agence et l'INERIS dirigent conjointement Francopa, plateforme française pour le développement des méthodes alternatives en expérimentation animale. Située dans les locaux, cette plateforme s'inscrit dans une démarche de renforcement de la France dans les travaux européens de recherche, développement et d'utilisation réglementaire des méthodes alternatives en expérimentation animale.

Dans le cadre de ses missions de surveillance des produits sanguins labiles (hémovigilance), l'Afssaps a mis en évidence des manifestations allergiques rares survenant lors de la transfusion du plasma frais congelé viro-atténue par traitement au bleu de méthylène. Parallèlement, le contrôle continu de la qualité des produits sanguins labiles, réalisé conjointement par l'Afssaps et l'Etablissement français du sang (EFS), a permis d'identifier une plus grande variabilité de la concentration en fibrinogène dans le plasma BM que dans les autres plasmas thérapeutiques.

En matière de biovigilance, l'Afssaps travaille en relation avec l'Agence de biomédecine avec laquelle une convention de partenariat est en cours d'élaboration.

Elle prépare également un projet de convention avec l'Inca.

Au niveau européen, le plan de charge de l'activité de contrôle en laboratoire répond à des programmes de libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, de surveillance de marché des médicaments en procédure centralisée et de reconnaissance mutuelle ou des programmes d'études collaboratives pilotés par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM) pour l'établissement de substances de référence.

## Conventions

En 2011, l'Agence a été partie prenante dans 11 conventions. Parmi celles-ci, une convention tripartite conclue avec l'EPRUS et la DGS pour assurer le suivi de la qualité de certains médicaments entrant dans les stocks stratégiques de l'État. Chaque année, une campagne de contrôle de ces produits est mise en œuvre par l'Agence, dont les résultats sont transmis à la DGS, propriétaire des stocks, et à l'EPRUS, établissement pharmaceutique assurant la gestion de ces stocks pour le compte de l'État. Les décisions concernant l'inclusion de produits dans ce processus sont prises par la DGS après avis de l'Afssaps. Concrètement, la DGCCRF et l'EPRUS interviennent pour établir le plan de charge de l'activité de contrôle en laboratoire de l'Agence.

Une autre convention emblématique a été celle signée avec le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens le 3 novembre 2011 pour la diffusion des alertes sanitaires portant sur des retraits et des rappels de lots de médicaments. L'objectif est d'améliorer la procédure effective de retrait du marché des médicaments lorsqu'ils sont retirés totalement à la suite d'une suspension d'AMM (retrait de lots) ou partiellement à la suite d'un défaut de qualité (rappels de lots). La convention pose un nouveau cadre qui vise à rendre la procédure plus rapide, plus sûre et plus efficace. En effet, depuis novembre 2011, l'Agence utilise un nouveau mode de diffusion des alertes par l'intermédiaire du dossier pharmaceutique qui permettra à tous les pharmaciens de prendre connaissance de l'information en temps réel par un message qui s'affichera directement sur tous les écrans d'ordinateurs de la pharmacie. La pharmacie validera la prise en compte du message. Le dispositif fonctionne 24h/24 et 7 jours sur 7.

**L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique****Conventions signées ou renouvelées en 2011**

Organisme	Signature	Objet
Centre hospitalo universitaire de Nantes et association Généthon	6 octobre 2011	Réalisation d'une recherche visant à développer et valider les techniques de contrôle (détermination du titre infectieux et détection de la présence d'éventuels virus réplicatifs) applicables aux vecteurs viraux de thérapie génique dérivés des virus adéno-associés de sérotype 8 (AAV8)
Caisse nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)	21 avril 2011 renouvellement	Convention Avenant n°2: Détermine les conditions dans lesquelles la CNAMTS transmet à l'Afssaps les données relatives au remboursement d'antibiotiques en ville et les données relatives au remboursement d'antifongiques en ville qui font également l'objet d'un suivi européen, ainsi que les conditions d'utilisation de ces données par l'Afssaps. Ceci permet à l'Afssaps de calculer la consommation d'antibiotiques et d'antifongiques commune aux pays européens et de communiquer des données à l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption)
Conseil national de l'ordre des pharmaciens	3 novembre 2011	Convention cadre : Définir les conditions générales d'un système d'alerte pour les retraits et rappels du marché des médicaments à usage humain
Conseil National de l'ordre des pharmaciens	3 novembre 2011	Organiser un nouveau système d'alerte sécurisée dénommé dossier pharmaceutique et le rappel de lots
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)	12 janvier 2011	Accord cadre : Participation à des études interlaboratoires dénommées "études collaboratives" afin d'assurer le plus haut degré d'objectivité dans l'établissement d'étalons de référence ou de méthodes normalisées de la Pharmacopée européenne.
Etablissement Français du Sang (EFS)	22 mars 2011	Fixer les modalités de cession des produits issus du sang humain et de ses composants destinés à un usage non thérapeutique et issus de donneurs sains bénévoles
Etablissement de Préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS)	13 juillet 2011	Mise en œuvre d'un programme de contrôle de la qualité et de la stabilité de produits des stocks stratégiques santé
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)	28 juin 2011	Convention de subvention : Définir le montant et les modalités de versement de la subvention de l'Afssaps au profit de l'INSERM en vue de la réalisation, à la demande et au profit du Comité de suivi des personnes exposées au BENFLUOREX, d'une étude de suivi du potentiel évolutif des fuites valvulaires aortiques et mitrales de grade supérieur ou égal à 1 chez environ 1000 patients exposés au Benfluorex entre 2006 et 2009.
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA, Agence du Royaume-Uni)	14 janvier 2011	Fixer les conditions de collaboration entre la MHRA et l'AFSSAPS en matière de préparation et de distribution des substances de référence nécessaires pour le contrôle de certaines formules de préparations hospitalières publiées dans le formulaire National de la Pharmacopée française
Mission Interministérielle de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT)	11 juillet 2011	Convention : Avenant n°1 : Convention pluriannuelle de soutien à la recherche – évaluation sur les drogues et les toxicomanies. Programme de recherche 2010-2011
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	5 mai 2011 renouvellement	renouvellement - Convention basée sur l'accord cadre : Contribuer à la protection de la santé publique par la réalisation des missions d'évaluation, contrôle, inspection et vigilance pour l'ensemble des produits de santé (échange de données) - Accord de confidentialité dans le domaine des produits de diagnostic (échange de données)

## L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique

### POURSUITE DES TRAVAUX EN MATIÈRE DE COORDINATION DES VIGILANCES

Depuis 1999, l'Afssaps a instauré une coordination des vigilances qui s'est peu à peu ouverte à des institutions externes, avec l'objectif de développer et de renforcer la communication entre les réseaux nationaux de vigilances. Elle est constituée d'un comité qui se réunit une fois par mois à l'Afssaps et est composé de tous les responsables des vigilances de l'Afssaps ainsi que de partenaires comme la Direction Générale de la Santé (DGS), l'Institut national de veille sanitaire (InVS), l'ANSES, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence de la biomédecine (ABM). La collaboration repose sur deux axes de travail : le partage d'informations concernant des cas marquants de vigilances et le développement d'outils méthodologiques et de documents cadres communs aux vigilances.

En 2011, les principaux dossiers ont été les suivants :

- l'actualisation du glossaire des vigilances ; ce document s'adresse en priorité aux professionnels de santé et a pour objectif de constituer un outil pratique permettant d'améliorer le recueil d'information ;
- l'ouverture sur le site Internet de l'Afssaps d'une rubrique entière réservée à la déclaration des effets indésirables et des incidents liés à l'utilisation des produits de santé ; cette rubrique précise, vigilance par vigilance, ce qui doit être déclaré et selon quelles modalités en distinguant les professionnels de santé, les industriels et les patients qui ont la possibilité de déclarer les effets indésirables des produits de santé depuis 2011 ;
- la participation à la mise en place des nouveaux systèmes de surveillance des événements indésirables liés aux soins. L'Agence doit trouver une articulation entre ces nouveaux systèmes de surveillance liés aux soins et les vigilances qu'elle anime sur les produits de santé. Dans ce cadre, elle a participé aux travaux de la DGOS (Direction générale de l'offre de soins) pour la rédaction de la circulaire du 18 novembre 2011 relative à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé ;
- la publication du bulletin des vigilances qui assure un retour d'information aux professionnels de santé sur les décisions prises par l'Agence en matière de surveillance des produits de santé, comme chaque année depuis l'an 2000.

### POURSUITE DES TRAVAUX EN MATIÈRE DE LUTTE CONTRE LA CONTREFAÇON

L'Afssaps s'implique sur le terrain et dans les instances internationales pour contribuer à l'identification des trafics et autres phénomènes conduisant à détourner les produits de santé de leur destination (contrefaçon et falsification, vente sur internet ou en dehors des circuits légaux). Elle mène des investigations et gère avec les autorités policières et judiciaires les suites des ces infractions.

Au niveau national, l'Agence participe depuis 2009 aux côtés de l'Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (OCLAESP) à l'opération PANGEA destinée à lutter contre les sites commercialisant de manière illicite des médicaments sur internet. Chaque année en novembre, elle dresse le bilan des actions menées dans ce cadre. Cette action a été reconduite en 2011. De plus, une procédure permettant l'achat sécurisé et discret de produits de santé vendus sur internet a été mise en place. 21 produits ont été achetés et analysés par les laboratoires de l'Afssaps. Des préservatifs ont également été achetés pour réaliser des contrôles réglementaires et des tests de résistance en laboratoire. Pour les produits présentant des risques sanitaires, les suites ont été engagées en liaison avec l'OCLAESP. L'Afssaps a de nombreuses fois communiqué sur les risques inhérents à la vente de médicaments par le biais d'internet.

L'Agence a également piloté un groupe de travail entre administrations qui a abouti à l'élaboration d'un guide pratique baptisé MEDIGUIDE (décembre 2011) destiné aux agents des administrations impliquées dans la lutte contre les activités concernant la falsification/contrefaçon des produits de santé.

Enfin, pour optimiser la gestion d'alertes sanitaires portant sur des produits «frontières» susceptibles de faire intervenir plusieurs institutions de santé, l'Afssaps a participé à la rédaction d'un logigramme d'aide à la décision. En effet, l'Agence est régulièrement sollicitée sur des alertes relatives à des produits «frontières» pouvant présenter des risques graves pour la santé humaine et faisant intervenir d'autres acteurs comme la DGCCRF, l'Anses, l'InVS et les douanes. Ces produits «frontières», le plus souvent vendus sur Internet, peuvent contenir

**L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique**

des substances illicites (amphétamines, anabolisants, vasodilatateurs...) ou toxiques (métaux lourds, substances corrosives...) et revendiquer des allégations thérapeutiques. Ils peuvent être qualifiés de médicaments par fonction ou par présentation, ou encore être assimilés à des compléments ou denrées alimentaires revendiquant des allégations mensongères. Sous l'égide de la DGS, une méthodologie interinstitutionnelle Afssaps/DGS/DGCCRF/Anses/InVS a donc été mise en place pour la gestion des alertes sur ces produits frontières.

Elle contribue également activement dans les groupes de travail mis en place par la Présidence de la République relatifs à la lutte contre la contrefaçon des produits de santé. Elle a notamment coordonné les travaux du groupe chargé de dresser un état des lieux des données statistiques les plus récentes qui concernent le trafic en matière de médicaments et de proposer des voies d'amélioration sur la gestion et le partage de ces données.

Parallèlement, l'Afssaps s'est fortement investie, sous le contrôle de la DGS, tant au niveau national après concertation avec les parties prenantes, qu'au niveau communautaire, sur les composantes techniques et réglementaires de la nouvelle directive relative à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale, adoptée par le parlement et le Conseil européens le 8 juin 2011. Cette directive renforce la réglementation actuelle en modifiant le code communautaire du médicament (directive 2001/83/CE) par l'intermédiaire de dispositions portant sur la vente de médicaments sur internet,

la supervision des opérateurs impliqués dans la négociation et la distribution en gros de médicaments, la qualité et la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des matières premières vis-à-vis des standards de bonnes pratiques. Cet acte législatif communautaire introduit de nombreuses évolutions qui touchent à la fois les obligations qui portent sur les acteurs privés et les modalités de contrôle par les autorités compétentes.

Dans le domaine du contrôle en laboratoire, la détection des produits falsifiés et des contrefaçons est une problématique importante partagée par plusieurs laboratoires officiels de contrôle au niveau européen (OMCL) dont l'Afssaps. L'implication importante des OMCL dans cette thématique s'inscrit dans une démarche globale de sécurité des patients et de la population vis-à-vis des médicaments et produits de santé, axe central de la Convention Médicrime du Conseil de l'Europe adoptée en décembre 2010. Au niveau de l'Afssaps, des méthodes de screening rapides ont été développées pour rechercher les substances actives pharmacologiques dans tout produit de santé : médicaments, préparations pharmaceutiques, compléments alimentaires à visée amalgrissante, produits pour le traitement de la dysfonction érectile ou à visée anabolisante... Ces méthodes ont permis de mettre en évidence des composés non attendus tels que la sibutramine, le sildénafil, le tadalafil ou analogues dans différents produits à des doses pharmacologiquement actives et dangereuses. Une liste de produits dangereux identifiés est régulièrement mise à jour sur le site Internet de l'Afssaps.

**L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique**

## L'accompagnement des plans et actions de santé publique

L'Afssaps accompagne la politique de santé publique en participant aux plans, programmes ou actions de santé publique. Lorsque sa contribution est requise, elle est représentée aux comités nationaux de suivi des plans (séances plénières ou restreintes aux institutions), où elle apporte son expertise en matière de produits de santé (médicaments chimiques, vaccins, tests de diagnostic...). Cela consiste non seulement à recueillir et analyser les informations existantes sur les produits concernés par la thématique du plan, mais aussi à donner un avis sur ces produits, et le cas échéant, sur les modalités de leur utilisation.

En mai 2011, la Direction générale de la Santé (DGS) a édité la troisième version du Livre des plans, qui répertorie les plans pilotés par le ministère de la santé. L'Afssaps y participe à hauteur de 27 plans sur 32. Sa contribution est de nature hétérogène. Soit son implication s'exprime dans la durée et se traduit par une présence aux comités de pilotage des plans, soit elle contribue de façon ponctuelle en apportant son expertise dans son champ de compétences.

A titre d'exemple, l'Agence s'est très fortement impliquée en 2011 dans la fin du 2<sup>ème</sup> plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques et dans le lancement du 3<sup>ème</sup> plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Elle a été sollicitée de manière continue pour le plan Alzheimer en menant par exemple une campagne d'inspection des essais cliniques pour des médicaments développés dans le traitement de cette maladie (11 sites promoteurs ou lieux de recherche inspectés). Elle a participé aux comités nationaux de suivi des plans de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 et VIH/IST 2010-2014. Elle a été également très active dans le plan national maladies rares 2011-2014 sous l'angle de l'accès précoce aux médicaments et de l'encadrement des utilisations hors AMM, ainsi que dans le plan national nutrition santé et le plan obésité, où elle a conduit une réflexion portant sur les risques liés à l'utilisation des produits de santé à des fins d'amaigrissement qui donnera lieu à un rapport en 2012. En parallèle, elle a préparé les éléments d'une campagne d'information destinée au public et aux professionnels de santé sur ces risques qui sera lancée en 2012.

D'autres thématiques ont fait l'objet d'un suivi permanent, comme la disponibilité des vaccins dans la lutte contre les infections invasives à méningocoque B dans certains départements français ou le contrôle de la qualité des stocks stratégiques détenus par l'EPRUS pour le compte de l'Etat.

**L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique****COLLABORATION AVEC L'AUTORITÉ DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE (ASN)****Un portail commun en matière de radiovigilance**

Afin de permettre aux professionnels de la radiothérapie de remplir simultanément leurs obligations de déclaration relative à la radioprotection et à la matériovigilance, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) et l'Afssaps ont ouvert un portail commun de déclaration des événements survenus en radiothérapie. Cet outil doit faciliter la déclaration des événements significatifs de radiothérapie et des signalements de matériovigilance par les professionnels de santé. Il est une des mesures phares du plan national d'actions pour la radiothérapie lancé par le Ministre de la Santé en 2007 en partenariat avec les professionnels de santé du secteur. L'outil permet en une seule saisie d'informer les acteurs du système - Afssaps, ASN et agences régionales de santé (ARS) – sur les incidents de matériovigilance survenus en radiothérapie ou curiethérapie. Le portail est accessible depuis l'adresse [www.vigie-radiotherapy.fr](http://www.vigie-radiotherapy.fr). Des liens sont également disponibles sur les sites internet de l'ASN et de l'Afssaps.

**Bilan des actions de l'Afssaps pour prévenir tout risque de contamination radioactive dans les produits de santé utilisés en France à la suite du séisme au Japon en mars 2011**

De manière plus ponctuelle, l'Afssaps est aussi amenée à se prononcer sur des thématiques de santé publique impliquant des produits de santé. Elle peut être sollicitée par le ministère chargé de la Santé, d'autres ministères ou le Haut Conseil de Santé Publique. Ainsi, dès mars 2011, elle s'est mobilisée pour évaluer les risques que pouvaient entraîner, pour la population française, l'utilisation ou l'administration de certains produits de santé en provenance du Japon et a proposé des mesures appropriées. Elle a analysé chaque réglementation pour préciser les seuils à ne pas dépasser et consulté les fédérations d'industriels (LEEM, GEMME, FEBEA, COSMED, SNITEM) pour estimer le risque lié à la présence de radioactivité, mis en place des mesures préventives (quarantaine, destruction) et évalué les risques de rupture d'approvisionnement.

Chaque industriel devait vérifier que les produits finis ou matières premières en provenance du Japon ne dépassent pas ces seuils, prendre les mesures adéquates et en informer l'Afssaps et l'Autorité de sûreté nucléaire, qui elles-mêmes devaient décider de la conduite à tenir, en fonction notamment de l'existence d'alternatives. En définitive, aucune mesure de retrait ou de quarantaine n'a été décidée.

## L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique

### Le soutien à l'innovation

Préserver l'équilibre entre sécurité sanitaire et accès aux soins, notamment innovants, est une préoccupation affichée de l'Afssaps depuis toujours. La mise en œuvre de cette action de santé et de service public, qui va au delà des missions propres de l'Afssaps, s'exerce par un exercice de veille scientifique permanente et la participation aux débats sur les enjeux des technologies innovantes.

Le soutien à l'innovation concerne tous les produits de santé et vise plusieurs objectifs:

- mieux anticiper les besoins et identifier les thérapeutiques où les produits innovants qui font défaut pour inciter à leur développement;
- servir l'intérêt de santé publique dans des domaines peu ou mal couverts ou sans solution thérapeutique;
- anticiper les risques nouveaux, dont l'innovation peut être porteuse, pour orienter les développements vers une caractérisation et une meilleure maîtrise ;

## ILLUSTRATIONS DE L'ACTION DE SANTÉ PUBLIQUE DE L'AFSSAPS

### Collaboration avec l'Institut national du Cancer (INCa) sur les référentiels de bon usage

Les référentiels de bon usage donnent accès, en dehors de l'AMM, à des molécules innovantes. Ce dispositif permet l'usage encadré de ces molécules (protocole thérapeutique temporaire), sans surcoût ni pour les patients ni pour les établissements hospitaliers. Il définit aussi une série de situations non acceptables qui contre-indiquent l'utilisation de ces molécules, et limite leur emploi à leur meilleure utilisation. En 2011, l'Afssaps en collaboration avec l'INCa, a actualisé les référentiels de bon usage concernant les pathologies suivantes:

- cancers en onco-hématologie;
- cancers gynécologiques;
- cancers digestifs;
- cancers thoraciques;
- tumeurs cérébrales malignes de l'adulte;
- cancers épidermoïdes de la tête et du cou;
- cancers urologiques et génitaux de l'homme.

### Collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la prise en charge des médicaments hors-AMM dans les affections de longue durée et les maladies rares

A la demande de la Haute Autorité de Santé, l'Afssaps rend un avis sur l'utilisation hors-AMM/hors champ remboursable de médicaments utilisés dans les affections de longue durée ou les maladies rares. En 2011, elle a rendu 8 avis pour les pathologies suivantes:

- néovascularisation choroïdienne liées aux stries angioïdes d'un Pseudoxanthome Elastique (PXE): ranibizumab (Lucentis®);
- pemphigoïde de la grossesse: crème émolliente (Dexeryl®);
- dermatite herpétiforme: sulfasalazine (Salazopyrine®), crème émolliente (Dexeryl®);
- dermatose à IgA linéaire: azathioprine (Imurel®), cyclosporine (Neoral®, Sandimmun®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), sulfasalazine (Salazopyrine®), corticoïdes injectables par voie intralésionnelle (Kenacort®, Diprostene®), crème émolliente (Dexeryl®);
- épidermolyse bulleuse acquise: ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®), colchicine (Colchicine Opocalcium®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), sulfasalazine (Salazopyrine®), crème émolliente (Dexeryl®);
- pemphigoïde bulleuse: azathioprine (Imurel®), méthotrexate (Méthotrexate Bellon®, Novatrex®, Imeth®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), corticoïdes injectables par voie intralésionnelle (Kenacort®, Diprostene®), crème émolliente (Dexeryl®);
- pemphigoïde cicatricielle: azathioprine (Imurel®), cyclophosphamide (Endoxan®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), sulfasalazine (Salazopyrine®), corticoïdes injectables par voie intralésionnelle (Kenacort®, Diprostene®), crème émolliente (Dexeryl®);
- pemphigus: cyclophosphamide (Endoxan®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), méthylprednisolone injectable (Solu-médrol®), corticoïdes injectables par voie intralésionnelle (Kenacort®, Diprostene®), crème émolliente (Dexeryl®).

**L'Afssaps partenaire des chantiers de la santé publique**

- accompagner les industriels dans leurs démarches d'innovation en leur apportant un éclairage à la fois scientifique, médical et réglementaire, sans préjuger des décisions régulatoires que l'Agence pourrait prendre dans le cadre des procédures d'évaluation ;
  - participer à l'effort national de soutien à la recherche.

Le soutien de l'Afssaps à l'innovation revêt plusieurs formes :

- des échanges avec les organismes de recherche et le monde industriel des start-up et PME, promoteur d'innovation mais souvent mal armé pour l'élaboration des plans de développement et la conduite des processus de validation et d'enregistrement. Cet engagement est à la fois matérialisé par:
    - une journée annuelle dédiée aux PMEs et académiques innovant dans le domaine de la santé. La journée 2011, centrée sur les médicaments de thérapies innovantes (thérapie cellulaire, thérapie génique, ingénierie tissulaire...) a été l'occasion de présenter les changements réglementaires à venir permettant aux développeurs d'anticiper, mais aussi de réaliser un retour d'expériences sur les enjeux que doivent relever ces produits en matière de qualité et de sécurité.
    - des rencontres individuelles avec les porteurs de projets qu'ils soient académiques ou industriels, dès les stades les plus précoce du développement. L'objectif de ces rencontres est d'apporter aux développeurs les avis scientifiques et les éclairages réglementaires dont ils ont besoin pour développer les nouveaux produits.
  - la diffusion d'information en direction des porteurs de projet ou des structures en lien avec l'innovation tels que les incubateurs, les pôles de compétitivité et les structures de valorisation. En 2011, le site Internet a été rénové et propose désormais une rubrique dédiée à l'accompagnement de l'innovation afin de mieux orienter les porteurs de projets vers les guidelines et textes réglementaires les plus importants ou encore de mettre en évidence les évolutions réglementaires récentes. En complément, un bulletin «Initiatives innovation» est diffusé à raison de 3 numéros par an.

L'année 2011 a été marquée par une augmentation considérable du suivi des projets les plus potentiellement innovants puisque 49 projets ont bénéficié de rencontres contre 29 en 2010.

En 2011, l'Afssaps a émis des recommandations sur l'utilisation des nanotechnologies dans les produits de santé. Ce thème illustre l'objectif de la politique d'accompagnement de l'innovation qui doit permettre la mise à disposition des innovations pour les patients en procédant à une évaluation globale préalable des risques et des bénéfices. L'Afssaps a diffusé :

- des recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire – actualisation»;
  - des recommandations sur l'évaluation des dispositifs médicaux intégrant des nanomatériaux;
  - un état des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques.

Ce travail scientifique a trouvé son prolongement avec la réception de plusieurs projets dans le cadre des rencontres innovation. Ainsi 6 projets faisant appel aux nanotechnologies ont ainsi été accompagnés en 2011.



**S**uis-je à la pharmacie, des marchés (drogueries) transportables dans le domaine de la santé sont toujours en discussion à l'échelle internationale (TICU 229). Il est donc essentiel d'effacer, entre eux, les manuscrits (particuliers) d'une telle concomitance entre 1 et 100 numéros), nano-objets (au moins deux types de nano-objets) et nano-matériaux (matériaux composés ou combinés pour toute ou partie de leur taille).

Si les applications industrielles des nano-objets sont déjà connues, caractéristiques et spécifications sont produites dont l'application à la charge. Tout, utilisations, les formes : « nano » dans le domaine de la santé, il existe une grande variété de nano-objets. Par exemple, dans le domaine de la thérapie, par exemple, à l'instar, de certaines préparations thérapeutiques, de distinguer le produits à finalité thérapeutique (médicamenteux et dispositifs médicaux) des produits destinés en revanche à l'application de la technologie.

Une présentation par type de produit et de la fin nécessaires afin de permettre une compréhension des spécificités relatives à la sécurité de ces produits.

## médicaments

Rappel du cadre réglementaire de la mise sur le marché d'un médicament et

Pour être commercialisé, tout médicament doit, conformément à la directive 2001/83/CE<sup>1</sup>, obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette AMM est délivrée par une autorité compétente après d'assez longues études et tests sur la qualité du produit, sa sécurité et son efficacité. Ces trois axes permettent de déterminer une balance bénéfices/risques qui, si elle est favorable pour la population et l'industrie revendiquée, permet l'obtention de l'AMM.

L'AMM peut être délivrée, pour l'ensemble du territoire de l'Union européenne, par la Commission européenne après avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur un régime national, avec l'accord nécessaire du pays concerné dans le respect

l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou au niveau national, par l'autorité compétente du pays considéré ; en France, l'Afssaps joue ce rôle.

<sup>1</sup> [http://www.w3.org/2005/Incubator/catalogue/catalogue\\_1c.html](http://www.w3.org/2005/Incubator/catalogue/catalogue_1c.html) Version 1.10 (03/05/development) and includes v1.0.2  
<sup>2</sup> [http://www.w3.org/2005/Incubator/catalogue/catalogue\\_1c.html](http://www.w3.org/2005/Incubator/catalogue/catalogue_1c.html)

2. [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudrahealth\\_eula.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudrahealth_eula.htm)

<http://www.nature.com/scientificreports/> | 10 of 10



## SOMMAIRE

---

- Les médicaments
- Les stupéfiants et psychotropes
- Les médicaments et produits biologiques
- Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- Les produits cosmétiques
- Les produits biocides

# L'activité de sécurité sanitaire

L'Afssaps est une agence investie d'une mission de sécurité sanitaire fondée à la fois sur le regroupement des produits de santé et d'hygiène corporelle destinés à l'homme sous une compétence unique et sur le rapprochement des quatre métiers – évaluation sur dossiers, contrôle en laboratoire, inspection sur le terrain, information – qui contribuent, par leur complémentarité, à garantir au mieux le respect des exigences de sécurité sanitaire.

Si les produits de santé sont diverses par leur nature et leur réglementation, ils répondent tous au même fondement sanitaire et servent tous un même objectif: satisfaire les besoins thérapeutiques du patient en lui assurant le meilleur niveau possible de sécurité. Cette exigence de sécurité repose sur une évaluation positive du rapport bénéfice/risque des produits de santé, complétée par un contrôle en laboratoire de la qualité intrinsèque des produits finis ou des matières premières, et la vérification sur le terrain du respect des bonnes pratiques de fabrication et de distribution.

Lorsqu'un opérateur souhaite commercialiser un produit de santé, il doit s'assurer que son produit présente toutes les garanties de qualité et de sécurité d'emploi tout au long de sa vie, que ce soit avant la mise sur le marché dans le cadre des essais de laboratoire ou des essais cliniques, et après dans les conditions réelles de prescription et d'utilisation du produit.

Par ses missions, l'Afssaps veille à ce que les opérateurs assument cette responsabilité, sur la base des expertises qu'elle mène et des contrôles qu'elle conduit:

- Elle fixe les objectifs auxquels les opérateurs doivent répondre en s'appuyant sur la législation, la réglementation et les normes techniques en vigueur, et notamment les bonnes pratiques qu'elle peut elle-même édicter;
- Elle évalue la démonstration fournie par les opérateurs afin que les moyens mis en place répondent à ces objectifs et permettent de garantir au mieux la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit, et autorise ainsi l'activité (*a priori* pour le médicament ou *a posteriori* pour le dispositif médical ou le produit cosmétique par exemple).
- Elle suit en permanence les données susceptibles d'affecter le rapport bénéfice/risque des produits, qu'ils aient été ou non préalablement autorisés par elle;
- Elle contrôle les caractéristiques des produits de santé dans ses laboratoires;
- Elle inspecte sur le terrain les sites de fabrication, de distribution et d'essais;
- Elle exploite les données issues des signalements de défauts de qualité et de vigilances, prend les mesures correctives;
- Elle assure un retour d'information aux professionnels de santé et au public.

## Les médicaments

### SOMMAIRE

- [Introduction](#)
- [Faits marquants](#)
- [Activités 2011](#)
  - Essais cliniques
  - ATU
  - Préparations hospitalières
  - AMM
  - Surveillance
  - Contrôle du commerce
  - Contrôle en laboratoire
  - Gestion administrative des établissements et inspection sur le terrain
  - Travaux des commissions

### Introduction

L'Afssaps est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques. À ce titre, elle veille, au travers de sa mission d'autorisation de mise sur le marché et de surveillance des médicaments, à ce que chaque patient traité reçoive des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité sont démontrés et validés. Mettre en œuvre cette mission implique donc de consolider en permanence, et de faire évoluer les méthodologies d'évaluation du rapport bénéfice versus risque des médicaments au moment de leur mise sur le marché et aussi longtemps qu'ils sont disponibles.

Pour apprécier l'ensemble de ces critères, l'Afssaps s'appuie sur la compétence de ses évaluateurs et un réseau d'experts réunis dans des commissions qui rendent des avis au Directeur général pour éclairer sa prise de décision. L'évaluation que réalise l'Afssaps du rapport bénéfice/risque d'un médicament dans une indication thérapeutique repose toujours sur la comparaison d'au moins deux rapports bénéfice/risque, celui du médicament étudié et celui d'une alternative.

L'évaluation d'un médicament au moment de son autorisation de mise sur le marché se fonde sur les résultats des essais cliniques comparant le médicament à une ou plusieurs solutions thérapeutiques jugées cliniquement pertinentes dans le contexte des thérapeutiques disponibles. Mais, tous les risques inhérents à un médicament au moment de son autorisation ne sont pas toujours connus, car les essais cliniques font appel à une population restreinte. C'est pourquoi, lorsque le médicament arrive sur le marché, son rapport bénéfice/risque continue à être étudié en permanence au regard :

- du processus constant d'amélioration des connaissances en matière de science de l'évaluation qui progressent au fur et à mesure de l'utilisation des médicaments dans leurs conditions réelles;
- des nouvelles études cliniques ou pharmacoépidémiologiques et des données pharmacologiques qui permettent de cerner de façon plus précise les bénéfices et les risques;
- de l'évolution du contexte thérapeutique dans lequel les médicaments s'insèrent, en particulier avec l'apparition de nouvelles options thérapeutiques.

Ainsi, le rapport bénéfice/risque s'apprécie dans le temps et son évaluation doit être comprise comme un processus continu, tout au long de la vie du médicament.

Le contrôle en laboratoire vient compléter cette évaluation du rapport bénéfice/risque. Il apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des médicaments, leur sécurité d'emploi et leur activité (pharmacologique, biologique, toxique, etc.). Dans ce domaine, l'Afssaps exerce trois missions principales :

- la réalisation de contrôles en laboratoire,
- le développement de nouvelles méthodes de contrôle,
- la contribution à l'élaboration des Pharmacopées française et européenne.

L'inspection de l'Afssaps joue également un rôle important par l'évaluation et le contrôle sur le terrain de la crédibilité des résultats des essais et des données relatives à l'organisation de l'essai et à la protection des personnes se prêtant à l'essai, mais aussi, après la

## Les médicaments

mise sur le marché, par l'évaluation des sites de fabrication et de distribution et contrôle des systèmes de pharmacovigilance des titulaires d'AMM. Elle intervient à toutes les phases et dans tous les lieux de la vie du médicament. Etroitement imbriqués avec la gestion des établissements, l'inspection contribue à l'évaluation du bénéfice/risque au travers de l'examen des données produites en matière d'essais et de pharmacovigilance et vise à maintenir la qualité des médicaments et la sécurité des patients.

L'Afssaps inspecte les opérateurs, industriels ou institutionnels, qui exercent des activités de fabrication, d'importation ou de distribution des médicaments, mènent des essais cliniques ou non cliniques ou exercent des activités de pharmacovigilance, y compris au plan international. Ces inspections peuvent avoir un caractère préventif (par exemple dans le cadre de programmes périodique ou thématique) ou curatif (par exemple lors de l'évaluation d'un défaut qualité d'un produit de santé ou de fraudes sur des données). Ces inspections portent sur le contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires. Elle assure la gestion administrative des établissements intervenant dans les différentes étapes de fabrication et de distribution des médicaments. Elle évalue et traite tous les signalements portant sur les défauts de qualité des médicaments mis en évidence en France ou à l'étranger dès lors qu'ils sont commercialisés en France, puis procède au retrait de lots ou rappel de produits lorsque cela est nécessaire. Des retraits de lots ou de produits interviennent également à la suite de suspension ou de modification des conditions de mise sur le marché d'un médicament (AMM).

Ces deux activités de contrôle et d'inspection sont une garantie supplémentaire de la fiabilité des données de tolérance rapportées à l'Afssaps dans le cadre de l'évaluation constante du bénéfice/risque. C'est ce processus constant d'évaluation des médicaments au fur et à mesure de leur utilisation en conditions réelles qui conduit l'Afssaps à prendre des décisions affectant les conditions de mise initiale sur le marché.

### Fait marquant

#### Suspension d'activité des laboratoires Genopharm et Alkopharm

Des inspections réalisées par l'Afssaps sur un site d'exploitation (Saint-Thibault-des-Vignes - Genopharm) et un site de fabrication (Blois - Alkopharm) ont mis en évidence des écarts majeurs à la réglementation en vigueur. Ces insuffisances concernent les activités de fabrication exercées par la société Alkopharm et plus particulièrement la réalisation d'activités non autorisées, la libération de médicaments sans garantie de leur conformité à leurs dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et aux bonnes pratiques de fabrication et l'exportation sans déclaration de spécialités sans AMM. Elles concernent également les activités d'exploitation, d'importation et de fabrication des laboratoires Genopharm et plus particulièrement le système de pharmacovigilance, la gestion de la qualité, les conditions de libération pour l'Europe des médicaments et les conditions d'importation et d'exportation.

En conséquence, les sites de Saint-Thibault-des-Vignes et de Blois ont fait l'objet le 20 décembre 2011 de deux décisions de l'Afssaps, adressées respectivement à Genopharm et Alkopharm, de suspension jusqu'à mise en conformité de leurs activités.

Les médicaments concernés sont pour la plupart des substances hautement actives, notamment des anticancéreux, mais également des psychotropes ou des produits utilisés dans des traitements d'urgence. Certains de ces médicaments ne disposent pas d'alter-

## Les médicaments

native thérapeutique. Cela peut également concerner des médicaments disponibles en France dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives ou de médicaments utilisés dans le cadre d'essais cliniques.

L'Afssaps a donc échelonné dans le temps la prise d'effet de ces décisions, dans l'intérêt des patients, en fonction du caractère indispensable ou non des médicaments concernés, ou du délai nécessaire aux changements de traitements.

### Activités 2011

#### Essais cliniques

##### Essais évaluant les médicaments

La réalisation d'essais cliniques (EC) en France constitue un enjeu majeur de santé publique. C'est en effet un domaine sensible à toute évolution de la science et des besoins de santé publique, qu'il s'agisse du développement de nouveaux médicaments ou de nouvelles stratégies thérapeutiques, de recherches en réponse à de tels besoins ou encore d'essais présentés à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments. Leur mise en œuvre permet non seulement d'apporter des réponses sur l'efficacité et la tolérance de nouveaux médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique, mais aussi l'accès précoce pour les patients à de nouvelles thérapeutiques.

La France est dans le peloton de tête des Etats membres de l'Union européenne en termes de nombre d'essais cliniques. En France, la loi de santé publique sur la recherche biomédicale est une loi de protection des personnes. Elle a institué l'Afssaps, depuis 2006, comme autorité compétente pour les essais cliniques: en charge de l'autorisation, de la surveillance, de l'inspection et du contrôle des essais, et de l'information relative à ceux-ci. L'évaluation par l'Afssaps des demandes d'autorisation d'essai clinique (AEC) couvre la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai clinique ainsi que la sécurité des personnes participant à ces recherches. Le volet protection des personnes, méthodologie et adéquation des sites de recherches est quant à lui assuré par les comités de protection des personnes (CPP). L'évaluation de l'Agence porte également sur les amendements substantiels apportés aux essais, les effets indésirables graves et inattendus survenant au cours des essais, les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ainsi que les rapports annuels de sécurité.

En outre, cette évaluation s'inscrit dans un contexte européen. En effet, il s'avère qu'environ 20 % des essais menés sur le territoire européen et 50 % de ceux menés en France sont multinationaux. Les Etats membres ont mis en place un processus d'évaluation coordonnée de ces essais (la Voluntary Harmonised Procedure/VHP). Les éléments relatifs aux essais sont répertoriés dans deux bases de données européennes: EudraCT et le module essais cliniques de la base Eudravigilance.

En 2011, le nombre d'essais portant sur le médicament en France est de 871 avec plus de 3000 dossiers d'amendements soumis à l'Agence. Ils sont promus dans 70 % des cas par l'industrie pharmaceutique et dans 30 % par les chercheurs académiques. Les domaines les plus concernés sont la cancéro-hématologie (28 %), le système nerveux central (18 %) et l'infectiologie (13 %). Parmi ces essais, 106 concernent la pédiatrie. Hors période de recevabilité, les délais d'autorisation par l'Afssaps sont les suivants:

## Les médicaments

- la première décision (avis favorable ou demande d'information complémentaire) de l'Agence, toute phase confondue, est rendue au 28<sup>e</sup> jour en moyenne ;
- les essais sont autorisés par l'Afssaps dans un délai moyen de 38 jours ;
- lorsqu'ils sont autorisés d'emblée (sans question), le délai est de 26 jours en moyenne.

L'Afssaps participe activement à la procédure européenne de coordination de l'évaluation des essais multinationaux, la Voluntary harmonised procedure (VHP) mise en place par le Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) qu'elle préside. Elle est concernée par 60 % des dossiers VHP. Cette procédure proposée aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments en Europe est un pas important vers l'harmonisation de l'action des autorités compétentes européennes.

### Projet d'amélioration du répertoire public de l'Afssaps des essais cliniques de médicaments autorisés en France (REPEC)

Depuis septembre 2009, l'Afssaps publie sur son site internet un répertoire des essais cliniques de médicaments autorisés en France, donnant ainsi accès au public (notamment patients et associations de patients) et aux professionnels de santé (médecins, pharmaciens, chercheurs) à une information sur ces essais. Les essais cliniques ainsi répertoriés et publiés sont ceux déposés à l'Afssaps après le 22 mai 2009 et « autorisés » (c'est-à-dire autorisés par l'Afssaps et disposant d'un avis favorable d'un comité de protection des personnes ou CPP), à l'exception des essais de phase 1 chez l'adulte sain. Quant à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), elle publie, depuis mars 2011 un répertoire couvrant l'ensemble des essais de médicaments autorisés depuis mai 2004 sur le territoire de l'Union européenne, à l'exception des essais de phase 1 chez l'adulte. L'Afssaps projette de constituer un répertoire des essais cliniques menés en France plus détaillé que REPEC et que le répertoire européen, entièrement en langue française, dans le but de diffuser une information sur les essais cliniques de médicaments et leurs résultats qui soit exhaustive, compréhensible et actualisée. Il comprendra non seulement un descriptif complet de l'essai mais également la liste des sites de recherche français et leur statut, un état d'avancement détaillé et actualisé de l'essai en France et les résultats de l'essai, sous forme d'un résumé détaillé selon un format préétabli.

### Essais ne portant pas sur des produits de santé ou essais « hors produits de santé » (HPS)

Depuis 2008, l'Afssaps est l'autorité compétente pour les essais cliniques ne portant pas sur un produit de santé (ou essais HPS). Il s'agit principalement des recherches biomédicales menées dans les domaines de la physiologie, la physiopathologie, l'épidémiologie, la génétique, la nutrition, les sciences du comportement ainsi que celles portant sur des stratégies thérapeutiques, préventives ou diagnostiques.

En 2011, le nombre d'essais cliniques HPS soumis à l'Agence pour autorisation est de 768. Ce nombre est en nette augmentation par rapport à 2010 (+37 %). Ces essais sont promus dans 86 % des cas par des chercheurs académiques et dans 14 % des cas par des promoteurs privés. Ils sont autorisés par l'Afssaps dans un délai moyen de 9,9 jours.

### Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : une nouvelle politique

Une nouvelle politique des ATU est développée par l'Afssaps dans le cadre de la réforme du médicament et de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé parue le 29 décembre 2011. L'objectif de l'Afssaps est d'une part de privilégier un accès pérenne aux traitements innovants, par la mise en place

## Les médicaments

d'essais cliniques en France et le développement des ATU de cohorte (et donc plus tard d'AMM), et d'autre part de mieux encadrer la surveillance des patients traités dans le cadre des ATU nominatives. À travers ces deux types de processus, il s'agit de sécuriser la chaîne d'utilisation des médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et également de favoriser la recherche en France. En effet, les essais cliniques représentent un cadre plus satisfaisant d'accès à l'innovation en termes de surveillance et d'information des patients et des médecins ainsi que de recueil d'informations fiables qui alimenteront de futures demandes d'AMM.

Il est prévu de privilégier et d'élargir l'accès aux médicaments sujets aux ATU de cohorte. Les médicaments sujets aux ATU nominatives continueront à être accessibles dès lors que des demandes d'AMM, d'ATU cohorte ou d'autorisation d'essai clinique auront été formulées à l'Afssaps. Dans certains cas, la loi permet toutefois des dérogations d'octroi d'ATU nominatives sans autre démarche.

L'Afssaps s'engage à développer l'encadrement des ATU par la systématisation des protocoles d'utilisation thérapeutique qu'elle élabore dans le but :

- d'apporter l'information pertinente sur le médicament aux professionnels de santé afin d'en assurer un meilleur usage ;
- de mettre en œuvre un suivi organisé de chaque patient traité en termes de sécurité et d'efficacité ;
- d'organiser une remontée et une analyse périodique de ces informations par l'Afssaps.

L'Afssaps développe la communication sur les ATU pour l'ensemble des médicaments concernés. À ce titre, elle diffuse sur son site internet la liste des médicaments disponibles en ATU cohorte et en ATU nominatives, les protocoles d'utilisation thérapeutique existants et le résumé des données recueillies grâce aux protocoles. Depuis la mise en place des ATU en 1994 en France, plusieurs dizaines de milliers de patients, atteints de pathologies graves et en situation d'impasse thérapeutique ont ainsi pu bénéficier chaque année de nouveaux médicaments plusieurs mois avant leur AMM. Les pathologies les plus concernées sont les cancers, les pathologies infectieuses dont le sida, la neurologie.

En 2011, l'Afssaps a délivré plus de 25 000 ATU nominatives, correspondant à 227 spécialités pharmaceutiques et près de 18 000 patients. En 2011, 15 des médicaments disponibles en ATU nominatives ont obtenu une AMM. Avec la dynamique apportée par la nouvelle politique des ATU, un nombre croissant d'ATU de cohorte a été déposé (18 demandes en 2011). Des innovations thérapeutiques marquantes ont ainsi été rendues disponibles plusieurs mois avant leur AMM (trithérapie de l'hépatite C, thérapie ciblée du mélanome métastatique...).

### Préparations hospitalières

La déclaration d'une préparation hospitalière, dont le contenu est fixé par l'arrêté du 29 décembre 2003, contient notamment des renseignements sur l'identité du déclarant et sur la préparation hospitalière (notamment son nom, son dosage, sa forme pharmaceutique, son (ses) principe(s) actif(s), la pathologie pour laquelle elle est prescrite et la justification du recours à une préparation hospitalière). Cet arrêté relatif aux déclarations des préparations hospitalières à l'Afssaps a été modifié en mars 2011 avec l'introduction de la déclaration des préparations hospitalières réalisées en sous-traitance pour le compte de pharmacies à usage intérieur.

## Les médicaments

### Télédéclaration: Réunion d'information organisée par l'Afssaps avec les acteurs du secteur

Près de 7 ans après la mise en place du dispositif de télédéclaration et 3 ans après la publication des Bonnes Pratiques de Préparation, l'Afssaps a organisé le 6 mai 2011 une réunion d'information avec les acteurs du secteur afin de procéder à un retour d'expérience et de les informer sur les évolutions de la réglementation (sous-traitance, contenu du dossier de déclaration, étiquetage des préparations).

#### AMM

### Médicaments principes

Dans le développement d'un médicament, l'Afssaps intervient dès la phase des essais cliniques. Elle autorise ensuite sa mise sur le marché en France dans le cadre d'une procédure purement nationale en fonction de l'évaluation de son bénéfice et de ses risques. Lorsqu'il s'agit d'un nouveau médicament destiné à être commercialisé dans plusieurs pays, l'accès au marché communautaire se fait par le biais d'une procédure centralisée, une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

Selon la procédure centralisée, la Commission européenne délivre l'AMM après avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cette procédure est obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante, 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, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour les médicaments orphelins. Pour les autres affections, elle reste optionnelle. Cette procédure peut également être envisagée si le médicament présente un intérêt majeur pour les patients de la Communauté européenne.

### Sécurité du médicament et réévaluation du rapport bénéfice/risque

L'Afssaps poursuit son action en assurant la surveillance de sa sécurité d'emploi. L'Agence contrôle la publicité auprès du public et des professionnels de santé.

Pour ces missions, l'Afssaps dispose d'experts internes et externes, d'équipes d'inspecteurs, de laboratoires d'analyse, et prend des mesures de police sanitaire en cas de risque pour la santé publique. Elle favorise le bon usage du médicament en élaborant diverses recommandations (recommandations de bonne pratique, mises au point, lettres aux prescripteurs...). Le prix des médicaments ou leur niveau de remboursement relèvent de la compétence du ministère en charge de la santé et de la sécurité sociale.

Au niveau des activités nationales, durant l'année 2011, 56 produits sont entrés dans le processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque. Dans le cadre de cette réévaluation, les spécialités suivantes ont été retirées du marché, en raison d'un rapport reconnu comme étant négatif:

- Mépronizine® , Equanil® et Méprobamate Richard® (méprobamate);
- Noctran® (Acépromazine, acéprométazine et clorazépate);
- Actos® et Competact® (pioglitazone);
- Fonzylane® et génériques (buflomédil);
- Xigris® (Drotrécogine alfa activée);
- Nizoral® (kétoconazole);
- Prepulsid® (cisapride);
- PAPS® (poudre pour application locale).

## Les médicaments

Les spécialités suivantes ont fait l'objet d'une restriction de prescriptions :

- Multaq® (dronédarone), qui ne peut désormais être prescrit que par des cardiologues;
- Rivotril®, qui ne peut être prescrit que par les neurologues, sur une ordonnance sécurisée;
- Hexaquine®, Okimus®, Quinine Vitamine C Grand®, dont les indications ont été revues;
- Nitrofuradantine.

### Information des professionnels de santé sur les suspensions et retraits de médicaments

Spécialités contenant du dextropropoxyphène	Retrait du marché le 1 <sup>er</sup> mars 2011
Spécialités contenant du buflomédil	Suspension d'AMM à compter du 17 février 2011
Anzemet® (dolasetron)	Abrogation d'AMM
Actos®, Competact® (pioglitazone)	Suspension d'utilisation
Noctran®	Retrait d'AMM à compter du 27 octobre 2011
Mépronizine®	Retrait d'AMM à compter du 10 janvier 2012
Méprobamate	Suspension d'AMM à compter du 10 janvier 2012
Xigris® (drotrécogine alfa activée)	Retrait mondial par le laboratoire

### Révision des AMM des produits enregistrés jusqu'en 2005

L'Afssaps engage, avec un objectif de protection de la santé publique, un programme complet de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits dont les AMM ont été octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005, en tenant compte à la fois de l'évolution des connaissances concernant leurs bénéfice et leurs risques, mais aussi des progrès de la thérapeutique.

Ce programme a été réalisé en tenant compte des différentes particularités des médicaments : qu'ils soient très employés, ou au contraire très rarement utilisés, que le produit ne soit présent qu'en France, qu'il existe des signaux de pharmacovigilance le concernant ou concernant des produits proches, qu'ils appartiennent à une classe identifiée comme étant une classe comportant des risques particuliers... Cela permet de leur attribuer une note et un coefficient, pour une révision systématique dans le cadre d'un examen *ad hoc* et priorisé.

### Procédures d'AMM centralisées et de reconnaissance mutuelle au niveau européen : rôle de la France

La procédure centralisée, coordonnée par l'EMA, repose sur l'évaluation scientifique d'un dossier unique par des experts nationaux désignés comme rapporteur ou co-rapporteur.

La procédure de reconnaissance mutuelle est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un État membre, appelé « État de référence », par d'autres États membres de la Communauté européenne désignés par le titulaire de l'AMM. Dans ce cadre, ce sont les autorités nationales compétentes qui délivrent les AMM, avec cette obligation d'harmoniser les résumés des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage.

## Les médicaments

La procédure centralisée s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans la Communauté européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, l'industriel désigne un État de référence parmi les États dans lesquels il souhaite autoriser son médicament. Cette procédure remplace peu à peu la procédure de reconnaissance mutuelle.

En 2011, l'EMA a délivré une AMM pour 91 nouveaux produits (médicaments principe et génériques), dont 49 concernant sur molécules innovantes dont:

- Caprelsa® (pour le traitement des cancers médullaires thyroïdiens agressifs non résécables ou métastasés),
- Incivo® et Victrelis® pour le traitement de l'hépatite C chronique,
- Zytiga® pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques non-hormonaux dépendants,
- Yervoy® dans le traitement des mélanomes métastatiques.

Au niveau du CHMP, la France a participé à l'évaluation de l'ensemble de ces dossiers et se place en 2011 à la 6<sup>ème</sup> place des pays européens ayant assuré un rôle de rapporteur (12 dossiers) et de «reviewer» (5 dossiers) des produits ayant fait l'objet d'une procédure centralisée.

Dossiers pour lesquels la France était rapporteur pendant la période du 01/2011 à 12/2011:

- Crizotinib Pfizer Limited (crizotinib),
- Lixivaptan Cardiokine Ireland Ltd (lixivaptan),
- Eylea® (afibbercept) Bayer Schering Pharma AG
- Tofacitinib Pfizer Limited (tofacitinib)
- Laquinimod (laquinimod), Teva Pharma GmbH
- Pitolisant (Pitolisant), BIOPROJET PHARMA
- Ingenol mebutate LEO Pharma® (ingenol mebutate),
- Provenge (sipuleucel-T), Dendreon UK LTD
- Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Gilead
- Vismodegib (Vismodegib), ROCHE PRODUCTS LIMITED
- Elvitegravir Gilead Sciences International Ltd
- Cobicistat Gilead (cobicistat),

Dossiers pour lesquels la France était «reviewer»:

- Hexaxim Sanofi Pasteur (diphtheria/tetanus/pertussis)
- Secretin Repligen Corporation (secretin),
- Scenesse® (afamelanotide),
- Treakol® (fenofibrate, simvastatin),
- Memovist (florbetaben 18F).

Pour les dossiers enregistrés tant au niveau national qu'européen, l'Agence contrôle la prescription des produits nouvellement enregistrés en fixant les conditions de prescription et de délivrance.

Pour la pédiatrie (PIP- plan d'investigation pédiatrique) la France a été rapporteur sur 50 dossiers, dont 31 en premier passage, et occupe la troisième position. L'activité pédiatrique de l'EMA (PDCO) est en forte régression (- 48 %) en 2011 par rapport à 2010 (356 nouvelles demandes vs. 690 en 2010).

## Les médicaments

### AMM EN PROCÉDURE NATIONALE

**613**  
demandes d'AMM

**448**  
AMM notifiées

**39**  
Refus

**11**  
Abandons

### ACTIVITÉ LIÉE AU RÉPERTOIRE DES GÉNÉRIQUES

**1 087**  
spécialités inscrites au répertoire

**8 871**  
spécialités au répertoire total cumulé

#### Médicaments génériques

Comme pour tout médicament avant sa commercialisation, un médicament générique doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Afssaps au terme d'une évaluation de données permettant de garantir la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi. Lorsque la demande porte sur une spécialité générique d'une spécialité de référence qui, est ou a été autorisée, depuis au moins huit ans en France, le dossier fourni à l'appui de la demande comprend, outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence.

Ainsi, le dossier pharmaceutique générique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité au cours du temps (études de stabilité). Aussi, les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont-ils soumis aux mêmes degrés d'exigences et de précisions que ceux des spécialités de référence. En outre, le développement pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence (par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques, et pharmacotechniques).

En ce qui concerne l'efficacité et la sécurité d'emploi, celles-ci sont garanties par la démonstration de la bioéquivalence du médicament générique au médicament de référence. Toutefois, dans certains cas, notamment pour les médicaments injectables, les garanties de la similarité du médicament générique au médicament de référence sont apportées par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques et pharmacotechniques avec la spécialité de référence. En effet, après administration, contrairement aux formes orales solides (comprimé, gélule), les médicaments injectables ne peuvent pas subir de dégradation avant d'atteindre leur cible et n'ont pas à libérer la substance active à partir de la forme pharmaceutique. Par conséquent, deux médicaments, équivalents en termes de composition et de caractéristiques physico-chimiques, offriront une mise à disposition équivalente de la substance active dans l'organisme.

Les critères d'évaluation des médicaments génériques sont les mêmes au plan national et européen puisque l'évaluation s'appuie sur les normes imposées par la Pharmacopée européenne et sur des notes explicatives ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain, commun à l'Europe, les USA et le Japon).

Enfin, les garanties sur les médicaments génériques sont exigées non seulement lors de l'octroi de leur AMM mais également au cours de la vie de ces produits. Tout changement du contenu de l'AMM (fournisseur de substance active, procédé ou lieu de fabrication, taux d'impuretés....) doit en effet être préalablement autorisé par l'Afssaps sur la base d'un dossier technique argumenté déposé par le titulaire de l'AMM.

#### Médicaments orphelins

Les médicaments orphelins concernent les maladies rares (prévalence < 5/10 000 dans la Communauté européenne) et graves pour lesquels les fabricants n'obtiennent pas de retour sur investissement en l'absence de subvention. Le deuxième plan national maladies

**Les médicaments**

rares 2011-2014 constitue un élément de contexte clé dans le développement et la commercialisation des médicaments orphelins. Il a été rendu public le 28 février 2011 et s'inscrit dans la continuité du Plan Maladies rares 2005-2008. Les 3 axes de ce plan sont:

- améliorer la qualité de la prise en charge du patient;
- développer la recherche sur les maladies rares;
- amplifier les coopérations européennes et internationales.

**Demandes d'AMM de médicaments orphelins en 2011**

Nombre de demandes d'AMM MO*/nombre total de demandes d'AMM centralisées	14/99 (13 %)
Nombre d'AMM MO octroyées/AMM centralisés octroyées	5/69 (7 %)

\* MO = médicament orphelin

**AMM accordées en 2011 pour des médicaments orphelins et disponibilités en ATU**

Nom	Substance active	Titulaire de l'AMM	Résumé de l'indication de l'AMM	Durée ATU avant AMM (mois)
ESBRIET	pirfenidone	Interimmune Europe Ltd	Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique	0
PLENADREN	hydrocortisone	DuoCort Pharma	Traitement de l'insuffisance surrénale chez l'adulte	0
VYNDAQEL	tafamidis meglumine	Pfizer speciality UK Ltd	Traitement de l'amylose à transthyréotide (TTR)	23 mois
TOBI Podhaler	tobramycine	Novartis Europharm Ltd.	Traitement des infections pulmonaires chroniques dues à Pseudomonas aeruginosa	0
VOTUBIA	everolimus	Novartis Europharm Ltd	Traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	0

L'Afssaps participe au dispositif d'élaboration et de suivi de ce plan (notamment pour ce qui concerne l'accès précoce aux médicaments, ATU) et le développement de l'évaluation des utilisations hors AMM. Le comité de suivi et de prospective aura un rôle majeur d'aide à la décision stratégique. Il mettra en œuvre les mesures du plan et proposera, en cours d'exécution du plan, des évolutions si cela est nécessaire.

**Médicaments pédiatriques**

Dans le domaine des médicaments pédiatriques, la France a confirmé sa forte contribution au sein du groupe de travail européen pour l'évaluation des médicaments pédiatriques (PDCO) (cf chapitre 3 «L'action de l'Afssaps en Europe et dans le monde»).

**Surveillance****Plan de gestion des risques**

Les Plans de Gestion des Risques (PGR) ont été mis en place en 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne. Un PGR est requis pour tous les médicaments contenant une nouvelle substance active et fait alors partie intégrante du dossier d'Autorisation de Mise

## Les médicaments

sur le Marché (AMM). Dans ce cas, le Plan de Gestion des Risques est en place dès la mise sur le marché du médicament. Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

### Bilan de l'activité 2011

Type de procédure	Evaluations
PGR pré-AMM	31
PGR post-AMM	31
Mesures européennes de suivi post-AMM	37
Etudes pharmaco-épidémiologiques post-AMM nationales (utilisation, sécurité d'emploi, impact)	14
Activités de minimisation du risque = adaptation du plan de minimisation européen	51
Nouveaux dossiers	23
Mises à jour	28

En 2011, l'Afssaps a évalué 31 plans de gestion des risques dans le cadre de la soumission d'une demande d'AMM ou d'extension d'AMM et 31 plans de gestion des risques en post-AMM.

### Descriptif de l'activité de pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

La pharmacovigilance repose sur:

- le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance;
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations;
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques;
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies;
- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit);
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament vers les professionnels de santé et le public;
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Le système national de pharmacovigilance comprend:

- un échelon régional avec un réseau de trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'ensemble du territoire et permettant de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé;

## Les médicaments

- un échelon national avec l'Afssaps (le département de pharmacovigilance) et les groupes de travail dédiés.

Ce système s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance à travers notamment le groupe de travail européen de pharmacovigilance et l'alimentation de la base de données Eudravigilance de l'agence européenne du médicament (EMA).

Par ailleurs, des échanges avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé (Etats-Unis, Japon...)

### Déclaration des cas d'effets indésirables à l'Afssaps

Nombre de déclarations de cas d'effets indésirables au département de pharmacovigilance	2010	2011
Nombre de cas d'effets indésirables (EI) provenant des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)		
Nombre total de cas d'EI <sup>1</sup>	31 780	36 031
Nombre de cas d'EI graves	18 364	23 148
Nombre de cas d'EI graves survenus en France provenant des laboratoires pharmaceutiques <sup>2</sup>	20 620	23 140

### Focus sur l'ouverture du système national de pharmacovigilance à la notification directe des effets indésirables des médicaments par les patients

La déclaration d'un effet indésirable lié à un médicament, effectuée directement par le patient et les associations de patients, a été officialisée en juin 2011 par la publication de deux textes réglementaires d'application de la loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST). L'objectif de cette nouvelle réglementation est d'élargir la base de recueil et de détecter des signaux complémentaires de ceux rapportés par les professionnels de santé, avec la volonté de faire participer tous les acteurs du dispositif et de lui donner une transparence accrue.

L'ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'Afssaps depuis une dizaine d'années, dans le cadre de la collaboration entre l'Afssaps et les associations. Les phases pilotes menées avaient montré l'intérêt et l'implication des patients dans ce domaine.

L'Afssaps met à ainsi disposition des patients, sur son site Internet, un formulaire de déclaration d'effet indésirable ainsi qu'un guide d'utilisation leur remettant de remplir au mieux

(1) Nombre de cas d'effets indésirables provenant des centres régionaux de pharmacovigilance:

Les CRPV saisissent les cas d'effets indésirables qu'ils reçoivent des professionnels de santé dans une base de données; la base nationale de pharmacovigilance. L'Afssaps assure la gestion de cette base de données et effectue quotidiennement une revue de ces cas, particulièrement lorsqu'ils contiennent des effets indésirables graves.

A noter que les informations relatives aux cas d'EI peuvent évoluer au cours du temps: il s'agit de compléments d'information appelés «mises à jour». Ces mises à jour peuvent concerner par exemple les antécédents médicaux d'un patient, l'évolution de son état de santé...

Ainsi, en 2011, 30021 cas initiaux d'EI et 6010 mises à jour ont été saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

(2) Nombre de cas d'EI graves survenus en France provenant des laboratoires pharmaceutiques:

Parallèlement aux cas d'effets indésirables provenant des CRPV, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation, aux termes de l'article R.5121-150 du code de la santé publique de transmettre les effets indésirables graves à l'Afssaps. Ainsi, l'Afssaps reçoit des cas d'EI provenant des laboratoires pharmaceutiques soit sous format papier soit sous format électronique. En 2011, 23 140 cas (initiaux et mises à jour) d'EI graves survenus en France (format papier et électronique) ont été transmis à l'Afssaps.

A noter que les observations provenant des laboratoires pharmaceutiques font l'objet d'une revue quotidienne par l'Afssaps au même titre que les EI provenant des CRPV.

## Les médicaments

le formulaire, afin que le centre régional de pharmacovigilance dispose de toutes les données nécessaires à l'évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable constaté.

### Mise en œuvre de la nouvelle législation en matière de pharmacovigilance : Directive (2010/84/UE) et règlement (1235/2010)

Dans le cadre du renforcement de la surveillance des médicaments à usage humain, une nouvelle directive (2010/84/UE) et un nouveau règlement (1235/2010) relatifs à la pharmacovigilance ont été publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne le 15 décembre 2010 et rentreront en vigueur en juillet 2012. Les modifications introduites par cette nouvelle législation touchent l'ensemble des acteurs du système de pharmacovigilance (les autorités compétentes, l'agence européenne du médicament EMA, les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé et les patients) et a pour but d'introduire davantage de cohérence et d'harmonisation entre les Etats membres pour permettre une meilleure sécurisation de l'emploi du médicament.

Dès janvier 2011, la mise en œuvre de cette nouvelle réglementation a été initiée :

- au niveau national, la direction générale de la santé en lien avec l'Afssaps a entamé les travaux de transposition de la nouvelle directive dans le cadre d'un décret d'application qui sera adopté en Conseil d'État ;
- au niveau européen, 6 groupes de travail constitués de certains états membres et de l'EMA ont été mis en place ; ces groupes sont notamment en charge de la rédaction des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes et des lignes directrices permettant la mise en œuvre européenne de cette législation.

#### Information aux professionnels de santé à la suite d'événements de pharmacovigilance

Actos®, Competact® (pioglitazone)	Mise en garde sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques
Advagraf® (tacrolimus)	Risque potentiel de modifications des concentrations sanguines de tacrolimus
Antihistaminiques H1 de 1 <sup>ère</sup> génération et du fenspiride,	Contre-indication chez le nourrisson de moins de 2 ans
Avastin® (bevacizumab)	Cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer ayant reçu des bisphosphonates
Botox® (toxine botulinique)	Risques dus à la technique d'injection sous cystoscopie
Cardioxane® (dexrazoxane)	Contre indication chez les enfants et les adolescents en raison d'un risque de cancers secondaires
Citalopram et escitalopram	Allongement dose-dépendant de l'intervalle QT
Cubicin® (daptomycine)	Cas de pneumonie à éosinophiles
Dérivés terpéniques	Contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile
Dompéridone	Sécurité d'emploi cardiovasculaire des médicaments à base de dompéridone
Effient® (prasugrel)	Cas d'hypersensibilité incluant des cas d'angioédèmes
Epitomax® (topiramate)	Mise en garde sur le détournement à visée amaigrissante, en dehors des indications autorisées

## Les médicaments

Extraneal® , Dianeal®, Nutrineal® (Solutés de dialyse péritonéale)	Nouvelles informations concernant le risque de concentrations élevées d'endotoxines dans certaines poches
Gels de kétoprofène	Mesures visant à réduire le risque de photosensibilité
Haldol® (halopéridol)	Suppression de la voie d'administration par Intra-Veineuse
Hormone de croissance recombinante (somatropine recombinante)	Actualisation des données sur le rapport bénéfice/risque
Lidocaïne / Xylocaïne	Différence de concentration en adrénaline entre la Lidocaïne Aguettant Adrenaline, solution injectable et Xylocaïne Adrenalline, solution injectable
MabThera® (rituximab)	Risque de réactions fatales suite à la perfusion chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde
Mediator®(benfluorex)	Suivi des patients exposés au benfluorex
Médicaments dérivés du sang	Actualisation de la liste des produits FVII et FIX
Méquitazine	Actualisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) - passage en prescription médicale obligatoire
Méthadone	Information de bon usage de la méthadone AP-HP, sirop et gélule
Méthotrexate	Décès liés à des erreurs de prescription ou d'administration avec méthotrexate par voie orale
Modiodal® (modafinil)	Restriction d'indications en raison d'un profil bénéfice/risque défavorable
Multaq® (dronedarone)	Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation chez les patients atteints de fibrillation auriculaire
Multaq® (dronedarone)	Interruption de l'étude Pallas en raison de l'augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs
Multaq® (dronedarone)	Cas d'atteintes hépatiques sévères
Multaq® (dronedarone)	Réévaluation bénéfice/risque : restriction d'utilisation et nouvelles mises en garde
Néosynéphrine® et Prostigmine®	Risque de confusions graves entre ces deux spécialités
Nimésulide	Risque hépatique
Nitrate d'argent Salva	Précautions d'emploi concernant l'utilisation du crayon au nitrate d'argent Salva
Nitrofurantoïne	Risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés
Nizoral® (kétoconazole)	Profil bénéfice/risque défavorable dans la prise en charge des infections fongique
Nplate® (romiplostim)	Risque de progression de la maladie vers une leucémie aigüe myeloïde au cours du traitement chez les patients présentant un syndrome myelodysplasique
Oxacilline et cloxacilline	Réévaluation des pénicillines du groupe M
Paracétamol Macopharma	Risque de surdosage chez le nouveau-né et le nourrisson en solution pour perfusion
Phényléphrine	Risque d'effets indésirables graves chez l'enfant de moins de 12 ans avec collyre à base de phényléphrine 10%
Pholcodine	Rôle potentiel de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares
Protelos® (ranélate de strontium)	Mise en garde sur l'utilisation chez les patientes ménopausées ostéoporotiques
Revatio® (sildénafil)	Augmentation du taux de mortalité lors de l'utilisation en pédiatrie à des doses supérieures aux doses recommandées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

## Les médicaments

Revlimid® (Celgene)	Risque de cancers secondaires chez les patients traités par lenalidomide
Revlimid® (lénalidomide)	Risque potentiel de seconds cancers primitifs
Sprycel® (dasatinib)	Risque d'hypertension artérielle pulmonaire
Sprycel® (dasatinib)	Risque potentiel d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire
Thalidomide	Risque d'évènements thromboemboliques artériels sous Thalidomide Celgene (thalidomide)
Tygacil® (tigécycline)	Augmentation de la mortalité observée au cours des études cliniques menées
Uvestérol® Vitaminé ADEC et Uvestérol® D 1500UI/mL	Rappel des recommandations d'administration
Vectibix® (panitumumab)	Risque de kératites et kératites ulcéreuses
Vectibix® (panitumumab)	Importance de déterminer le statut KRAS avant d'instaurer le traitement
Vistide® (cidofovir)	Effets indésirables graves liés à une utilisation hors-AMM
Vivaglobin	Risques d'événements thrombo-emboliques liés à l'utilisation sous-cutanée ou intraveineuse (hors AMM)
Zerit® (stavudine)	Restriction d'indication en raison d'effets indésirables potentiellement sévères

### Activité du guichet Erreurs Médicamenteuses

Le Guichet Erreurs Médicamenteuses a été mis en place en 2005, en l'absence de toute base réglementaire, pour répondre à une attente forte des professionnels de santé.

Ce guichet a pour objectif de recueillir et traiter 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, RCP, document d'accompagnement...).

Son activité est coordonnée avec celle de pharmacovigilance (qui recueille les erreurs donnant lieu à des effets indésirables graves ou inattendus) et est complémentaire de celle-ci (par le recueil des erreurs sans effet indésirable, des erreurs potentielles ou latentes).

L'année 2011 a été marquée par une très forte progression du nombre de signalements : 1 734 erreurs ou risques d'erreur médicamenteuse ont été rapportés, contre 1 168 en 2010 et 102 en 2005, date de sa création.

### Bilan des erreurs médicamenteuses

Année	Nombre de signalements
2011	1 734
2010	1 168
2005 (date de création du guichet)	102

### Focus sur le chlorure de potassium : 4 règles pour éviter les erreurs

En 2011, l'Afssaps a souhaité sensibiliser de nouveau l'ensemble des professionnels de santé, notamment les infirmiers, sur les dangers de l'utilisation du chlorure de potassium (KCl) injectable. Cette décision faisait suite au décès d'une patiente hospitalisée qui a

## Les médicaments

reçu une solution injectable de chlorure de potassium trop fortement concentrée et trop rapidement. Ainsi, une affiche à destination des services de soins des établissements de santé a été réalisée et largement diffusée auprès des Agences Régionales de Santé (ARS), Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), Conseils Nationaux de l'Ordre des Infirmiers, médecins et Pharmaciens, syndicats et sociétés de pharmaciens hospitaliers, pour relais auprès des professionnels de santé.

Par ailleurs, à l'occasion de la participation de l'équipe du Guichet Erreurs Médicamenteuses au colloque organisé par le ministère de la santé dans le cadre de la première édition de la Semaine sur la sécurité des patients, le public présent a pu également être sensibilisé à cette problématique.

En complément, des mesures réglementaires ont également été prises afin de sécuriser l'administration de toutes les solutions injectables de chlorure de potassium présentes sur le marché : modification des RCP, notice et étiquetage de ces médicaments.

### Défauts de qualité : un système d'alerte sanitaire auprès des pharmacies plus rapide et plus efficace

Depuis le 3 novembre 2011, l'Afssaps utilise un nouveau mode de diffusion des alertes par l'intermédiaire du système de gestion du dossier pharmaceutique. Par ce biais, l'information est relayée à toutes les pharmacies de métropole et des DOM/TOM, qui sont aujourd'hui reliées à ce dispositif (plus de 20000 à ce jour). Le dossier pharmaceutique suit de bout en bout le circuit de distribution et de dispensation des médicaments. Les pharmaciens prennent connaissance de l'information en temps réel par un message qui s'affiche directement sur tous les écrans d'ordinateurs de la pharmacie. La pharmacie valide la prise en compte du message. Le dispositif fonctionne 24h/24 et 7 jours sur 7.

Les pharmacies qui ne sont pas encore reliées, les grossistes répartiteurs ainsi que les pharmacies des établissements de santé reçoivent les alertes par fax. Entre la fin de l'année 2010 et 2011, une trentaine de tests ont été réalisés pour bâtir ce nouveau système et ont confirmé son efficacité. Les bénéfices sont :

- la rapidité avec une réception du message en moins de 30 minutes;
- la garantie que l'information a bien été reçue;
- une diminution des coûts pour plus d'efficacité;
- l'attitude éco-responsable avec une diffusion électronique de l'information;
- la traçabilité.

### Chiffres clés :

L'Afssaps a reçu et instruit 1400 signalements de défauts de qualité de médicaments et a demandé aux établissements pharmaceutiques d'engager environ 200 retraits de lots.

### Contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité représente un verrou supplémentaire pour encadrer la sécurité d'emploi du médicament. En 2011, 8 823 dossiers de publicité destinée aux professionnels de santé ont été déposés et 19 % ont fait l'objet d'une demande de modification mise en demeure ou d'une interdiction de la part de l'Afssaps. Par ailleurs, 1 800 demandes de visa ont été déposées pour des publicités à destination du grand public, dont 4 % ont été refusées et 76 % ont fait l'objet de corrections avant d'être délivrés. En 2011, 340 documents promotionnels à destination des professionnels de santé et 166 dossiers de demande de visa GP avaient pour support Internet.

## Les médicaments

### PUBLICITÉ MÉDICAMENTS VERS LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ



### PUBLICITÉ MÉDICAMENTS VERS LE GRAND PUBLIC



Avec la nouvelle loi sur les produits de santé, la publicité pour les médicaments auprès des professionnels de santé nécessite une autorisation préalable (visa de publicité), tout comme l'est déjà la publicité des médicaments auprès du grand public. La nouvelle Agence, l'ANSM, pourra également interdire la publicité d'un médicament en cours de réévaluation du rapport bénéfice/risques à la suite d'un signalement de pharmacovigilance. Enfin, la loi restreint la pratique de la visite médicale à l'hôpital.

#### Contrôle du commerce

##### Rupture de stocks

Le circuit de distribution des médicaments français est régulièrement touché par des dysfonctionnements qui peuvent entraîner des ruptures de stocks, des difficultés d'approvisionnement transitoires ou définitives des établissements de santé et des officines et donc des patients. Cela peut concerter des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique en France. Les principaux facteurs de dysfonctionnement sont :

- au niveau de la production, des difficultés de fabrication de matières premières et de médicaments, avec un impact d'autant plus important que certains industriels ont une gestion «à flux tendu» des stocks des matières premières et/ou des médicaments produits ou qu'il n'existe qu'un site de fabrication dans le monde (notamment de certaines matières premières);
- des décisions d'arrêts de commercialisation des entreprises pharmaceutiques, notamment pour manque de rentabilité considérée suffisante par la firme;
- des décisions de suspension d'activité d'établissement fabricant ou exploitant par la mise en évidence lors d'inspection de risque d'inversion de la balance bénéfice/risque.

#### Bilan des ruptures de stock / arrêts de commercialisation

Ruptures de stock et arrêts de commercialisation déclarés en 2011 et concernant:	Nombre de signalements	Dossiers en cours au 31 décembre 2011
des médicaments indispensables, sans alternative thérapeutique disponible	51 (dont 3 arrêts de commercialisation)	44 (dont 7 arrêts de commercialisation)
des médicaments non indispensables mais sensibles, dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique	81 (dont 7 arrêts de commercialisation)	26 (dont 6 arrêts de commercialisation)

Au niveau de la distribution, il a été observé :

- des exportations excessives dans d'autres Etats membres de l'UE par les grossistes répartiteurs (exportations parallèles);
- les dérives de la politique de contingentement et des quotas mis en place par les entreprises pharmaceutiques, à l'égard des grossistes-répartiteurs, en réponse au commerce parallèle de médicaments vers d'autres Etats membres de l'Union Européenne;
- l'insuffisance des stocks chez les grossistes-répartiteurs et le non respect par certains d'entre eux des obligations de service public qui leur incombent;
- l'insuffisance ou l'absence de stocks dans les officines et des constats d'exportations de médicaments par certains titulaires d'officine;
- des aléas liés au circuit de distribution affectant les lieux de stockage ou les transports (grèves...).

## Les médicaments

### Action des autorités sanitaires en matière de rupture d'approvisionnement et d'arrêts de commercialisation

Les industriels doivent obligatoirement informer l'Afssaps de tout risque de rupture de stock susceptible d'entraîner un risque de santé publique. A partir de ces déclarations ou de toute déclaration émanant d'un tiers (patients, professionnels de santé, médias, associations de patients...), l'Afssaps examine le caractère indispensable du médicament dans l'arsenal thérapeutique. Si le médicament ne dispose pas d'alternatives thérapeutiques ou si, même en présence d'alternatives, son indisponibilité est jugée préoccupante (en fonction du nombre de patients traités, de la population cible...), l'Afssaps:

- recherche le cas échéant des solutions palliatives;
- informe les professionnels de santé, voire les patients, sur la pénurie et les solutions transitoires;
- surveille l'évolution de la situation, s'assure de la remise à disposition du médicament et veille à ce que le retour à la normale fasse l'objet d'une information auprès des professionnels de santé par l'industriel.

S'agissant des arrêts de commercialisation, une obligation d'information de l'Afssaps par l'entreprise exploitant le médicament au moins six mois avant la date envisagée ou prévisible est prévue par le code de la santé publique pour les médicaments utilisés dans une ou des pathologies graves dans lesquelles il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français. L'Afssaps inspecte les sites de fabrication pour identifier les risques de non qualité, ce qui contribue à anticiper et éviter les défaillances mais peut conduire à déclarer des sites inaptes à une production de qualité.

### Importations

Les opérations d'importation parallèle de spécialités pharmaceutiques résultent du principe de libre circulation des marchandises entre les Etats parties à l'Accord sur l'Espace économique européen. Leur légalité a été reconnue par la Cour de justice des Communautés européennes dès 1976. En France, les opérations d'importation parallèle sont soumises à une autorisation préalable délivrée par l'Afssaps. Pour obtenir une autorisation, un médicament doit notamment provenir d'un autre état membre où il a obtenu une AMM, être importé parallèlement à un médicament bénéficiant d'une AMM en France et avoir été obtenu auprès d'entreprises autorisées dans les pays d'origine. Cette autorisation ne peut être délivrée que lorsque la composition quantitative et qualitative en principes actifs, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques de la spécialité importée sont identiques à ceux de la spécialité déjà autorisée par l'Afssaps. Les excipients peuvent différer ou être présents dans des quantités différentes, à condition que ces différences n'aient aucune incidence thérapeutique et n'entraînent pas de risque pour la santé publique.

### Contrôle des importations et exportations

L'Afssaps est en charge du contrôle à l'importation de médicaments à usage humain, des produits sanguins labiles et des pâtes plasmatiques (voir chapitre sur les médicaments et produits biologiques). Les dispositions du Code de la santé publique posent le principe d'une autorisation d'importation préalable de l'Afssaps et ce, quelle que soit la provenance de ces produits de santé (Union européenne et Pays tiers à l'Union européenne). La mise en place de cette réglementation permet la traçabilité de ces produits de santé entrant sur le territoire national ainsi que la protection de la santé publique.

En 2011, 21 autorisations d'importations parallèles ont été délivrées par l'Afssaps.

## Les médicaments

### Bilan des autorisations d'importation de médicaments

Importation	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Autorisation d'importation Art. L 5124-13, R 5121-108, R 521-109, R 5121-111, R 5121-112 du CSP	16676	17554	18961	13779	7302	7749	7670	7713	7177

### Exportations

L'exportation dans les pays tiers de l'Union européenne des médicaments qui ne bénéficient pas en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionnée à l'article L.5121-8 du code précité est soumise à un régime de déclaration préalable. Tout établissement pharmaceutique exportateur situé en France doit fournir à l'Afssaps, préalablement à la première exportation du médicament, une déclaration d'exportation précisant notamment les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible en France. Si une modification est apportée aux éléments mentionnés dans la déclaration d'exportation initiale, une déclaration d'exportation complémentaire doit être adressée à l'Afssaps.

En 2011, l'Afssaps a délivré 445 déclarations d'exportation ou déclarations d'exportation complémentaires.

L'exportation, par un établissement pharmaceutique, de médicaments qui bénéficient en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est soumise à aucune formalité particulière et s'appuie sur cette AMM, à l'exception des médicaments classés comme stupéfiants et psychotropes, pour lesquels une autorisation préalable d'exportation est requise. Les autorités sanitaires importatrices des pays tiers à l'Union Européenne peuvent demander aux industriels des dossiers légalisés par l'autorité sanitaire du pays exportateur afin de permettre la commercialisation et/ou l'enregistrement (premier enregistrement, renouvellement, variations, etc....) de médicaments dans le pays importateur. L'Afssaps délivre alors, à titre de services rendus, à la demande des industriels, des dossiers destinés à l'exportation tels que certificats de libre vente (CLV) et certificats de médicament (CM). Le choix de solliciter un visa pour un certificat de médicament ou un certificat de libre vente appartient aux industriels en fonction des exigences des autorités sanitaires du pays importateur.

En 2011, l'Afssaps a délivré 4501 certificats de libre vente, 4147 certificats de médicaments.

### Bilan de l'activité d'exportation de médicaments

Exportation	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Certificats de libre vente	13265	10925	12245	10610	8515	6980	5548	5479	4340	5293	4501
Certificats d'exportation de médicaments pour l'OMS	2664	4275	4163	4429	4862	6165	4069	559	4919	5770	4147
Attestations	213	2611	117	545	198	63	0	14	26	36	-
Déclarations d'exportation Art. L 5124-11 4 <sup>e</sup> alinéa Art. R 5121-135 du CSP	673	718	552	1109	539	949	700	440	1953	726	445

## Les médicaments

### Inspections des grossistes répartiteurs et pratiques d'exportation parallèle

En 2008, l'Afssaps a lancé une campagne d'inspections dans le but de vérifier chez les grossistes répartiteurs le respect des obligations de service public ainsi que le respect de l'approvisionnement approprié et continu des pharmacies de manière à couvrir les besoins en France.

Les obligations de service public imposent aux grossistes-répartiteurs de disposer d'un choix conséquent de présentations, d'être en mesure de livrer les présentations effectivement commercialisées à leurs clients sous 24 heures et de satisfaire à tout moment la consommation de leur clientèle habituelle durant 2 semaines, ils sont soumis à une astreinte inter-entreprises les week-ends et jours fériés. L'Afssaps a pu constater, lors des différentes inspections dans les établissements grossistes-répartiteurs :

- la pratique par l'ensemble des entreprises d'exportations parallèles directes ou via un autre distributeur en gros exportateur;
- la hauteur du chiffre d'affaires représenté par cette activité ;
- des exportations massives de médicaments effectuées au détriment de l'approvisionnement des pharmacies et des ruptures d'approvisionnements survenant en conséquence.

Ces constats ont conduit l'Afssaps à adresser des courriers de mises en demeure à un certain nombre d'établissements. Dans certains cas, des décisions de suspension d'autorisation d'établissements pharmaceutiques ont été prises, dans d'autre cas les opérateurs ont cessé d'eux-mêmes leurs activités de grossiste-répartiteur et dans le reste des cas les établissements se sont mis en conformité avec la réglementation. Ce phénomène de détournement de la chaîne française d'approvisionnements en médicaments concerne plusieurs centaines de médicaments de diverses classes thérapeutiques (notamment les antirétroviraux, les immunosuppresseurs, les antiépileptiques, les médicaments indiqués dans la maladie Alzheimer, les antiparkinsoniens, les antihypertenseurs).

Dans le cadre de la mission confiée à la DGS et à l'Afssaps, annoncée par le Ministre du travail, de l'emploi et de la santé, le 7 septembre 2011, l'Afssaps a remis au ministre un plan d'actions reprenant les lignes directrices suivantes:

- rappel des obligations de service public de chacun des acteurs (grossistes-répartiteurs et exploitants) et mise en place de contrôles plus systématiques;
- identification des spécialités à risque et établissement d'une liste de classes thérapeutiques définies comme sensibles, c'est-à-dire présentant un intérêt majeur et à risque de rupture, avec mise en place d'un suivi national des approvisionnements de ces produits (par exemple, anesthésiques, anticancéreux, antirétroviraux);
- instauration d'un plan de gestion des pénuries à la charge des titulaires d'AMM;
- mise en place d'un circuit d'information rapide facilitant, d'une part, le signalement par les professionnels de santé de toute rupture de stock ou difficultés d'approvisionnement et, d'autre part, le retour d'information vers les prescripteurs et dispensateurs;
- anticipation des arrêts de commercialisation, afin de disposer d'une période transitoire suffisante pour la mise en place de mesures alternatives.

### Distribution parallèle

Les opérations de distribution parallèle de médicaments s'inscrivent, au même titre que les importations parallèles, dans un contexte de libre circulation de marchandises entre les Etats parties à l'Accord sur l'Espace économique européen (EEE). En pratique, la distribution parallèle peut être sommairement définie comme le fait, pour un opérateur économique, d'acquérir dans un Etat partie à l'Accord sur l'Espace économique européen une

## Les médicaments

spécialité faisant l'objet d'une AMM communautaire obtenue par le biais de la procédure centralisée, en vue de sa commercialisation en France. Cet opérateur économique est communément appelé distributeur parallèle et il est étranger au circuit de distribution officiel du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

C'est l'autorité compétente ayant délivré l'AMM qui permet de distinguer importation parallèle et distribution parallèle. Dans l'importation parallèle, la spécialité bénéficie d'une AMM délivrée par l'État membre de provenance et d'une AMM délivrée par l'État membre de destination. Dans la distribution parallèle, elle bénéficie d'une AMM délivrée par la Commission européenne. La distribution parallèle concerne ainsi des spécialités bénéficiant d'une AMM communautaire, valable dans tous les Etats membres. La composition qualitative et quantitative de ces spécialités, en substance(s) active(s) et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont par conséquent identiques à ceux de la spécialité commercialisée en France. Les spécialités ne se différencient d'un Etat membre à un autre que par la version linguistique de la notice et de l'étiquetage et par les spécificités nationales figurant sur le conditionnement extérieur (cadre bleu ou «blue box») en plus des mentions prévues par l'AMM, ainsi que le cas échéant par le contenu du conditionnement effectivement commercialisé (présentation).

Le contrôle des opérations de distribution parallèle relève de la compétence de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Le distributeur parallèle doit également notifier son intention de distribuer parallèlement en France une spécialité bénéficiant d'une AMM communautaire, à l'AFSSAPS et au titulaire de l'AMM. Suite à cette notification, l'Afssaps précise notamment au distributeur parallèle les informations nationales spécifiques qui doivent être mentionnées sur le conditionnement extérieur.

### Contrôle en laboratoire

#### La surveillance du marché national

L'activité de surveillance de marché des médicaments chimiques, sous la forme de contrôles en laboratoire, est réalisée principalement selon deux modalités: enquêtes programmées et en réponse à des sollicitations en cas de suspicion de défaut de qualité. La réalisation d'enquêtes programmées est une activité reposant essentiellement sur une analyse de risque. Cette analyse est réalisée soit de façon qualitative soit de façon quantitative selon le modèle de cotation mis au point dès 2007 par le réseau européen des réseaux de laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL). Ce dernier évalue les risques liés à la probabilité de survenue d'un défaut de qualité, à la nature des effets potentiels et enfin à l'exposition éventuelle. Les analyses réalisées sont également définies en lien avec la nature potentielle du risque présenté par la spécialité analysée. Ainsi, sont programmées chaque année des enquêtes donnant lieu à des certificats d'analyse. Elles concernent les médicaments européens (AMM centralisée, décentralisée ou en reconnaissance mutuelle) ainsi que les médicaments ayant une AMM nationale. Un nombre important de génériques est contrôlé, quelle que soit leur procédure d'AMM. Les échantillons sont issus soit directement des titulaires d'AMM (suite à demande de la part de l'Agence) soit de prélèvements effectués par les inspecteurs de l'Afssaps. Cette part de surveillance de marché repose sur une sélection de molécules (ou préparations) identifiées comme présentant un risque potentiel en croissant différents critères. Les échantillons sont alors prélevés soit chez le fabricant du produit fini (s'il est sur le territoire français) soit chez le producteur en pays tiers (pour les matières premières). Cette coordination permet donc une meilleure identification des produits à risque et un prélèvement choisi des échantillons.

## Les médicaments

En ce qui concerne les plantes, les produits homéopathiques et les huiles essentielles, les contrôles programmés ne sont pas mis en place, mais ils font l'objet d'une offre analytique dans le cadre d'un projet de collaboration avec le Service Commun des Laboratoires de la DGCCRF permettant de contrôler ces produits dans un contexte d'urgence. Par ailleurs, ces ensembles de produits font l'objet de monographies de la Pharmacopée.

En 2011, des compléments alimentaires à base de plantes ont été contrôlés par l'Afssaps dans le cadre de la surveillance des produits achetés sur Internet ou de diverses réquisitions judiciaires. Plusieurs non-conformités ont été relevées notamment en ce qui concerne la teneur en chrome dépassant la limite journalière autorisée ou la présence de guggulstérones (substances permettant de qualifier le produit en tant que médicament par fonction).

L'Afssaps a mené des enquêtes en lien avec une suspicion de défaut de qualité. L'une de celles-ci a porté sur une suspicion de délivrance de produits périmés par la pharmacie d'une maison médicale. Dans ce cadre, sept spécialités (représentant seize lots) ont été contrôlées selon les référentiels en vigueur afin d'évaluer les risques potentiels liés à leur utilisation (compte tenu du fait que des décès sont à l'origine de l'affaire). Une autre enquête a porté sur le contrôle d'un anticancéreux (Thiotepa®) pour vérifier sa qualité suite à une forte suspicion de falsification de la date de péremption. Ces analyses ont provoqué le contrôle d'autres spécialités issues du même fabricant (en cours). L'Afssaps a été de plus sollicités dans le cadre de réquisitions judiciaires ou d'expertises spécifiques (Cf Contrefaçons et falsifications).

### Détection des non-conformités

Le nombre de non-conformités mises en évidence en 2011 pour l'ensemble des médicaments, matières premières chimiques et plantes correspond à 6 % des contrôles programmés et 33 % des contrôles en urgence. A noter que l'analyse de risque telle que mise en place pour la sélection des spécialités contrôlées n'a pas pour objectif de mettre en évidence plus de non-conformités mais des non-conformités potentiellement délétères. Un suivi adapté est mis en place pour chaque non-conformité décelée.

### Contrôles dans un contexte d'urgence

En 2011, 28 spécialités ou préparations médicamenteuses présentant un principe actif d'origine chimique, soit 61 lots, ont été contrôlés, représentant un total de 13 % des contrôles dans cette catégorie de produits. Le taux de non-conformité relevé suite aux contrôles effectués a été de 18 %.

L'Afssaps a également procédé à des analyses dans différents contextes :

- une enquête de qualité relative à des produits périmés prélevés dans le cadre d'une Ordonnance de Commission d'expert dans un centre de soins (10 produits soit 16 lots), tous les produits ont présenté des résultats satisfaisants au regard de leur date de péremption ;
- des enquêtes de qualité à la suite de la survenue d'effets indésirables ou de soupçon d'inefficacité ;
- des inspections d'établissements pharmaceutiques sur le territoire national suite à suspicion de problèmes de contamination, présence d'impuretés à des teneurs non autorisées ou problèmes de fabrication.

## Les médicaments

### Contrôle des matières premières

En lien avec cette activité de contrôle des médicaments, un contrôle des matières premières associées est effectué. Il concerne principalement les substances actives, en particulier celles multi-sources, entrant dans la composition de spécialités génériques (et bénéficiant d'une monographie à la Pharmacopée européenne). Cette activité est également en lien avec la participation active de l'Afssaps aux travaux d'élaboration de la Pharmacopée européenne.

### Contrôle des médicaments génériques

Une enquête particulièrement emblématique en 2011 a été celle portant sur les génériques du Plavix® (clopidogrel). Cette enquête a mené au contrôle par les laboratoires de l'Agence d'une quarantaine de spécialités ayant une AMM européenne ou nationale. Le contrôle des AMM européennes a été géré par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des produits de santé (DEQM) pour le compte de l'EMA. Les différents protocoles ont été mis au point par l'OMCL français. Les matières premières, sous formes de différents sels présents sur le marché, ont également été contrôlées lors des différentes enquêtes.

Par ailleurs, une enquête exhaustive a porté sur les génériques du Levothyrox® comprimé en raison du risque potentiel de perturbation de l'équilibre thyroïdien après substitution du Levothyrox® par un générique ou vice versa (médicaments sous surveillance renforcée).

### Inspection

#### Etablissements pharmaceutiques (fabricants, importateurs, distributeurs en gros) : gestion administrative et inspection sur le terrain

L'année 2011 a été l'occasion de mettre en application l'analyse de risque issu des éléments clés recueillis au cours des années 2009 et 2010 pour la programmation des inspections et leur déroulement. Ceci a permis de focaliser les inspections sur des points jugés critiques, mais a eu comme effet une augmentation sensible du temps passé en inspection ainsi que du nombre moyen d'inspecteurs par mission. Le nombre d'établissements inspectés est resté stable (321) au regard de l'effectif d'inspecteurs. La survenue de problèmes de production (tant en France qu'à l'international) sur des produits jugés comme indispensables a contribué à une augmentation du nombre d'informations à traiter au sein de l'Afssaps, en soulignant l'importance de la mise à disposition rapide d'informations entre les différentes directions. Le nombre d'inspections à l'international est resté globalement stable, mais les inspections ont mis en évidence un plus grand nombre d'établissements non conformes (3 en 2011 contre 1 en 2010). Ceci conduira à relever le niveau de vigilance sur les productions réalisées en dehors de l'Union européenne et d'adapter en conséquence le nombre d'inspections à l'étranger. Concernant l'inspection des établissements fabriquant des produits biologiques, une activité importante a été consacrée aux demandes d'inspections des sites de fabrication de médicaments de thérapie innovante.

L'Afssaps recense, en France au 31 décembre 2011, 1009 établissements pharmaceutiques, dont 301 exploitants, 461 fabricants et/ou importateurs et 459 distributeurs en gros (certains disposant de plusieurs status). Un tiers des établissements a donc été inspecté en 2011, 2 % ont fait l'objet d'une mise en demeure et 5 établissements ont fait l'objet d'une décision de suspension d'activité.

## Les médicaments

### Focus sur Datamatrix: une meilleure traçabilité des médicaments

Les inspections des établissements pharmaceutiques réalisées en 2011 ont permis de vérifier la mise en place de la nouvelle codification Datamatrix. A nouveau, l'Afssaps a sensibilisé les opérateurs sur les bénéfices pour les patients de la traçabilité des lots distribués, via les distributeurs en gros, depuis leurs sorties des établissements pharmaceutiques de fabrication jusqu'aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur des établissements publics et privés établissements de santé. Fin 2011, les spécialités pharmaceutiques commercialisées en officines de pharmacie étaient dotées, pour la quasi-totalité d'entre elles, de cette nouvelle codification Datamatrix comportant le numéro de code d'identification à 13 chiffres, le numéro de lot et la date de péremption.

### Encourager l'innovation: échanges avec les fabricants en amont des demandes d'autorisation de mise sur le marché

Au cours de l'année 2011, l'Afssaps a organisé des rencontres avec les porteurs de projets de développement de médicament ou autre produit de santé. Ces rencontres ont été notamment l'occasion d'informer les industriels sur les exigences réglementaires qui leur seront appliquées lors de leurs demandes d'autorisation sur le marché.

### Inspection des essais cliniques et non cliniques

#### Essais non cliniques

L'inspection des essais non cliniques permet de contrôler les installations en charge de ces essais sur les médicaments et les produits cosmétiques ainsi que les données d'essais portant sur ces produits ainsi que sur les dispositifs médicaux versées notamment dans les dossiers de demande d'autorisation de recherches biomédicales ou d'autorisation de mise sur le marché (voir section des faits marquants relatifs aux dispositifs médicaux).

#### Essais cliniques

L'inspection a pour objectifs de s'assurer de la protection des personnes se prêtant à l'essai et de la qualité des données ainsi que la crédibilité des résultats des essais. L'inspection vise au travers de ses différents programmes à réguler les essais cliniques autorisés qu'ils soient en cours ou bien présentés dans le module 5 des dossiers de demande d'AMM.

En 2011, l'Afssaps a mis en évidence des défaillances majeures et critiques aux bonnes pratiques cliniques au cours de ses missions, qui ont conduit notamment à la suspension en urgence d'un essai clinique et à la remise en cause de la recevabilité de données présentées dans des dossiers de demande d'AMM. L'inspection des essais cliniques permet de contrôler les activités d'un essai ou de plusieurs essais dans le cas d'un système, quel que soit le site inspecté chez le promoteur ou sur les lieux de recherche, y compris lors de la conduite des essais hors du territoire national et en dehors de l'Europe. Elle répond à une demande des services de l'évaluation pour tous les types d'enregistrement (AMM enregistrées en procédure européenne centralisée, en procédure européenne de reconnaissance mutuelle, en procédure européenne décentralisée, en procédure nationale) et vise à s'assurer de la conformité des données d'essai clinique et de la qualité des résultats.

Des contrôles (40 % des missions en 2011) ont également été conduits pour s'assurer de la protection des personnes se prêtant aux essais cliniques en France et à la qualité des données en cours d'essai. L'inspection se fonde sur des critères pré-définis (domaine thérapeutique, phase d'essai, risque...) et prend en compte les éventuels signaux de déviations critiques aux bonnes pratiques cliniques (BPC) qui lui sont transmis.

## Les médicaments

En 2011, sur quarante-huit inspections réalisées (dont 13 pour le compte de l'EMA), plusieurs défaillances ont été soulignées, dont certaines entraînent des conséquences en matière de poursuite de l'essai avec mise en œuvre de plans d'actions correctives/préventives et d'autres remettent en cause la validité et qualité des données des résultats d'essais cliniques. Dans le cas d'investigation de suspicions de fraude, l'inspection a conduit à la transmission au TGI compétent de dossiers pour d'éventuelles suites pénales (1 dossier en 2011).

### Inspection des systèmes de pharmacovigilance

L'inspection de la pharmacovigilance permet de contrôler le système ainsi que les activités de pharmacovigilance et de gestion de données de sécurité issues des essais portant sur des médicaments déjà commercialisés. Tous les médicaments sont concernés, quelque soit le type d'enregistrement: AMM enregistrées en procédure européenne centralisée, en procédure européenne de reconnaissance mutuelle, en procédure européenne décentralisée, en procédure nationale, autorisation temporaire d'utilisation (ATU), autorisation de préparer et délivrer des allergènes préparés pour un seul individu (APSI). L'inspection se fonde sur l'évaluation d'un échantillonnage de médicaments et sur le contrôle de la qualité et de la conformité des données de pharmacovigilance d'un ou plusieurs médicaments identifiés comme à risque. Le fonctionnement global du système de pharmacovigilance est également évalué.

En 2011, sur dix inspections de systèmes de pharmacovigilance réalisées par l'Afssaps (dont deux pour le compte de l'EMA), plusieurs défaillances critiques ont été soulignées pour 4 systèmes de pharmacovigilance, dont certaines entraînent des conséquences en matière de sécurité d'emploi des médicaments et remettent en cause la validité et l'exhaustivité des données de pharmacovigilance. Les actions mises en œuvre par l'Afssaps ou par le CHMP ont eu pour effet de contraindre les titulaires d'AMM à établir et à maintenir un système de pharmacovigilance, à traiter et analyser les données de sécurité et à rédiger et soumettre aux autorités compétentes des rapports de sécurité et des demandes de modification de l'information de sécurité tels que requis par la réglementation en vigueur. Ces actions de l'Afssaps ou du CHMP peuvent être: la suspension partielle de l'autorisation pour exercer l'activité d'exploitation, l'évaluation par le CHMP et/ou l'Afssaps des données de sécurité corrigées par les titulaire d'AMM en réponse aux constats des inspections, les demandes de modification des informations de sécurité contenues dans le résumé des caractéristiques du produit, suspension d'instruction de demandes d'AMM dans l'attente de la mise en conformité du système de pharmacovigilance, mises en demeure.

## Les médicaments

## Chiffres clés

Inspection	Matières premières	Médicaments	Distribution	Pharmaco-vigilance	Essais cliniques	Essais Laboratoire
Nombre d'inspections sur site	105	321	17	11	48	28
- dont en France	77	294	16	11	32	28
- dont à l'étranger	28	27	1	0	16	0
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	23	30	0	1	23	0
Nombre de produits différents prélevés	8	20	0	0	0	0
Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs	338	1048		92	159	77
Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités	0	137		0	33	9
Nombre de mises en demeure	2	18		3	1	0
Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection	36	48		143	67	46
Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection	22	34		51	40	40
Dossiers de soit transmis judiciaires		6				
Dossiers transmis au TGI Justice		4	1			

Gestion administrative (pharmaceutique)	Nombre	Délais de traitement: gestion administrative + inspection (jours)
Autorisation	62	105
Modification d'autorisation sur avis technique simple	63	40
Modification d'autorisation sur avis technique contradictoire	17	144
Modification administrative	150	21
Décision actant la fermeture d'établissements pharmaceutiques	62	NA
Nombre de certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	438	180
Nombre de certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés à la demande des opérateurs	642	18 (délai relatif à la gestion administrative de ces demandes)
Nombre de certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	489	116
Nombre de certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés à la demande des opérateurs	319	19 (délai relatif à la gestion administrative de ces demandes)
Nombre d'établissements «matières premières» déclarés	589	10

## Les médicaments

### Travaux des commissions

#### **Commission nationale d'autorisation de mise sur le marché (AMM)**

La commission d'AMM s'est réunie 19 fois en 2011. L'année 2011 a été notamment marquée par l'augmentation des efforts de transparence liés à l'activité de la commission d'AMM. En effet, les ordres du jour de la commission d'AMM sont désormais systématiquement mis en ligne sur internet en amont de la séance. De plus, à la suite de la séance, un communiqué de presse reprenant les principaux avis de la commission est établi. Enfin, des extraits vidéo des principaux dossiers et le verbatim de chaque séance, sont également mis en ligne.

Une attention particulière a été portée sur l'amélioration de la gestion des liens d'intérêts en séance avec la sortie systématique des membres pour lesquels des liens d'intérêts importants ont été détectés. Parmi les nombreux dossiers examinés par la commission, il est à noter par exemple les dossiers de réévaluation du bénéfice/risque (cf. activités DETH).

#### **Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV)**

En 2011, six réunions de la CNPV se sont tenues et 24 dossiers de pharmacovigilance ont été examinés, notamment l'enquête officielle sur les vaccins contre l'hépatite B où la commission a associé à sa réflexion l'Institut de veille sanitaire, le comité technique de vaccination et l'association des patients ReVahb. Les données présentées devant la commission ainsi que les avis colligés des différents interlocuteurs ont permis à la commission de conclure que la balance bénéfice/risque de la vaccination contre l'hépatite B restait favorable.

Par ailleurs, la CNPV a examiné les données relatives au méthylphénidate, indiqué dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans. La CNPV a ainsi proposé de diffuser une information à destination des familles et des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que les recommandations de surveillance de ses effets indésirables. La commission a également préconisé de renforcer le respect des conditions de prescription et de délivrance avec l'aide d'intermédiaires relayant l'information tels que le conseil national de l'Ordre des Pharmaciens, le conseil national de l'Ordre des médecins, les sociétés savantes, les ARS...

## Les stupéfiants et psychotropes

### Définition du stupéfiant et psychotrope et introduction sur les modalités d'évaluation et de surveillance

L'Afssaps a un rôle spécifique concernant les produits à caractère stupéfiant et psychotrope, que ce soient des médicaments ou non. Cette mission a sa source dans deux conventions internationales adoptées par l'ONU : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. L'objectif de ces conventions est de limiter l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques, et d'éviter tout détournement vers le trafic illicite. Ces conventions prévoient que chaque Etat signataire détermine une administration spéciale, responsable de l'application des conventions ; en France, il s'agit de l'Afssaps. L'Afssaps contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes, surveille et évalue la pharmacodépendance et l'abus des substances psychoactives, qu'elles soient contenues dans des médicaments ou non (à l'exclusion de l'alcool et du tabac).

### Missions de l'Afssaps dans le domaine des stupéfiants et psychotropes

L'Afssaps a un rôle de surveillance du marché licite des stupéfiants et des psychotropes : elle surveille la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes. Des rapports sont établis à partir des déclarations que transmettent les laboratoires pharmaceutiques. Ces rapports sont transmis annuellement à l'OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants).

L'Afssaps évalue, autorise la mise sur le marché et surveille les médicaments dont ceux indiqués dans le traitement de la dépendance aux opiacés (TSO). Elle veille à leur bon usage et informe les professionnels de santé.

L'Afssaps pilote le système national d'addictovigilance et participe au dispositif d'alerte sanitaire concernant les drogues.

### SOMMAIRE

- Définition du stupéfiant et psychotrope et introduction sur les modalités d'évaluation et de surveillance
- Faits marquants
- Activités 2011
  - Contrôle du commerce
  - Encadrement réglementaire et mesures de minimisation des risques
  - Addictovigilance
  - Inspection sur le terrain
  - Travaux des commissions

12306

autorisations  
d'exportation ou  
d'importation

1 771

autorisations  
relatives au  
commerce extérieur

2 448

notifications  
spontanées

27

enquêtes  
d'addictovigilance

## Les stupéfiants et psychotropes

L'Afssaps évalue les substances psychoactives en vue de leur classement comme stupéfiants.

### **Place de l'Afssaps dans la lutte contre la toxicomanie et interactions avec les autres institutions**

Pour réaliser ses missions, l'Afssaps s'appuie sur le réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et sur la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP). Implantés dans des CHU, les CEIP sont au nombre de 13 et couvrent l'ensemble du territoire. La CNSP est composée de professionnels de santé impliqués dans le domaine des addictions, d'experts toxicologues, de pharmacologues et de représentants des différentes administrations en lien avec la lutte contre les drogues et la toxicomanie. Elle propose des avis au Directeur général de l'Afssaps et au Ministre en charge de la Santé afin qu'ils prennent des mesures qui visent à préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné.

L'Afssaps participe également à la mise en œuvre de la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie, coordonnée par la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie). L'Afssaps a également noué un partenariat étroit avec l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT).

Les travaux de l'Afssaps sont également transmis à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) en particulier les données sur les décès par overdoses. Elle transmet également à l'EMA (Agence européenne des médicaments) les cas d'abus impliquant des médicaments et peut aussi évaluer le potentiel d'abus des médicaments dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne.

## Faits marquants

### **Confortan® (méthadone): commercialisation de la première spécialité à usage vétérinaire classée comme stupéfiant**

Confortan 10 mg/mL est une spécialité à usage vétérinaire à base de méthadone utilisée comme analgésique chez le chien et le chat qui a obtenu une AMM en procédure centralisée. S'agissant du premier médicament à usage vétérinaire classé comme stupéfiant, l'ANSES a mis en place un Plan de Gestion des Risques (PGR), en collaboration avec l'Afssaps visant à encadrer son utilisation. La Commission nationale des stupéfiants et psychotropes, en octobre 2010 a souhaité encadrer son utilisation notamment en limitant son utilisation au seul usage professionnel, en limitant la taille des conditionnements, en mettant en place un suivi post-AMM de pharmacovigilance et d'addictovigilance, et en sensibilisant les vétérinaires au risque d'usage détourné de la méthadone. Le circuit de distribution du Confortan® a également été sécurisé. Le laboratoire exploitant et les laboratoires distributeurs en gros de médicaments vétérinaires ont dû apporter des garanties permettant d'assurer la sécurité et la traçabilité des flux d'importation et de distribution. A la demande de l'ANSES, l'Afssaps a aussi contribué à l'élaboration d'une fiche à l'attention des vétérinaires leur rappelant les obligations spécifiques d'encadrement des médicaments classés comme stupéfiants.

## Les stupéfiants et psychotropes

### Encadrement renforcé de la prescription et de la délivrance de Rivotril® (clonazépam)

Rivotril® (clonazépam) est autorisé en France depuis 1986 dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant. Depuis 2006, il fait l'objet d'une surveillance renforcée par le réseau d'addictovigilance de l'Afssaps et de la mise en place d'un PGR depuis 2008. Cette surveillance a mis en évidence un taux très élevé de **prescriptions en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des formes orales (comprimé et solution buvable)**, en particulier dans la prise en charge de la douleur, des troubles du sommeil ou autres troubles psychiatriques. Il a également été observé une utilisation des formes orales à des fins de soumission chimique et un usage détourné croissant chez les toxicomanes.

En 2010, le suivi d'addictovigilance indiquait une persistance élevée de prescription hors AMM de même qu'un usage détourné avéré. La durée de prescription du clonazépam fut alors limitée à 12 semaines.

En 2011, le réseau d'addictovigilance a mis en évidence un trafic concernant principalement la forme comprimé et reposant sur la falsification d'ordonnances.

En conséquence, l'Afssaps a pris deux mesures supplémentaires afin de mieux encadrer et sécuriser la prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril®:

- prescription obligatoire sur ordonnance sécurisée, effective depuis le 7 septembre 2011.
- restriction de la prescription initiale des formes orales de Rivotril® aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin. Cette mesure sera mise en œuvre à compter du 15 mars 2012.

L'Afssaps a réalisé une mise au point permettant d'accompagner les médecins dans leur prise en charge des patients sous Rivotril® afin notamment d'aider à l'arrêt du traitement.

### Méthadone: renforcement de l'information du risque d'intoxication pédiatrique et du risque d'interaction avec la naltrexone

En 2008, la mise sur le marché de la méthadone gélule a été accompagnée de la mise en place:

- d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) par le laboratoire, visant à minimiser les risques de décès et surdosage, intoxication accidentelle en particulier chez l'enfant, abus, usage détourné et trafic;
- d'un suivi national par l'Afssaps via les réseaux d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance.

Le bilan du suivi renforcé des trois premières années de commercialisation n'a pas montré de signaux particuliers concernant le détournement et le mésusage de la méthadone. Toutefois, plusieurs cas d'intoxication accidentelle chez l'enfant ont été rapportés. Ils sont liés dans la majorité des cas, au fait que les patients retirent à l'avance les gélules de leur emballage sécurisé, ou ouvrent à l'avance les flacons de sirop munis d'un bouchon sécurisé. Par ailleurs, plusieurs cas graves d'interaction entre méthadone et naltrexone ont été rapportés. L'Afssaps a ainsi demandé au laboratoire de renforcer l'information envers les professionnels de santé et envers les patients sur ces deux points. Le Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice et l'étiquetage des conditionnements concernant le sirop et la gélule ont été modifiés. Un courrier a été envoyé en octobre 2011 aux professionnels de santé et le courrier destiné aux patients inclus maintenant un visuel, afin de mieux les sensibiliser sur le risque d'intoxication pédiatrique.

## Les stupéfiants et psychotropes

### Activités

#### Surveillance du marché des stupéfiants et psychotropes

Dans le cadre des conventions internationales, l'Afssaps est chargée du contrôle de l'usage licite des stupéfiants et des psychotropes. Cette mission est absolument prioritaire en termes de santé publique. L'Afssaps délivre ainsi des agréments d'activité industrielle (fabrication et distribution de matières premières et de médicaments) ou de recherche clinique et non-clinique et la délivrance d'autorisation d'importation et d'exportation.

La France est le deuxième pays producteur licite d'opiacés. Cette production est mise en œuvre, sous le contrôle de l'Afssaps, par la société Francopia, filiale de Sanofi. Elle cultive 2 variétés de pavots d'où sont extraits la morphine, la codéine et la thébaïne, principalement utilisée pour la transformation en oxycodone et buprénorphine. La France couvre ainsi 20 % de la production mondiale en morphine licite et ses stocks couvrent un an de consommation française (consommation nationale et export).

Dans le cadre du développement de lutte contre la douleur à partir de 1999, de nombreux médicaments à base de morphine et dérivés ont été développés : la consommation de morphine, qui était de 1650 kg en 1998, atteint maintenant 2500 kg par an. La consommation de fentanyl est passée de 8 kg en 1998 à 73 kg en 2009, pour l'oxycodone, la consommation est passée de 1 kg en 1999 à 657 kg en 2009.

Dans le cadre du développement des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés, les consommations de méthadone et de buprénorphine ont progressé depuis 1998. La consommation de buprénorphine était de 151 kg en 1998, elle est de 339 kg en 2009. La consommation de méthadone était de 149 kg en 1998, elle est de 816 kg en 2009.

Pour assurer ses activités de surveillance du marché, l'Afssaps utilise le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'UNODC (Organisation des Nations Unies contre la Drogue et le Crime). D'autre part, à l'initiative de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS), l'Organe des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (UNODC) a initié le développement d'un système électronique d'échange entre autorités et l'OICS des autorisations d'importation et d'exportation de stupéfiants et psychotropes. Au cours de l'année 2011, l'Afssaps a participé à trois groupes d'experts, visant à définir les fonctionnalités et les mesures de sécurité du système qui pourraient être mises en production fin 2012.

#### Encadrement réglementaire et minimisation des risques

Diverses mesures ont été mises en place pour réduire le mésusage ou l'usage détourné : la réduction de la taille du conditionnement, la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier, la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage. Il a été également demandé au laboratoire de modifier la formulation de la solution buvable afin de limiter les risques de soumission chimique.

Une des mesures visant à contrôler la circulation des produits psychotropes est la délivrance d'autorisation individuelle de transport de médicaments stupéfiants. En effet, à titre exceptionnel, l'Afssaps permet à des patients traités par des médicaments stupéfiants, (antalgiques ou de substitution de la dépendance aux opiacés) de les transporter à l'étranger lors de voyage hors espace Schengen. En 2011, 186 autorisations ont été délivrées par l'Agence.

## Les stupéfiants et psychotropes

### Addictovigilance

L'Afssaps pilote le système national d'addictovigilance qui repose sur les 13 Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) et les professionnels de santé. Pour repérer et évaluer l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné des médicaments ou des substances psychoactives, les CEIP ont mis en place des études spécifiques de recueil et d'évaluation. Ainsi, à côté du recueil des notifications spontanées des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné notifiés par les professionnels de santé, les CEIP conduisent des enquêtes annuelles dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes (OPPIDUM<sup>1</sup>), auprès des médecins généralistes (OPEMA<sup>2</sup>), auprès des pharmaciens d'officine (OSIAP<sup>3</sup> et ASOS<sup>4</sup>) ou auprès des experts toxicologues analystes (DRAMES<sup>5</sup> et Enquête nationale sur la soumission chimique).

La surveillance exercée par le biais du réseau des CEIP permet à l'Afssaps :

- d'évaluer de manière constante et régulière le profil de sécurité des produits concernés ;
- d'assurer l'information sur le risque en matière de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné ;
- de prendre des mesures correctrices ou préventives pour préserver la santé publique ;
- de participer à la gestion des signalements susceptibles de générer une alerte concernant les drogues au niveau national.

En 2011, le réseau a collecté plus de 2448 notifications spontanées et 27 dossiers ont donné lieu à une enquête d'addictovigilance (c'est à dire une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance) qu'il s'agisse de demandes d'autorisation de mise sur le marché (examen des conditions de prescription et de délivrance d'une forme orale de midazolam, par exemple), de suivi post-AMM de médicaments (suivi renforcé des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés, enquête d'addictovigilance sur les médicaments contenant du clonazépam ou de la tianeptine, par exemple) ou bien de substances utilisées à des fins récréatives pour leurs propriétés psychoactives (GBL, «poppers» ou des cathinones substituées).

(1) OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

(2) OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

(3) OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

(4) ASOS (Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées)

(5) DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)

### Les stupéfiants et psychotropes

Bilan d'activité par dossier

	2010	2011	Exemples
Enquête post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques	11	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actualisation de l'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance du clonazépam</li> <li>• Actualisation de l'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance de la tianeptine</li> <li>• Point sur le potentiel d'abus et de dépendance des spécialités à base de zolpidem</li> <li>• Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance des spécialités à base de méthylphénidate</li> <li>• Actualisation de l'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance du flunitrazépam</li> <li>• Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du trihexyphénidyle</li> <li>• Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance des spécialités à base de doxylamine</li> </ul>
Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de demandes d'AMM	16	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation d'une demande d'AMM de dispositifs transdermiques de buprénorphine</li> <li>• Examen des conditions de prescription et de dépendance de Buccolam® (midazolam)</li> </ul>
Suivi national de pharmacodépendance	2	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spécialités à base de buprénorphine haut dosage</li> <li>• Spécialités à base de tramadol</li> <li>• Spécialités à base fentanyl</li> </ul>
Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives (plantes, drogues de synthèse,...)	6	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise à jour des données sur l'abus et l'usage détourné des poppers</li> <li>• Mise à jour des données sur l'abus et l'usage détourné de la GBL</li> <li>• Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cathinones substituées</li> <li>• Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la phentermine</li> <li>• Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la lisdexamphétamine</li> </ul>
Recommandations générales	2	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommandations galéniques visant à limiter le détournement de la voie d'administration</li> <li>• Mise au point sur l'initiation et le suivi du traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage</li> <li>• Participation à la mise au point sur les modalités d'arrêt du Rivotril®</li> </ul>

## Les stupéfiants et psychotropes

### Données 2011

Notifications	2 520 notifications spontanées
OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse): enquête menée dans les structures de soins aux toxicomanes	Nombre de fiches-patients: 5200
OPEMA (Observation de Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)	Nombre d'observations: 1500
OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible): étude des ordonnances falsifiées	Nombre d'ordonnances falsifiées recueillies: 461
ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)	Nombre d'ordonnances: 624
Enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique	Nombre de notifications: 349
DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)	Nombre de décès enregistrés: 276

### Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes

	2010	2011
Commerce intérieur: total	1799	1771
Fabricants Médicaments/Matières premières	109	146
Dépositaires	26	33
Grossistes Répartiteurs	163	163
Scientifiques: stupéfiants/psychotropes	1 117/336	979/393
Transitaires: Stupéfiants/psychotropes	21/27	28/29
Export/Import: total	12798	12306
- autorisations d'importation de stupéfiants	1927	1895
- autorisations d'exportation de stupéfiants	2267	2167
- autorisations d'importation de psychotropes	1718	1749
- autorisations d'exportation de psychotropes	6886	6495

### Les stupéfiants et psychotropes

## MISE AU POINT SUR L'INITIATION ET LE SUIVI DU TRAITEMENT DE LA PHARMACODÉPENDANCE MAJEURE AUX OPIACÉS PAR BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE

La buprénorphine haut dosage (BHD) a été mise sur le marché en 1996 pour le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés, quelques mois après la méthadone.

La mise à disposition de ces traitements en France en 1996 a rapidement montré une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes ainsi qu'une réduction des transmissions virales. Cependant les mésusages, l'usage détourné et le trafic des spécialités à base de buprénorphine ont conduit l'Afssaps à demander aux laboratoires la mise en place d'un plan de gestion de risques pour ces spécialités, en complément de la surveillance renforcée effectuée par l'Afssaps et ses réseaux de vigilance.

Les mésusages persistant néanmoins, l'Afssaps a diffusé en octobre 2011 une mise au point destinée aux professionnels de santé sur l'*«Initiation et le suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage»*, afin de continuer à mettre à disposition ces médicaments dans les meilleures conditions. Cette mise au point, destinée plus particulièrement aux médecins généralistes, a pour but de les aider dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés et de rappeler le bon usage de la buprénorphine haut dosage.

Introduite pas une liste de «*messages clés*», ce document rappelle notamment les étapes de l'initiation du traitement, les modalités de son suivi, les situations nécessitant une prise en charge particulière comme la prise en charge de la douleur, des co-addictions, la grossesse. Cette mise au point recommande notamment un suivi très rapproché des patients le premier mois de traitement avec une prescription hebdomadaire et le recours à un spécialiste en addictologie quand les posologies journalières sont élevées ou en cas de difficultés pour obtenir une stabilisation du traitement. La mise au point précise également que le pharmacien est un acteur majeur de la prise en charge du patient sous BHD.

## INTERDICTION DE L'OFFRE ET DE LA CESSION AU PUBLIC DE LA GBL ET DU 1.4-BD

La GBL (gamma-butyrolactone) et le 1,4-BD (1,4-butanediol) sont des produits chimiques très utilisés en industrie. Ces produits sont aussi des précurseurs chimiques du gamma-hydroxybutyrate, plus connu sous le nom de GHB ou de «drogue du viol». La GBL et le 1,4-BD sont métabolisés par l'organisme en GHB.

Depuis la mise sous contrôle du GHB, le nombre d'intoxications avec les précurseurs du GHB a augmenté aux États-Unis et en Europe. Plusieurs pays de l'Union européenne ont déjà pris des mesures pour restreindre leur accès.

En France, le réseau de toxicovigilance et le réseau d'addictovigilance ont recueilli entre 2005 et 2009, 177 cas d'intoxication au GBL. Le bilan des cas notifiés aux CEIP entre octobre 2009 et avril 2011 fait état de 34 nouveaux cas parmi lesquels 28 cas d'intoxication aigüe dont un décès. La grande majorité des ingestions volontaires sont symptomatiques avec des troubles respiratoires, des troubles de la conscience, et une altération des fonctions vitales pouvant aller jusqu'au coma et au décès. Les cas d'intoxication volontaire concernent majoritairement des jeunes adultes qui consomment ces produits dans des lieux festifs variés mais aussi à domicile.

En raison de l'augmentation significative de consommation à des fins récréatives et de l'augmentation des cas graves d'intoxication, d'abus et de dépendance, le ministre chargé de la Santé a décidé d'interdire par arrêté du 2 septembre la vente et la cession au public de la GBL et du 1,4-BD en tant que matières premières ainsi que celles des produits manufacturés en contenant à une concentration strictement supérieure à 10% et/ou pour des contenants de plus de 100 ml. Cette décision fait suite à la proposition d'interdiction de l'Afssaps, après avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Cette mesure doit permettre de réduire le nombre et la gravité des intoxications avec ces produits dont la toxicité pose un réel problème de santé publique.

En France, le GHB est classé comme stupéfiant depuis 1999.

# FOCUS

## Les stupéfiants et psychotropes

### Travaux de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes

Les résultats des enquêtes d'addictovigilance menées par le réseau des CEIP sont examinés par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) qui a principalement pour mission de donner des avis au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Afssaps sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance, l'abus et l'usage détourné.

Les mesures proposées visent à favoriser le bon usage des médicaments psychoactifs en renforçant l'encadrement de leur prescription et de leur délivrance et l'information des prescripteurs et des patients. Ces mesures sont le plus souvent accompagnées d'un plan de gestion de risques européen et/ou national. La Commission peut également proposer de soumettre les substances psychoactives présentant un risque pour la santé publique à des mesures de contrôle, en particulier par l'application de tout ou partie de la réglementation des stupéfiants.

En 2011, la Commission a ainsi examiné 14 dossiers qui ont notamment conduit les autorités sanitaires à prendre les mesures suivantes :

- la modification des conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril® (clonazépam) (cf. faits marquants),
- la diffusion d'une mise au point sur l'initiation et le suivi du traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (cf. ci-dessous)
- la réévaluation du rapport bénéfice/risque du Stablon® (tianeptine),
- le rappel des conditions de prescription et de délivrance et des recommandations de surveillance des effets indésirables des médicaments contenant du méthylphénidate
- l'inscription de la 4-fluoroamphétamine sur la liste des stupéfiants (arrêté du 7 mars 2011).
- l'interdiction de l'offre et de la cession au public des «poppers» (arrêté du 29 juin 2011)
- l'interdiction de l'offre et de la cession au public de la GBL et 1,4-butanediol (1,4 BD) et des produits en contenant à une concentration strictement supérieurs à 10% m/v et pour des contenants de plus de 100 ml (arrêté du 2 septembre 2011).

## Les médicaments et produits biologiques

### SOMMAIRE

#### ■ Introduction

#### ■ Activités 2011

- Vaccins et médicaments dérivés du sang, des produits biologiques au statut réglementaire particulier
- Thérapies innovantes (produits de thérapie cellulaire et de thérapie génique)
- Produits sanguins labiles
- Organes, tissus et cellules
- Les produits thérapeutiques annexes (PTA)
- Le lait maternel collecté en lactarium
- Produits contenant des micro-organismes hautement pathogènes pour l'homme et des toxines (MOT)
- Actions menées par l'Afssaps dans d'autres domaines
- Travaux des commissions

## Les médicaments et produits biologiques

### Introduction

Les produits biologiques couvrent une multiplicité de médicaments ou autres produits de santé, le plus souvent issus du corps humain : produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, préparations de thérapie génique, préparation de thérapie cellulaire et produits entrant en contact avec ces produits au cours de leur conservation, préparation, transformation, conditionnement ou transport avant utilisation thérapeutique chez l'homme (Produits thérapeutiques annexes - PTA). Certains sont parfois très anciens comme les médicaments extractifs (insuline) mais la plupart présente un intérêt thérapeutique associé à leur caractère innovant. Tous ces produits (à l'exception des organes greffés en routine) font l'objet d'une autorisation par l'Afssaps ou d'une inscription sur une liste fixée par décision du Directeur général pour les produits sanguins labiles. Depuis 2006, les essais cliniques portant sur les produits biologiques (organes, tissus, greffes multi-tissus, thérapie cellulaire, thérapie génique, produits sanguins labiles) sont également tous soumis à une autorisation explicite de la part de l'Afssaps. La recherche dans le domaine de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire est particulièrement riche de perspectives. Les greffes d'organes ou multi-tissu sont également en développement, bénéficiant des avancées médicales (immunosuppression) et chirurgicales. L'Afssaps accompagne des projets de «premières chirurgicales» avant de les autoriser dans le cadre des recherches biomédicales (greffe de face, mains et avant-bras, et greffe de bronche artificielle composite incluant un fragment d'aorte).

L'évaluation des produits biologiques repose sur les mêmes critères fondamentaux du bénéfice et du risque que ceux appliqués au médicament : intérêt thérapeutique, efficacité, sécurité d'emploi, qualité pharmaceutique. Le risque de contamination virale, microbiologique ou par d'autres agents biologiques infectieux est particulièrement suivi en raison de l'origine des produits biologiques et du fait que leur procédé de préparation ne comporte pas nécessairement d'étape susceptible de réduire de telles contaminations.

### Evaluation des risques de transmission d'agents pathogènes: Sécurité virale

Qu'il s'agisse de produits biologiques, de médicaments ou d'autres produits de santé, dès lors que des substances d'origine humaine ou animale entrent dans leur composition ou sont utilisées au cours de leur préparation, la sécurité virale est une composante majeure de leur évaluation, au regard de la transmission des virus conventionnels et des agents transmissibles non conventionnels (prions). Cette évaluation conjugue trois aspects :

- la qualité du matériel de départ et des autres matières premières entrant dans la composition des produits ;
- les contrôles virologiques menés en cours de production ;
- L'efficacité des procédés d'élimination et d'inactivation des virus. Le risque de contamination virale, microbiologique ou par d'autres agents biologiques infectieux des produits issus du corps humain est particulièrement suivi en raison de leur origine et parce que leur procédé de préparation ne comporte pas toujours d'étape susceptible de réduire de telles contaminations.

## Les médicaments et produits biologiques

### Activités

#### Vaccins et médicaments dérivés du sang, des produits biologiques au statut réglementaire particulier

##### Vaccins

L'arrêt de la transmission, voire l'éradication de certaines maladies, sont pour la plupart le seul fait des campagnes de vaccination. Dans le cadre de la politique vaccinale, l'Afssaps occupe une place de premier rang. Son action est triple : elle évalue la sécurité d'emploi des vaccins avant leur mise sur le marché et tout au long de leur vie, elle contrôle chaque lot avant sa commercialisation sur le marché français ou européen et elle inspecte les sites de production.

Les vaccins sont des médicaments. Avant sa mise sur le marché par un fabricant en Europe, chaque lot de vaccin doit être libéré par une autorité nationale. En France, c'est l'Afssaps qui assure cette libération. L'expertise réalisée sur chaque lot de vaccins est double. Elle porte à la fois sur des contrôles en laboratoire indépendants en termes d'identité, d'efficacité et de sécurité du vaccin et une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant. Pour chaque vaccin, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments à Strasbourg (DEQM - Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet une reconnaissance mutuelle entre les Etats membres et évite des duplications inutiles de tests.

##### Contrôle en laboratoire et libération des lots de vaccins

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. L'activité de l'Afssaps dans ce domaine représente selon les années de 35 à 40 % de la totalité des lots libérés en Europe, et environ 50 % de ceux libérés en France. En 2010, 2055 lots de 38 vaccins différents provenant de 5 fabricants ont été libérés par l'Afssaps, dont la majorité pour le marché européen (1 475), les autres lots étant destinés aux appels d'offre des Nations-Unies pour le compte de l'OMS, ou à des demandes directes d'exportation vers des pays tiers. Cette place prépondérante de l'Afssaps s'explique par la reconnaissance de sa compétence au niveau européen et international, reposant sur le bénéfice des trois métiers qu'elle exerce : évaluation, contrôle et inspection. C'est cette même interaction entre les trois métiers qui favorise la performance et la célérité de la libération de lots.

Au-delà de la garantie supplémentaire pour le patient que représente cette libération de lots, l'Afssaps y voit un intérêt scientifique car elle dispose de l'ensemble des données de production et de contrôle d'un produit qui lui permet d'effectuer des suivis de tendances pour chaque vaccin pour prévenir toute irrégularité de la qualité au niveau des procédés de fabrication avant même la détection de non-conformité. De même, l'Agence constitue des banques de données pertinentes issues de ses propres contrôles ou du réseau européen des laboratoires de contrôles lui permettant de réagir dans des délais extrêmement rapides en cas de défaut de qualité.

En définitive, ces données permettent indépendamment des éléments que fournissent les fabricants de mieux appréhender le niveau de risque réel, de définir rapidement des stratégies d'investigation notamment des paramètres complémentaires pertinents à

## Les médicaments et produits biologiques

contrôler, de fournir *a posteriori* des informations logistiques sur le nombre de doses ayant circulé en France et dans les autres pays d'Europe, ainsi que de transmettre les informations et investigations en cours dans ces autres pays.

Pour assurer le suivi des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité des vaccins, l'Afssaps utilise son expertise sur les différentes familles de vaccins. L'Agence est également régulièrement sollicitée pour l'évaluation des AMM de vaccins (nouvelle demande ou modification) pour lesquels elle assure ou assurera la libération.

### Médicaments dérivés du sang (MDS)

Un médicament dérivé du sang est un produit présentant la particularité d'être fabriqué à partir du sang ou du plasma humain. Comme tout médicament, il est soumis à une autorisation de mise sur le marché. Il n'est donc autorisé à être utilisé chez les malades qu'après évaluation, par l'Afssaps, de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité. De plus la mise sur le marché d'un MDS nécessite une procédure de libération de lots similaire à celle des vaccins.

A titre d'exemples, l'albumine, les immunoglobulines, certains facteurs de coagulation constituent des médicaments dérivés du sang.

Les médicaments dérivés du sang répondent au même processus d'évaluation et de libération de lots que les vaccins. L'Afssaps joue un rôle prépondérant dans ce domaine puisqu'elle figure parmi les 5 premiers centres libérateurs en Europe.

### Processus de révision des exigences en termes d'évaluation et de contrôle : exemple de la monographie de la Pharmacopée européenne sur les immunoglobulines

L'observation d'une augmentation de la fréquence des accidents thromboemboliques (TEE) chez des patients ayant reçu des préparations d'immunoglobulines a déclenché la mise en œuvre des procédures européennes d'arbitrage prévues dans de tels cas, suivies d'une série de mesures au niveau mondial et européen, dont la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments concernés. Il s'agissait des solutions d'immunoglobulines intraveineuses (IgG IV) Octagam.

L'Afssaps, laboratoire officiel de contrôle des médicaments (OMCL - Official Medicines Control Laboratory) en charge entre autre de la libération de lot des médicaments dérivés de sang pour la France, a travaillé en collaboration avec ses partenaires du réseau des OMCL et la FDA à la caractérisation de marqueurs biologiques présents dans les lots incriminés dans les accidents thromboemboliques. Elle a en particulier adapté le test de génération de thrombine (TGA) à ce type de produits et en a validé le seuil après analyse de 33 lots d'immunoglobulines intraveineuses dont 8 lots d'Octagam impliqués dans les accidents thromboemboliques. Les résultats de ces travaux ont été présentés lors d'un colloque aux Etats-Unis organisé par la FDA ainsi qu'au réseau des OMCL. L'industriel devait apporter des réponses satisfaisantes à toutes les questions posées pour recouvrer ses AMM. A l'issue des investigations menées par l'industriel, les autorités nationales compétentes et les OMCL, et suite à la mise en œuvre par le fabricant d'une nouvelle étape de purification, la suspension des AMM a été levée le 30 mai 2011 et l'Afssaps a été l'un des trois laboratoires nationaux en charge de la libération des nouveaux lots d'Octagam pour le marché européen. Dix neuf lots ont ainsi été contrôlés et libérés entre mai et décembre 2011.

## Les médicaments et produits biologiques

L'Afssaps a décidé d'étendre son programme de surveillance à toutes les immunoglobulines du marché national. En 2011, les équipes des laboratoires ont ainsi contrôlé plus de cinquante lots des onze spécialités d'immunoglobulines commercialisées en France. Cette surveillance du marché devrait se poursuivre en 2012, avec la mise en application de la nouvelle monographie de la Pharmacopée européenne des IgG IV. En effet, elle a été révisée pour compléter la rubrique production avec un paragraphe portant sur l'identification et l'élimination des agents procoagulants.

A la demande de la France, le libellé «ne présente pas d'activité thrombogène procoagulante» et son interprétation figurent dans une note relative à la monographie. La monographie révisée a été adoptée en juin 2011 et mise en application rapide au 1<sup>er</sup> janvier 2012 par tous les états membres. Cette révision est une étape intermédiaire en attendant l'introduction de méthodes spécifiques avec des limites harmonisées lorsque les études collaboratives internationales auront été finalisées. Par ailleurs la monographie sur les immunoglobulines utilisées par voie sous-cutanée a également été révisée et adoptée en novembre 2011.

Concernant la surveillance du marché national des médicaments du sang (MDS), en plus des campagnes nationales de contrôle des produits fabriqués par le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), une grande campagne nationale de contrôle des immunoglobulines intraveineuses du marché français a été menée suite à l'affaire Octagam® (cf. rubrique Europe). En 2011, 88 lots de différents fabricants ont été contrôlés au regard des nouveaux tests mis en place pour apprécier les éventuels effets thromboemboliques d'un produit. Il faut noter, qu'après l'ajout d'une étape supplémentaire de purification par Octapharma sur le procédé de fabrication d'Octagam®, tous les produits contrôlés se sont avérés conformes.

Les données concernant les établissements pharmaceutiques fabricants des vaccins et autres médicaments biologiques sont mentionnées dans les tableaux relatifs aux médicaments.

Gestion administrative (produits biologiques)	Nombre	Délais de traitement: gestion administrative + inspection (jours)
Autorisation/renouvellement Etablissements transfusion sanguine (ETS)	0	-
Modification ETS	40	56
Autorisation/renouvellement BT/UTC	42	138
Modification BT/UTC	14	NA
Autorisation/renouvellement import/export	5	167
Modification import/export	5	152
Fermetures	5	NA

## Les médicaments et produits biologiques

### ESSAIS CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE



#### Thérapies innovantes (produits de thérapie cellulaire et de thérapie génique)

Les produits de thérapie cellulaire sont obtenus après préparation de cellules humaines ou animales. Les cellules sont dites autologues lorsque le patient reçoit ses propres cellules, allogéniques lorsqu'elles sont prélevées chez des donneurs puis administrées au patient après préparation, xénogéniques si elles sont prélevées sur des animaux et administrées à des patients après préparation. Les indications visées par les essais cliniques de thérapie cellulaire sont majoritairement en oncologie et onco-hématologie, avec 61 % des 320 essais des dossiers déposés depuis 1996.

#### Contrôle en laboratoire des produits de thérapie cellulaire

En raison des politiques de santé publique mises en œuvre pour augmenter le nombre d'unités de sang placentaire disponibles pour la greffe en France (objectif: 50 000 unités de sang placentaire banqués en 2020), de nouvelles banques sont autorisées et commencent à adresser des échantillons de sang placentaire pour contrôle à l'Afssaps. Une activité de mesure des lymphocytes T viables (marquage CD45/CD3/7-AAD) sur ces produits décongelés a donc été mise en place. En effet, différents procédés de préparation sont en vigueur, le contrôle externe devrait participer à évaluer l'impact sur la qualité des sanguins placentaires issus de ces procédés et sur la stabilité de ces produits. Enfin, un projet de recommandations pour le prélèvement est à l'étude avec la biovigilance pour tendre à diminuer le taux de contamination bactérienne des unités prélevées qui est aujourd'hui de 6 %. Par ailleurs, le contrôle externe se poursuit plus particulièrement sur les produits allogéniques où les numérations lymphocytaires manquent encore de standardisation et où des problèmes de qualité particuliers sont actuellement explorés, par exemple, les caractéristiques des produits provenant d'un donneur apparenté ou non apparenté, l'âge du donneur, la cellularité et la fraction granuleuse.

#### Détection des non conformités des produits de thérapie cellulaire

Les contaminations ont porté sur un greffon de cellules souches hématopoïétiques périphériques contaminé par *Staphylococcus warneri*, un autre contaminé par *Staphylococcus epidermidis* et *Kocuria kristinae* et un greffon de moelle osseuse contaminé par *Staphylococcus warneri*.

INSPECTION	Unité de thérapie cellulaire (UTC) et banques de tissus (BT)
Nombre d'inspections sur site	30
- dont en France	30
- dont à l'étranger	0
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	0
Nombre de produits différents prélevés	0
Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs	62
Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités	10
Nombre de mises en demeure	2
Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection	73
Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection	39

## Les médicaments et produits biologiques

La thérapie génique est une approche thérapeutique visant au transfert d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique chez l'homme et à son expression consécutive *in vivo*. Ces produits peuvent être utilisés directement chez le patient (utilisation *in vivo*) ou pour traiter des cellules du patient avant réadmission (utilisation *ex-vivo*). Le système permettant le transfert du matériel génétique est appelé « vecteur ». Les vecteurs les plus fréquemment utilisés sont des vecteurs viraux (virus dont on a éliminé le facteur pathogène). Des vecteurs non viraux peuvent également être utilisés.

L'évaluation des demandes d'essais cliniques porte sur les aspects qualité et sécurité et sur le rapport bénéfice/risque dans l'indication proposée. Elle est réalisée par un groupe d'experts multidisciplinaire nommé à cet effet. Les risques pour l'environnement lorsque ces essais mettent en œuvre des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) sont évalués par le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) qui est amené à formuler des avis en matière de confinement pour la production et l'utilisation d'OGM et aux conditions de dissémination volontaire des OGM dans l'environnement (avis sur les demandes d'agrément de site, avis de classement de l'OGM).

### Contrôle en laboratoire des produits de thérapie génique

Les produits innovants de thérapie génique ne font pas l'objet de contrôles programmés mais de développement de méthodes en partenariat avec des experts nationaux du domaine pour transfert technologique et mise à disposition de matériels biologiques (virus associés à l'adénovirus, appelés AAV, et lentiviraux). Ce partenariat porte également sur la mise en place d'un programme scientifique de développement des contrôles appliqués aux vecteurs AAV8. Certains contrôles déjà mis en œuvre par l'Afssaps pour les AAV feront l'objet des travaux collaboratifs au sein du réseau thérapie génique des OMCL en 2012. La participation systématique de scientifiques des laboratoires à l'évaluation des dossiers de demande d'essais cliniques en thérapie cellulaire et génique ainsi qu'à l'évaluation des demandes d'autorisations procédé/produits aide à déterminer les priorités de l'Afssaps en matière de contrôle en laboratoire.

## PROCÉDURE VHP (« VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE ») SUR DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE EXPÉRIMENTAUX

L'année 2011 est marquée par la soumission de trois procédures VHP (« Voluntary Harmonisation Procedure ») portant sur des médicaments de thérapie innovante expérimentaux. Cette procédure permet au promoteur de réaliser une présoumission pour une recherche biomédicale portant sur un médicament, via le *Clinical Trial Facilitation Group* auprès de plusieurs Etats-membres de l'Union européenne. Cette démarche est volontaire aussi bien pour le promoteur que pour les autorités compétentes. Cette démarche vise à faciliter le dépôt de demande d'autorisation d'essai clinique multicentrique auprès des états-membres concernés. L'objectif est d'aboutir à terme à l'harmonisation des évaluations portant sur les essais cliniques au niveau européen.

## ESSAIS CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE

5

dépôts de  
demande  
d'autorisation  
d'essai

3

demandes  
étaient  
recevables

18

demandes  
de modification  
substancielle

## PLATEFORME GÉNOTOXICITÉ

L'année 2011 a été marquée par la mise en place au sein des laboratoires de l'Agence d'un pôle génotoxicité et mutagénèse en biologie qui viendra compléter les compétences développées depuis plusieurs années en physico-chimie. La première phase a porté sur l'aménagement des laboratoires confinés, l'équipement scientifique, la formation pratique du personnel aux tests d'Ames et de micronoyau *in vitro* et la mise en place des BPL. L'équipe est constituée de 3 techniciens et d'un scientifique. La deuxième phase sur 2012 portera sur la validation des deux tests et la construction progressive de la base de données tandis que l'acquisition des compétences sera complétée sur le micronoyau *in vivo*.

**Les médicaments et produits biologiques****INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES**

Les essais cliniques sont sujets à inspection afin de contrôler les activités qui y sont menées, quel que soit le site inspecté chez le promoteur (le plus souvent institutionnel, laboratoire pharmaceutique français ou étranger, un prestataire de service, une association, un établissement de soins, un médecin...), ou sur les lieux de recherche. En 2011, dans le domaine des thérapies géniques et thérapies cellulaires, ce sont 5 inspections qui ont été conduites dont deux missions pour le compte de l'EMA, pour une demande d'AMM d'un produit en procédure centralisée. Par ailleurs, les résultats d'une inspection présentant des insuffisances majeures ont conduit l'Afssaps à mettre en demeure le promoteur de mettre en place les actions correctives, pour permettre la poursuite de l'essai dans l'intérêt de la sécurité des patients.

**STATUT PARTICULIER DES THÉRAPIES INNOVANTES PRÉPARÉES PONCTUELLEMENT**

La loi n° 2011-302 publiée en mars 2011 transpose l'exemption prévue par le règlement n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement. Elle définit les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement. A la différence des médicaments de thérapie innovante, qui relèvent obligatoirement d'une autorisation de mise sur le marché selon la procédure centralisée s'appliquant dans tous les Etats-membres de l'Union européenne, ces médicaments ont un encadrement national. Une définition très restrictive est donnée, dérogeant au principe général d'une autorisation de mise sur le marché européenne. Par ailleurs, ils sont soumis à des exigences de qualité et de suivi similaires.

## Les médicaments et produits biologiques

### Produits sanguins labiles

Les produits sanguins labiles sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma et des cellules sanguines d'origine humaine. Parmi ces produits on distingue les produits autologues, destinés au donneur lui-même, des produits homologues, destinés à une autre personne que le donneur.

#### Produits sanguins labiles

NOMBRE TOTAL DES AVIS SUR LES DOSSIERS SPECIFIQUES: 28		
Nouvelles demandes	avis favorable	10
	mesure d'instruction	3
	TOTAL	13
Modifications	avis favorable	11
	mesure d'instruction	4
	TOTAL	15
NOMBRE TOTAL DES AVIS SUR DES DEMANDES DIVERSES: 23		
Essais cliniques		4
Demandes d'avis scientifique sur un projet de dossier		3
Auditions des firmes ou des opérateurs		3
Examens des données de contrôle qualité		2
Liste et caractéristiques des PSL		8
Autre avis (réunions avec l'EFS)		3

Seuls peuvent être distribués ou délivrés à des fins thérapeutiques, les produits sanguins labiles (PSL) figurant sur une liste et dont les caractéristiques sont fixées par une décision du directeur général de l'Afssaps. L'inscription sur cette liste est réalisée à l'issue de l'évaluation d'un dossier technique portant sur le PSL lui-même. Cette évaluation est réalisée sans préjudice de la réglementation relative aux dispositifs médicaux contribuant à l'obtention des PSL. La liste des PSL est régulièrement complétée et actualisée en fonction de l'évolution des connaissances et des techniques et des éventuelles réévaluations du bénéfice et du risque des PSL menées lorsque des éléments nouveaux sont identifiés lors de leur utilisation en pratique transfusionnelle courante. Un avis aux demandeurs a été mis en ligne en janvier 2011 sur le site internet de l'Agence afin de faciliter la lecture du cadre réglementaire applicable à l'évaluation des PSL et de préciser les procédures, formats et contenus du dossier à fournir. Enfin, il renseigne sur les critères d'évaluation recommandés pour l'examen des dossiers.

### PRODUITS SANGUINS LABILES



## Les médicaments et produits biologiques

### Hémovigilance

L'hémovigilance de l'Afssaps s'exerce en particulier par la mise à disposition du système national de télé-déclaration e-FIT. Celui-ci permet aux correspondants des établissements de santé ou de transfusion sanguine la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle, des effets indésirables graves survenus chez le donneur de sang et des effets indésirables survenus chez le receveur de produits sanguins labiles (PSL). Cet accès offre la possibilité d'analyse des déclarations et d'intervention rapide aux autres membres du réseau: coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, pôle vigilances de l'Etablissement Français du Sang (EFS), hémovigilance du centre de transfusion sanguine des armées et unité nationale d'hémovigilance de l'Afssaps. Tout évènement pouvant avoir un impact secondaire est immédiatement transmis, grâce au signalement de toute déclaration à l'ensemble des membres du réseau.

### CHIFFRES CLÉS DE L'HÉMOVIGILANCE

**13 889**  
déclarations  
d'hémovigilance

**7 772**  
effets indésirables  
chez les receveurs

**652**  
incidents  
de la chaîne  
transfusionnelle

**1 281**  
informations  
post-don

**4 184**  
effets indésirables  
graves chez les  
donneurs

## RÉÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DU PLASMA FRAIS CONGELÉ VIRO-ATTÉNUÉ PAR TRAITEMENT AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Le plasma frais congelé est un produit utilisé en transfusion sanguine (produit sanguin labile), indispensable dans certaines situations pouvant engager le pronostic vital du malade (hémorragies, interventions chirurgicales, maladies sanguines...). Durant l'année 2011, trois produits étaient disponibles sur le marché français: le plasma viro-atténué par Amotosalem, le plasma viro-atténué par le bleu de méthylène (BM) et le plasma viro-atténué par solvant détergent.

Dans le cadre de ses missions de surveillance des produits sanguins labiles (hémovigilance), l'Afssaps a mis en évidence des manifestations allergiques rares survenant lors de la transfusion du plasma BM (1 cas sur environ 16 000 poches de plasmas transfusées). Ces manifestations sont plus fréquentes qu'avec les autres types de plasma. Parallèlement, le contrôle continu de la qualité des produits sanguins labiles, réalisé conjointement par l'Afssaps et l'Etablissement français du sang (EFS), a permis d'identifier une plus grande variabilité de la concentration en fibrinogène dans le plasma BM que dans les autres plasmas thérapeutiques.

En conséquence, l'Afssaps a décidé de proposer le retrait du plasma BM de la liste des produits sanguins labiles autorisés. Afin de garantir totalement la couverture des besoins en plasma, la substitution du plasma BM par les autres types de plasma autorisés et la reprise de l'activité de sécurisation de plasmas est organisée de manière progressive jusqu'au mois de mars 2012, en étroite collaboration avec l'EFS.

## Les médicaments et produits biologiques

### DÉCÈS D'UN PATIENT AU DÉCOURS D'UNE TRANSFUSION DE PLASMA

L'Afssaps a diffusé en mars 2011 au réseau d'hémovigilance et de matériovigilance une information de sécurité rappelant les conditions d'utilisation des bains-marie pour la décongélation des plasmas frais congelés. Cette information a été faite suite au décès d'un patient ayant reçu des plasmas décongelés à l'aide d'un bain-marie de laboratoire ne répondant pas aux critères de décongélation fixés dans la décision fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

Il a été recommandé aux utilisateurs de ce type de matériel de s'assurer :

- de la présence d'un thermostat et d'un contrôle de température de l'eau du bain-marie ;
- de l'étalonnage au minimum annuel du matériel, et de son suivi ;
- de la présence de procédures de décongélation des plasmas dans les dépôts de produits sanguins, validées en comités ou sous commission consacrés à la sécurité transfusionnelle et l'hémovigilance et visées par l'établissement de transfusion référent.

L'ensemble des mesures prises doit empêcher la survenue de surchauffe éventuelle du produit sanguin à la décongélation, avec le risque qui en découle de dénaturation protéique.

Survenue d'agglutinations anormales lors de l'utilisation de cartes de contrôle ultime au lit du patient

De nombreuses déclarations ayant été reçues sur la survenue d'agglutinations anormales lors de l'utilisation de cartes de contrôle ultime d'un fabricant, l'ensemble des lots des dispositifs concernés ont été mis sous surveillance. Une expertise a été réalisée et une analyse des causes de survenue de ces incidents a été demandée au fabricant concerné. Des mesures destinées à améliorer le processus de production des cartes de contrôle pré-transfusionnel devraient être opérationnelles en septembre 2012. Une expertise va être réalisée par l'Afssaps, en comparant les performances du dispositif en question et celles des dispositifs produits par d'autres fabricants, afin d'évaluer un éventuel défaut de sensibilité.

### AUGMENTATION DES DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES

Une très nette augmentation des déclarations d'effets indésirables chez les donneurs a été observée en 2011 (4184, soit presque 8 fois plus qu'en 2009). Cet effet est consécutif d'une part à l'amélioration du système déclaratif (portail e-FIT) et d'autre part à la mise en œuvre de la décision du 1<sup>er</sup> juin 2010 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang. Parmi ces déclarations, la notification en 2011 de 17 cas d'évènements de type thrombo-embolique (insuffisance coronarienne aigue, accidents vasculaires cérébraux, thromboses veineuses) a particulièrement retenu l'attention de l'Afssaps et celle de la Commission Nationale d'Hémovigilance.

Le risque de survenue chez les receveurs d'une infection transmise par transfusion demeure, malgré les différentes améliorations apportées au niveau des PSL (entretien pré-don des donneurs, déleucocytation, élimination des premiers millilitres du don, techniques d'atténuation des agents pathogènes). Ainsi, parmi les déclarations d'imputabilité transfusionnelle certaine, une infection virale (hépatite E) de gravité sévère a été déclarée en 2011 après transfusion de mélange de concentré plaquettaire, et deux infections bactériennes transmises par transfusion. Aucun des PSL incriminés n'avait reçu de traitement d'atténuation des pathogènes.

Les déclarations d'information post-don de séro-conversions pour les hépatites B et C et pour le VIH sont au nombre de 58. Il faut relever une nette augmentation du nombre de déclarations concernant le virus de l'hépatite B, de 10 à 26 déclarations.

## Les médicaments et produits biologiques

### GESTION DES ALERTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN TRANSFUSION ET GREFFE: TROIS EXEMPLES

#### ARBOVIROSES

Des transmissions interhumaines par la transfusion ou par la greffe ont été décrites avec le Virus West Nile (WNV) et la dengue. Le caractère saisonnier et imprévisible des épidémies d'arboviroses nécessite qu'une structure puisse être activée facilement sur la base de critères prédéterminés, pour décliner des mesures de prévention des risques adaptées à chaque alerte.

La cellule d'aide à la décision «éléments et produits du corps humain» (CAD) a donc été constituée pour proposer les mesures de prévention de la transmission de ces infections par les produits sanguins labiles et les greffons en fonction des différentes alertes épidémiologiques. La gestion de cette cellule, prévue dans deux circulaires ministérielles, l'une relative au WNV, l'autre relative à la dengue et au chikungunya est assurée par l'Afssaps depuis 2009.

Lorsque des épidémies d'arboviroses surviennent à l'étranger, la sécurisation des collectes de produits sanguins labiles et des prélèvements de greffons consistent à exclure temporairement les donneurs présentant des signes cliniques évocateurs de ces maladies au moment du don ou les donneurs susceptibles d'avoir été exposés aux virus du fait d'un séjour dans un pays où des cas sont déclarés.

Jusqu'en 2011, les évictions étaient décidées au jour le jour par la CAD après avoir eu connaissance des signalements de cas par les pays. Dans la situation épidémiologique de 2010, où de nombreux cas d'infections de WNV dans plusieurs pays européens ont été signalés, ce fonctionnement a engendré une succession d'exclusions difficiles à intégrer dans l'entretien préalable au don de sang ou d'éléments du corps humain. Par ailleurs, ce fonctionnement rend la mise en place des évictions tributaire des délais de signalements eux-mêmes variables d'un pays à l'autre.

Aussi, pour prendre en compte l'évolution de la situation épidémiologique du WNV, la stratégie d'éviction temporaire des donneurs ayant voyagé dans ces pays a été modifiée en 2011.

Aussi, entre le 1<sup>er</sup> juin et le 30 novembre 2011, une exclusion temporaire (28 jours) a été mise en place a priori pour tous les donneurs qui se rendraient dans les pays ayant déclaré

des cas de WNV en 2010. Néanmoins, pour l'Espagne et l'Italie, la stratégie antérieure a été maintenue (réunion de la cellule d'aide à la décision au fur et à mesure de l'évolution réelle de la situation), compte tenu de la répercussion sur la collecte d'une mesure systématique:

La CAD a donc ciblé les alertes en Italie et Espagne et les alertes épidémiologiques qui n'étaient pas prévisibles (Albanie, Macédoine).

Les exclusions a priori liées aux séjours dans les pays ayant déclaré des cas en 2010 (USA, Canada, Grèce continentale, Hongrie, Israël, Roumanie, Turquie, Tunisie, Palestine, Russie) ont débuté le 1<sup>er</sup> juin 2011.

Le 30 Novembre 2011, toutes les exclusions (a priori ou après CAD) ont été levées.

Le critère «cas déclaré l'an passé» a été un bon outil prédictif puisque parmi les pays listés pour les exclusions a priori, seule la Palestine n'a finalement pas à ce jour déclaré de cas en 2011.

#### INFECTION À E. COLI PRODUCTEURS DE SHIGA-TOXINES

Dans le contexte de l'épidémie d'infection à E. Coli producteurs de Shiga-toxines en Allemagne, l'Afssaps a été consultée en juin 2011 sur le risque potentiel de transmission transfusionnelle de ces agents infectieux en cas de contamination de donneurs de sang ayant séjourné en Allemagne. Elle a conclu à l'absence de risque transfusionnel lorsque les donneurs sont en phase d'incubation de la maladie au moment du don (pas de bactériémie et de diffusion de toxine dans le sang à ce stade).

Pour les donneurs présentant des signes cliniques au moment du don, il a été considéré que le strict respect des contre-indications médicales au don de sang consistant en une exclusion de ces derniers au moment du don et jusqu'à 14 jours après guérison, était suffisant pour prévenir une transmission. Enfin, pour les donneurs présentant une diarrhée fébrile après le don, il existe une procédure spécifique d'information post-don permettant la destruction des dons après remontée de ce type d'information. Selon cette même logique, aucune mesure complémentaire de prévention n'a été mise en place en Allemagne durant l'épidémie, considérant que les procédures de sélection des donneurs en vigueur étaient suffisantes pour prévenir des transmissions par transfusion.

## Les médicaments et produits biologiques

### PALUDISME

Suite à plusieurs cas autochtones de paludisme à *P. vivax* en Grèce, l'Afssaps a été consultée en septembre 2011 afin d'envisager les conséquences de cette évolution épidémiologique sur la sélection des donneurs de sang qui auraient séjourné récemment dans ces zones impaludées de Grèce. La transmission autochtone du paludisme a concerné plusieurs préfectures de Grèce. Toutefois, la situation épidémiologique a évolué de manière significative dans une zone très localisée en Laconie. Aussi, l'Afssaps a recommandé des mesures spécifiques de prévention de la transmission transfusionnelle du paludisme jusqu'à un retour à la normale de la situation épidémiologique dans la préfecture de Laconie :

- une exclusion des donneurs de sang ayant séjourné en Laconie depuis moins de 4 mois, lorsque le séjour s'est produit depuis le 1<sup>er</sup> juin 2011 ;
- un dépistage sérologique du premier don des donneurs ayant séjourné en Laconie à partir du 1<sup>er</sup> juin 2011 et de retour depuis plus de 4 mois ; à plus long terme, un dépistage sérologique du premier don des donneurs ayant séjourné en Laconie à partir du 1<sup>er</sup> juin 2011 et de retour depuis plus de 4 mois et depuis moins de trois ans ;
- la durée du dépistage, y compris en tenant compte des risques de reviviscence, est étroitement liée à la mise en évidence de l'arrêt de la transmission autochtone.

Cette recommandation s'est appuyée sur l'analyse de la situation épidémiologique avec une transmission soutenue pendant 4 mois au moins durant l'été 2011, bien que les recommandations aux voyageurs les plus récentes ne prévoient pas de chimioprophylaxie pour se rendre en Grèce. Ces recommandations devront être reconstruites en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique en Grèce.

INSPECTION	Produits sanguins labiles
Nombre d'inspections sur site	63
- dont en France	63
- dont à l'étranger	0
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	0
Nombre de produits différents prélevés	0
Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs	193
Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités	21
Nombre de mises en demeure	NA
Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection	43
Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection	29

## Les médicaments et produits biologiques

### ESSAIS CLINIQUES DE TISSUS



#### Organes, tissus et cellules

Un organe peut être défini comme une partie du corps humain qui remplit une fonction utile à la vie (le cœur, les reins, le pancréas, le foie, les poumons, l'intestin, la moelle osseuse)

Les tissus sont des groupes fonctionnels de cellules et désignent les éléments prélevés sur le corps humain (les cornées, les os, les éléments de l'appareil locomoteur, les valves...)

Les tissus humains sont autorisés par l'Afssaps après évaluation de leurs indications et leurs procédés de préparation, de conservation et de préparation.

#### Contrôle des importations et exportations

Pour les produits de thérapie cellulaire, les demandes d'autorisations d'importation et d'exportation en urgence de lymphocytes, de cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'origine périphérique ou placentaire, et de moelle augmentent chaque année. Par rapport à 2010, cette augmentation est de 4% pour les demandes d'importation et de 24% pour les demandes d'exportation. Les demandes d'importation sont les plus nombreuses (84% du total).

En 2011, 7226 autorisations d'importation ont été délivrées concernant des médicaments à usage humain, des produits sanguins labiles et des pâtes plasmatiques.

Nombre d'autorisations d'importation et d'exportation en urgence de cellules souches hématopoïétiques:

- 832 autorisations d'importation de CSH et de lymphocytes;
- 156 autorisations d'exportation de CSH et de lymphocytes.

IMPORTATION	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Autorisation d'importation de produits sanguins labiles (Art. L 1221-12 du CSP)	14	3	5	3	17	18	31	33	49
Autorisation de collecte de produits sanguins labiles (Art. L 1223-3 du CSP)	2	2	2	2	2	2	2	2	1

### AUTORISATION DE PRODUITS DE THÉRAPIE CELLULAIRE (CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES)



## Les médicaments et produits biologiques

### Contrôles microbiologiques des cornées et Pharmacopée

L'Afssaps a été alertée de la survenue d'une endophthalmie aigue à levures suite à une greffe de cornée chez un receveur diabétique insulinodépendant traité pour des séquelles de kératite herpétique. L'imputabilité du greffon dans la survenue de cette infection s'est heurtée aux limites d'exploitation des résultats des contrôles microbiologiques des échantillons représentatifs du greffon (possibilité de souillure rendant le résultat de contrôle microbiologique inexploitable du fait de la disposition dans une même cupule des reliquats du greffon et des résidus opératoires du receveur). Au final, l'imputabilité du greffon dans la survenue de cette endophthalmie a été considérée de niveau 2 (possible) et les pratiques chirurgicales ont été modifiées afin d'éviter tout risque de contamination croisée des échantillons de contrôle. Cette déclaration illustre l'intérêt mais également les difficultés de réalisation des contrôles microbiologiques dans le cas des greffes de cornée. La nécessité d'harmoniser les pratiques a amené l'Afssaps à proposer une standardisation des contrôles microbiologiques des greffons cornéens à partir des résultats de 8 années de surveillance de marché et de réunions interdisciplinaires (direction des contrôles, banques de cornées, laboratoires de microbiologie sous-traitants, unité sécurité virale, biovigilance). Celle-ci permettrait de préciser notamment le type d'échantillon et l'étape à contrôler ainsi que la méthodologie à mettre en œuvre. L'objectif est une publication dans la Pharmacopée française en 2012 d'un chapitre général sur le contrôle bactériologique et fongique des greffons cornéens conservés en organoculture, au terme de l'enquête publique nationale. En parallèle, le principe d'un standard européen équivalent a été proposé par les autorités françaises de la pharmacopée et adopté par la commission de la Pharmacopée européenne. Ce travail s'est appuyé sur les résultats des études inter-laboratoires, du contrôle de qualité externe des cornées ainsi que sur les recommandations éditées pour les produits cellulaires ayant conduit à la publication du chapitre 2.6.27 de la Pharmacopée européenne. Cette déclaration a illustré l'intérêt mais également les difficultés de réalisation des contrôles microbiologiques des cornées et, le cas échéant, de leur milieu de transport en per-greffe par les chirurgiens ophtalmologistes.

Le contrôle des milieux cornéens en laboratoire s'est poursuivi et la mise en place du contrôle national de la densité cellulaire endothéliale des membranes cornéennes a remporté l'adhésion des établissements de conservation qui ont largement participé à cette démarche de standardisation de la qualité des greffons. La poursuite des études collaboratives sur le contrôle bactériologique des cornées a permis de proposer le référentiel élaboré par l'Afssaps à la commission de la Pharmacopée européenne qui a décidé de l'inclure dans les travaux du groupe *ad hoc*.

### Contrôle en laboratoire: Milieux de fécondation *in vitro*

La fin de la campagne de contrôles des milieux de fécondation *in vitro* (FIV) a porté sur les milieux les moins utilisés afin d'en vérifier la conformité aux spécifications annoncées par les fabricants.

### Détection des non-conformités des tissus

Dix-sept cornées ont été contaminées par les germes suivants: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Sphingomonas paucoimobilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter lwöffii*, *Candida albicans*, *Brevundimonas vesicularis*, *Corynebacterium jeikeium*, *Achromobacter xylosoxidans* et une double contamination par *Corynebacterium sp.* et *Bacillus sp.* La mise en œuvre rapide des contrôles à réception

## Les médicaments et produits biologiques

des échantillons permet le plus souvent la destruction des cornées et des greffons. Dans le cas où les greffes ont déjà eu lieu, les résultats font l'objet d'une déclaration de biovigilance à l'Afssaps et un suivi des patients greffés.

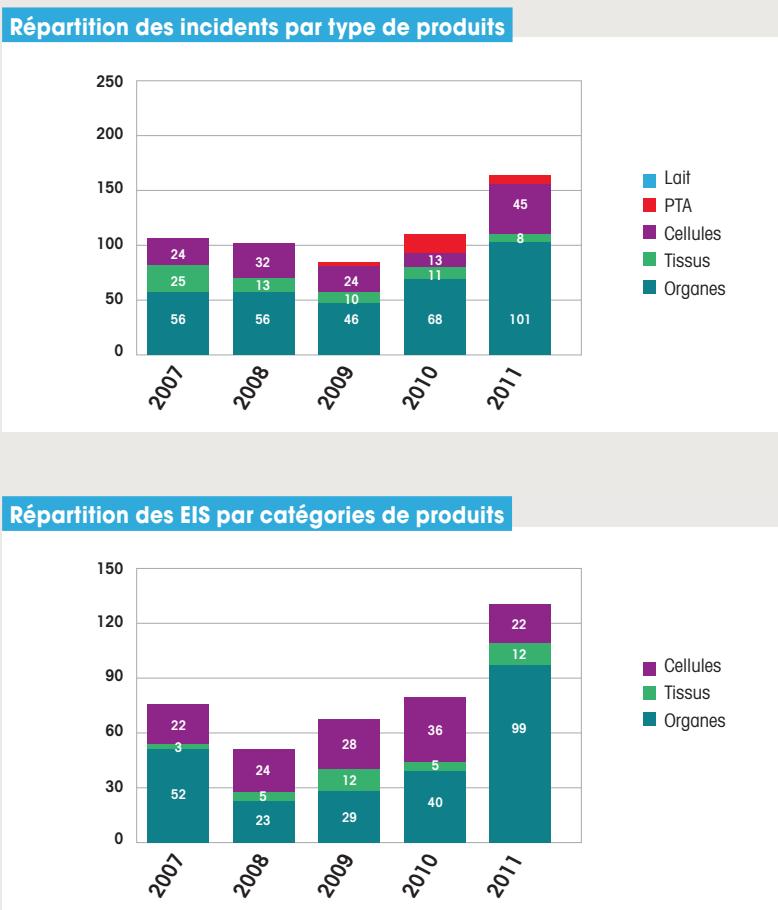
La biovigilance concerne la surveillance d'un vaste éventail de pratiques médico-techniques et médico-chirurgicales qui s'inscrit dans un registre de pathologies très étendues et le plus souvent extrêmement graves, sans alternative thérapeutique et dans un contexte de relative pénurie de produits disponibles. Cette multiplicité se traduit par une grande diversité des intervenants et des événements indésirables enregistrés dans le cadre de la biovigilance et publiés annuellement sous la forme d'un rapport spécifique disponible sur le site internet de l'Afssaps.

L'année 2011 a essentiellement été marquée par une augmentation sensible (+55%) des déclarations reçues en biovigilance ce qui peut être interprété davantage comme une meilleure adhésion des professionnels à la centralisation des événements indésirables plutôt qu'à une réelle augmentation des complications liées à la greffe ou à l'administration de produits biologiques.

### BIOVIGILANCE



### Bilan de la biovigilance



## Les médicaments et produits biologiques

### Les produits thérapeutiques annexes (PTA)

Les produits thérapeutiques annexes (PTA) sont définis comme tout produit, à l'exclusion des dispositifs médicaux, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport, avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation.

### Le lait maternel collecté en lactarium

Les lactariums sont des établissements sensibles intervenant dans le domaine de la péri-natalité et particulièrement impliqués dans le suivi des grands prématurés. Le risque principal affectant l'utilisation de lait humain est celui de sa contamination microbiologique. L'ordonnance du 1<sup>er</sup> septembre 2005 a confié à l'Afssaps la compétence sur le lait maternel collecté, traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé. La collecte, la préparation, la qualification, le traitement, la conservation, la distribution et la délivrance sur prescription médicale du lait maternel doivent être réalisés conformément à des règles de bonnes pratiques définies par l'Afssaps par décision (septembre 2007).

#### Détection des non-conformités

Seuls deux échantillons se sont avérés non conformes en raison d'un dénombrement microbien supérieur à la limite autorisée.

#### Inspections de lactariums

Dans le cadre de l'instruction des dossiers d'autorisation de nouveaux lactariums par l'Afssaps, six inspections ont eu lieu au second semestre et des échantillons de laits maternels crus congelés et pasteurisés ont été adressés pour contrôle.

INSPECTION	LACTARIUM
Nombre d'inspections sur site	13
- dont en France	13
- dont à l'étranger	0
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	0
Nombre de produits différents prélevés	1
Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs	48
Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités	41
Nombre de mises en demeure	NA
Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection	19
Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection	33

## Les médicaments et produits biologiques

### Inspection et conformité technique des installations et de l'organisation

Dans le cadre de la nouvelle procédure d'autorisation des lactariums par les ARS (instruction parue le 27 décembre 2010), l'Afssaps est chargée de l'instruction technique des dossiers pour statuer sur la conformité technique des installations et de l'organisation. Elle a ainsi instruit 41 dossiers de lactariums à usage intérieur et extérieur et de lactariums à usage intérieur sur la période de mai à juin 2011. Elle a émis 4 avis négatifs, 5 avis favorables avec réserves et 32 avis favorables. Elle avait présenté sa démarche, en 2010, aux responsables des lactariums lors des journées de l'ADLF à Lyon et aux ARS. La campagne d'inspections des lactariums (13 inspections) a été principalement axée en 2011 sur le contrôle des lactariums à usage intérieur qui ont fait l'objet d'autorisation par les différentes ARS (Agences Régionales de Santé) en 2011.

### Inspection des lactariums et mise en place de la biovigilance

#### Risque de contamination par le virus de l'hépatite B

Une erreur humaine dans la prise en compte des résultats sérologiques d'une donneuse de lait, survenue au lactarium de Marmande (Lot-et-Garonne), a eu pour conséquence la distribution de 30 lots d'un lait potentiellement contaminé par le virus de l'hépatite B. Des mesures conservatoires ont été mises en place par le lactarium dès la déclaration de cet incident le 3 mars 2011 à l'Afssaps. Une inspection a été diligentée le 7 mars 2011 pour recueillir l'ensemble des données, évaluer les actions correctives mises en place et étudier la pertinence de la mise en œuvre d'autres actions.

Le suivi de cet incident a été géré conjointement par le lactarium, la Croix Rouge Française (propriétaire du lactarium), l'Afssaps, la Direction Générale de la Santé et l'Agence Régionale de Santé d'Aquitaine. Il a conduit à la mise en place d'un suivi des enfants ayant consommé le lait potentiellement contaminé en suivant les règles établies par le Haut Conseil de Santé Publique dans l'avis émis le 15 avril 2011. A ce jour, aucune séroconversion des nourrissons ayant reçu le lait incriminé n'a été constatée.

Une rencontre a été organisée avec les professionnels du secteur, en partenariat avec l'association des lactariums de France, le 25 novembre 2011 à l'Institut de puériculture. Le travail de sensibilisation à la déclaration devra être poursuivi en 2012.

Cet incident a illustré la nécessité de disposer d'une gestion centralisée des incidents, des risques d'incidents et des effets indésirables liés au lait maternel au sein d'une structure telle que la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Le lait maternel à usage thérapeutique fait en effet partie des 15 produits désignés à l'article L.5311-1 du CSP définissant les missions de l'Afssaps qui doit assurer la mise en œuvre de son système de vigilance. La définition de la biovigilance est compatible avec l'intégration du lait maternel délivré sur prescription médicale nominative dans son champ de surveillance. Cet élargissement du champ de compétence traditionnel de la biovigilance axé sur les organes, les tissus et les préparations cellulaires s'est traduit par l'intégration du lait maternel dans la nouvelle édition du guide de biovigilance diffusée et mise en ligne en novembre 2011.

Un travail de sensibilisation aux déclarations des lactariums et des professionnels concernés par le prélèvement et l'administration de lait maternel à usage thérapeutique devra être entrepris, et d'ores et déjà, en lien avec la direction de l'inspection, une rencontre avec les professionnels du secteur a eu lieu en partenariat avec l'association des lactariums de France le 25 novembre 2011 à l'Institut de puériculture.

## Les médicaments et produits biologiques

### Lait maternel et internet

L'Afssaps a émis, le vendredi 29 avril 2011, une mise en garde sur les risques de transmission d'agents infectieux associés à l'échange de lait maternel sur Internet. Les personnes tentées par cette pratique semblent méconnaître les nombreux risques sanitaires pour le nourrisson, en particulier la transmission de virus ou la multiplication bactérienne causée par des conditions de conservation et /ou de transport ne respectant pas la chaîne du froid. Cette mise en garde a été publiée suite à l'information que le réseau mondial de partage de lait maternel «The Human Milk for Human Babies global network» met en contact, via le réseau social Facebook, des mères donneuses et des mères qui n'ont pas assez de lait pour allaiter leur enfant. L'Afssaps a souligné que le lait en question présente un risque pour l'enfant étant donné qu'aucun contrôle microbiologique et sérologique n'est exercé sur la donneuse lorsque le don est effectué en dehors des lactariums. Pour rappel, seuls les lactariums autorisés par les ARS peuvent collecter et distribuer en France le lait maternel humain.

Cet avertissement relayé par de nombreux médias s'est fait en complémentarité et en cohérence avec les messages envoyés par les professionnels en charge de la périnatalité et en particulier l'association des lactariums de France.

### Produits contenant des micro-organismes hautement pathogènes pour l'homme et des toxines (MOT)

La mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (MOT) nécessitent la délivrance par l'Afssaps d'autorisations pour les activités effectuées sur ces agents réputés les plus dangereux pour la santé publique. Cette mission implique deux niveaux d'intervention pour l'Agence : un travail d'évaluation sur dossier préalable à la délivrance des autorisations et l'inspection sur site des activités menées sur ces micro-organismes et toxines. L'évaluation par l'Afssaps des risques induits par ces opérations, tant en matière de sécurité biologique(1) que de sûreté biologique(2), conditionne la délivrance et le renouvellement des autorisations. Les inspections ont pour but de vérifier que les activités exercées au sein des laboratoires sont conformes aux autorisations délivrées par l'Afssaps, et que le fonctionnement des installations répond bien aux exigences de sécurité et de sûreté biologiques compte tenu du risque induit par ces MOT.

Tout en maintenant le régime d'autorisation mis en place depuis 2001, l'Afssaps déploie le nouveau dispositif réglementaire. Deux arrêtés d'application publiés en 2011 (3-4) sont venus compléter le décret 2010-736 relatif aux micro-organismes et toxines et les quatre arrêtés d'application et la décision parus en 2010. Le site internet de l'Agence a été modifié afin de rappeler et expliquer la réglementation mais également pour accompagner les opérateurs au cours de ce changement. Une présentation de l'évolution réglementaire a également été présentée au réseau national des laboratoires Biotox-Piratox.

En 2011, 1053 demandes d'autorisation ont été évaluées (représentant une progression annuelle de 60%). Cette progression s'inscrit dans une augmentation du volume des demandes à traiter depuis 2007. L'Afssaps a exercé son rôle de régulateur en notifiant cinq rappels à la réglementation, cinq décisions de suspensions d'autorisation et une décision de police sanitaire liée à une suspension immédiate d'activité requise par les inspecteurs auprès du chef d'établissement au cours de leur mission. Cette suspension a fait l'objet d'une information par les réseaux d'alerte des administrations concernées par l'activité de l'opérateur.

24

inspections

27

titulaires  
d'autorisations  
de détention

26

installations

### Les médicaments et produits biologiques

INSPECTION	Sureté et sécurité biologiques
Nombre d'inspections sur site	24
- dont en France	24
- dont à l'étranger	0
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	0
Nombre de produits différents prélevés	NA
Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs	66
Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités	0
Nombre de mises en demeure	0
Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection	60
Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection	48

- 3 missions d'inspection ont été réalisées de manière inopinée,
- 3 missions nécessitaient une habilitation des inspecteurs de niveau «Confidentiel Défense»,
- la mission d'inspection régulière dont fait l'objet le laboratoire P4 Inserm Jean Mérieux a été réalisée cette année en présence des inspecteurs de la Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement (DREAL) Rhône-Alpes,
- un laboratoire d'analyses vétérinaires a fait l'objet d'une mission d'inspection conjointe en collaboration avec deux experts de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et un membre de la Direction générale de l'alimentation dans le cadre de la cohabitation des analyses de recherche des agents biologiques du groupe 3 et du diagnostic de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) dans les mêmes locaux,
- cinq missions de réinspection des actions correctives ont conduit soit à la levée des réserves formulées antérieurement, soit à la suspension de l'activité,
- deux inspections sur les MOT auprès d'industriels pharmaceutiques ont permis de compléter la connaissance de l'Afssaps sur ces opérateurs dans des domaines parallèles aux activités pour lesquelles ils étaient jusqu'à présent autorisés au titre des établissements pharmaceutiques et inspectés au titre des médicaments chimiques ou biologiques,
- deux inspections ont été menées auprès d'opérateurs situés en Guadeloupe.

## Les médicaments et produits biologiques

### Actions menées par l'Afssaps dans d'autres domaines

#### **Les méthodes alternatives à l'expérimentation animale: La plateforme Francopa**

Francopa est la plateforme française pour le développement des méthodes alternatives en expérimentation animale. Située dans les locaux de l'Afssaps et dirigée par l'Agence et l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), s'inscrit dans une démarche de renforcement de la France dans les travaux européens de recherche, développement et d'utilisation réglementaire des méthodes alternatives en expérimentation animale. Francopa fait partie du réseau des plateformes européennes dans le réseau Ecopa comprenant à ce jour 13 pays membres.

Un premier rapport remis à la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche en 2010 et actualisé en 2011 pour publication a permis de faire un état des lieux des méthodes alternatives dans le domaine de l'expérimentation animale en France, et de structurer la plateforme autour de quatre groupes de travail (dispense réglementaire de l'expérimentation animale, recherche, enseignement formation, nomenclature et gisements de réduction).

L'évènement marquant de l'année 2011 a été l'organisation par l'Afssaps et l'INERIS à l'initiative de Francopa, d'un séminaire européen «Waiving animal testing for regulatory purposes» à Paris dont l'objectif était d'établir un état des lieux des exigences réglementaires des différents secteurs vis-à-vis des tests sur animaux et de mettre en parallèle les méthodes et stratégies mises en place par les industriels. Une restitution des présentations et de la table ronde sera publiée en 2012. Cet évènement partagé par une dizaine de pays européens vise à engager une réflexion intersectorielle permettant de définir des règles communes de dispense en expérimentation animale.

#### **Programme risques Nucléaires, Radiologiques, Biologiques, Chimiques (NRBC)**

L'Afssaps poursuit sa participation dans le programme gouvernemental Programme risques Nucléaires, Radiologiques, Biologiques, Chimiques (NRBC). Il a pour objet de lancer des travaux de recherche permettant de faire face à la menace terroriste nucléaire, radiologique, biologique et chimique. Le programme piloté par le CEA a porté sur deux sujets: l'étude de molécules chimiques inhibitrices de la ricine et l'étude d'anticorps neutralisant dirigés contre cette même toxine. Après une première publication dans la revue *Cell* en 2010 sur des molécules chimiques inhibitrices de la ricine, l'étude d'anticorps neutralisant dirigés contre la ricine ont permis d'identifier différents anticorps anti-chaine A et B très actifs, seuls ou en combinaison, en traitement préventif ou curatif, contre des doses létales de ricine. Ces travaux ont de même fait l'objet d'une publication dans la revue *PLoS ONE* en 2011.

## Les médicaments et produits biologiques

### TRAVAUX DES COMMISSIONS

#### COMMISSION NATIONALE DE BIOVIGILANCE

La Commission nationale de biovigilance s'est réunie deux fois en 2011 pour, d'une part, valider le rapport annuel de biovigilance et, d'autre part, aborder certaines thématiques de travail qui ont fait l'objet de réunions de travail spécifiques, en particulier :

- les greffes dérogatoires vis-à-vis des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C;
- le suivi des donneurs de cellules souches hématopoïétiques;
- les greffes pulmonaires dans le contexte des épidémies saisonnières de virus grippal;
- le lait maternel dispensé par les lactariums et son intégration dans le champ de la biovigilance;
- les signalements des effets indésirables lors des greffes en ophtalmologie;
- la révision du guide de biovigilance;
- le transport des cellules souches hématopoïétiques et l'accès des unités de thérapie cellulaire aux documents de sélection clinique des donneurs.

#### COMMISSION DE THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

La Commission de thérapie génique et cellulaire a pour mission notamment de donner un avis sur les demandes d'autorisation des préparations de thérapie cellulaire. Elle s'est réunie à neuf reprises en 2011. Les comptes-rendus de cette commission sont publiés. Au-delà des avis sur les dossiers soumis, ils ont un objectif d'information et d'orientation des unités de thérapie cellulaire. Ainsi, en 2011, figurent dans les comptes-rendus des éléments sur :

- l'évaluation interne des dossiers avant passage en commission (commission n° 38);
- les avis de la commission sur les indications thérapeutiques faisant l'objet d'un consensus scientifique pour les cellules mononucléées (CMN) issues du sang périphérique allo-géniques (commission n° 34);
- des recommandations sur les points critiques pour l'évaluation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) placentaires allo-géniques intra-familiales cryoconservées (commission n° 32), de la photophérèse extracorporelle (commission n° 33), des CMN issues du sang périphérique allo-géniques (commission n° 33), des CSH d'origine médullaire autologues (commission n° 35);

- un point d'information sur les CSH médullaires autologues utilisées en orthopédie (commission n° 37);
- des éléments de discussion au sein de la commission sur le format de dossier et la procédure de dépôt pour les CSH de sang placentaire (commissions n° 31, 32, 34).

#### COMMISSION NATIONALE D'HÉMOVIGILANCE

Elément du système national d'hémovigilance siégeant auprès de l'Afssaps, la Commission nationale d'hémovigilance s'est réunie deux fois en 2011. Outre l'adoption du rapport annuel d'hémovigilance 2010, la commission a approuvé les axes de travail des différents groupes de travail qui lui sont rattachés, en particulier :

- la réalisation d'une enquête sur le risque de prélever un donneur anémique en France;
- la mise en place d'un sous-groupe de travail « hémovigilance donneurs » dédié à l'analyse des effets indésirables graves cardio-vasculaires;
- la réalisation d'un plan de gestion des risques concernant l'approvisionnement national en plasmas, dans l'hypothèse d'une suspension du PFC BM;
- la réalisation d'une étude des œdèmes pulmonaires de surcharge;
- la mise en place d'un guide d'informatisation des dépôts de sang, devant servir de support méthodologique à la mise en place des systèmes informatisés permettant d'assurer la gestion et la traçabilité des PSL;
- l'évaluation du dispositif e-FIT 2 avant passage à e-FIT3;
- l'amélioration de l'analyse des signaux d'hémovigilance en matière d'infection bactérienne transmise par transfusion, par le renforcement de la structuration des laboratoires agréés pour la réalisation des examens cyto-bactériologiques des PSL et des mesures techniques permettant d'en faciliter l'analyse;
- l'extension à l'ensemble des PSL de la réalisation des explorations allergologiques des effets indésirables de type allergique chez les receveurs;
- un projet de rédaction de note sur la problématique de l'identification des patients;
- un projet d'enquête avec questionnaire spécifique concernant les accidents d'incompatibilité ABO;
- un projet d'enquête sur l'identité-vigilance pré-transfusionnelle qui sera réalisée par les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance;
- un projet d'identification des individus par technique biométrique, sans stockage des empreintes.

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### Introduction : Contrôler le marché du dispositif médical et du dispositif médical de diagnostic *in vitro*

La mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) s'appuie sur un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de «nouvelle approche». Elles imposent aux fabricants de DM et de DMDIV l'apposition d'un marquage CE sur leur produit préalablement à leur commercialisation. Ce marquage matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit. Le principe du marquage CE suppose une surveillance efficace et active du marché. Contrairement au médicament, les DM et DMDIV ne sont pas soumis à une procédure d'autorisation. Lorsque qu'un dispositif médical arrive sur le marché, il est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise.

A l'exception des dispositifs médicaux appartenant à la classe de risque la plus faible (classe I non stérile et sans fonction de mesure), la démarche suivie par un fabricant pour démontrer la conformité de ses dispositifs médicaux avant la mise sur marché est évaluée par un organisme habilité (ou notifié) choisi par le fabricant dans la liste des organismes désignés par les autorités compétentes de l'Union européenne. Cet organisme évalue la documentation technique et le système qualité du fabricant. Pour les dispositifs de classe III (catégorie correspondant au risque le plus élevé), l'examen du dossier de conception est systématique. L'évaluation du système qualité comprend un audit dans les locaux. A l'issue de cet audit et de l'évaluation du dossier de conception, l'organisme notifié délivre un certificat de conformité qui permet au fabricant de marquer CE ses dispositifs et de les mettre sur le marché européen. Les produits ensuite mis sur le marché doivent être conformes à ceux qui ont fait l'objet de l'évaluation précédée et qui ont obtenu le certificat de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Après délivrance du certificat CE, les audits sont reconduits périodiquement par l'organisme notifié, souvent annuellement, tout au long de la mise sur le marché des produits. Une fois sur le marché, le dispositif médical est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise.

Ainsi en application de la législation européenne, c'est bien l'organisme notifié qui évalue, audite et atteste de la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des exigences essentielles de la directive européenne. Les autorités compétentes nationales, comme l'Afssaps en France, ont un pouvoir d'intervention complémentaire, tant que de besoin et en fonction des informations susceptibles de remettre en cause la conformité d'un dispositif mis sur le marché. Les informations proviennent alors de la surveillance du marché et des incidents de matériovigilance. Les outils dont elle dispose à ces fins sont la gestion des vigilances, le contrôle documentaire ou des produits et l'inspection.

### SOMMAIRE

- **Introduction**
- **Faits marquants**
- **Activités 2011**
  - Essais cliniques
  - Contrôle du marché
  - Surveillance
  - Contrôle en laboratoire
  - Gestion administrative des établissements et inspection sur le terrain
  - Travaux des commissions

### Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

#### Evaluation du rapport bénéfice/risque par l'Afssaps après commercialisation

C'est donc après la mise sur le marché que l'Afssaps procède à une évaluation du rapport bénéfice/risque, soit en routine dans le cadre de la surveillance du marché, soit de façon réactive à la suite de signalements de vigilance. Elle vérifie *a posteriori* les conditions de mise sur le marché des DM et des DMDIV et notamment la conformité à la réglementation. Dans la chaîne du contrôle du marché qu'elle exerce, l'Afssaps intervient principalement à quatre niveaux:

- L'exercice de la surveillance du marché par les activités d'enregistrement de certains dispositifs à risque, de contrôles thématiques du marché fondés sur l'identification de risques, et de vigilance (matériovigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident;
- Le contrôle de la qualité en laboratoire quand des recherches complémentaires sont nécessaires;
- L'inspection des sites de fabrication pour vérifier la conformité des activités de mise sur le marché aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi que la conformité des produits fabriqués et de leurs conditions de fabrication au dossier technique produit à l'appui du marquage CE, la robustesse du système de vigilance;
- Le contrôle des organismes notifiés soit directement (organisme notifié français) soit indirectement par le biais des inspections de fabricants.

Le choix des activités inspectées résulte de l'analyse de plusieurs signaux: dénonciation, signalements de vigilance, contrôle thématique présentant un enjeu particulier, non conformité détectée lors d'inspections précédentes... En complément, des campagnes thématiques de contrôle et d'inspection portant le plus souvent sur les familles de dispositifs médicaux à risque plus élevé (classes IIb et III) et ou en plein essor, sont menées. En cas de non-conformité, selon leur niveau de gravité et la qualité des engagements formulés par l'opérateur pour se remettre en conformité, l'Afssaps dispose d'un arsenal de mesures prises dans l'intérêt du patient: information de l'organisme notifié ayant délivré le marquage CE, suspension de la totalité ou d'une partie des produits, voire des activités de l'opérateur et information des clients (hôpitaux, cliniques, laboratoires privés ou publics...).

#### Recommandations sur la maintenance des dispositifs médicaux

Un produit est mis sur le marché communautaire lors de sa première mise à disposition, à savoir lorsqu'un produit est cédé au terme de la phase de fabrication, en vue de sa distribution ou de son utilisation. Dès lors, les travaux d'entretien et de maintenance sont en principe exclus du champ d'application des directives. Toutefois, l'utilisation envisagée et l'entretien doivent être pris en compte au stade de la conception du produit. La maintenance d'un bien est définie par l'«ensemble de toutes les actions techniques, administratives et de management durant le cycle de vie du bien, destinées à le maintenir ou à le rétablir dans un état dans lequel il peut accomplir la fonction requise». Les dispositions réglementaires relatives à la maintenance des dispositifs médicaux prévues par le Code de la santé publique concernent la phase d'exploitation, c'est-à-dire la phase après la mise sur le marché. Ce cadre réglementaire impose à l'exploitant de définir une politique de maintenance dans son établissement qui permette de garantir notamment la qualité et la sécurité des soins. La maintenance des dispositifs médicaux apporte une contribution essentielle à la sûreté de fonctionnement de ces produits.

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic

L'exploitant d'un dispositif médical est défini dans le Code de la santé publique par «toute personne physique ou morale assurant la responsabilité juridique de l'activité requérant l'utilisation de ce dispositif». Toutefois, il convient d'élargir la définition de l'exploitant également à la personne responsable de l'achat et de l'installation d'un dispositif médical en vue de sa mise à disposition pour une utilisation au sein de sa structure (entreprise, collectivité territoriale...) ou pour une utilisation à usage personnel. Régulièrement sollicitée sur des questions relatives à la maintenance des dispositifs médicaux, une mise au point sur le sujet de la maintenance des dispositifs médicaux a diffusé une information à l'attention des exploitants, des acheteurs, des utilisateurs, des fabricants et des prestataires de maintenance. Cette mise au point diffusée en novembre 2011 aborde de nombreuses thématiques en relation avec la maintenance et notamment sur les pièces de rechange, la télémaintenance, la centralisation et l'actualisation des prestations...

## GEL FRAUDULEUX DANS DES PROTHÈSES MAMMAIRES POLY IMPLANTS PROTHÈSE (PIP)

Le fabricant «Poly Implant Prothèse» (PIP) avait utilisé des gels différents de celui correspondant au dossier de marquage CE pour la fabrication de ses prothèses. Afin de poursuivre les analyses en laboratoire initiées en 2010, un certain nombre d'échantillons de matières premières et de prothèses ont été contrôlés en 2011. Ces essais complémentaires avaient pour objectif de conforter les premiers résultats qui montraient des taux élevés de silicones de faible masse molaire (poly-diméthyl-siloxanes cycliques D4-D5 compris entre 300 et 500 ppm) dans les matières premières utilisées pour le remplissage des prothèses et dans le gel de remplissage des prothèses. Ces comparaisons physico-chimiques des gels de silicone ont confirmé la substitution du gel Nusil du dossier CE par un gel «PIP1» puis par un autre gel «PIP2» de qualité non médicale. Les essais sur la prothèse entière pour estimer la quantité de silicone pouvant être libérée sur une durée de plusieurs dizaines de jours ont confirmé les modifications opérées par le fabricant au niveau de la structure de l'enveloppe avec suppression de la couche barrière qui a entraîné davantage de fuite de silicone par rapport à la moyenne.

Malgré les craintes, le comité d'experts réuni le 22 décembre par l'Institut national du Cancer (INCa) a estimé qu'il n'y a pas, à date, de données permettant de conclure à un sur-risque de cancer chez les femmes porteuses d'implants mammaires pré-remplis de gel de silicone de marque PIP.

mais que le risque de rupture et le pouvoir irritant du gel sont bien établis, confirmant en cela les avis précédemment formulés par l'Afssaps. Au vu de ces avis, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'Etat chargée de la santé recommandent que les femmes porteuses d'implants, lorsqu'elles consultent leur chirurgien, se voient proposer l'explantation des prothèses, à titre préventif et sans urgence. Une information a été diffusée au mois de décembre 2011 aux professionnels de santé et aux associations concernés et par voie de presse au grand public. Par ailleurs, un bilan des cas de ruptures, régulièrement mis à jour, a été mis en ligne sur le site internet de l'Agence.

Une enquête de surveillance du marché a été réalisée en 2011 par l'Afssaps sur des prothèses commercialisées en France par une dizaine de fabricants. Les analyses des gels de remplissage de ces prothèses ont montré que la majorité des fabricants utilise un gel de silicone (origine Nusil) qui se caractérise par de faibles teneurs en silicones de faible masse molaire (D4/D5 de l'ordre de 50 ppm). Les résultats concernant la quantité de silicone pouvant être libérée sur une durée de plusieurs dizaines de jours sur ces prothèses révèlent des valeurs de fuite de silicone se quantifiant de 0,02 à 0,20 mg de silicone/g. Les prothèses des fabricants les plus représentatives du marché ont des valeurs de fuite de silicone proches de 0,10 mg de silicone/g.

# ACTU

### Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

## PRODUITS INJECTABLES DE COMBLEMENT: EXCLUSION DE L'INDICATION D'AUGMENTATION MAMMAIRE

En marge de l'augmentation du marché des produits injectables pour le comblement des rides, l'indication d'augmentation de volume corporel (fesses, mollets) s'est développée d'abord dans un but de reconstruction puis dans des finalités esthétiques. Par conséquent, l'agence s'est particulièrement intéressée à leur utilisation dans l'augmentation mammaire à visée esthétique. L'Afssaps a décidé en août 2011, par mesure de précaution et malgré l'absence à ce jour de risque caractérisé, d'exclure en France l'indication d'augmentation mammaire à visée esthétique pour les produits injectables de comblement. Un seul produit était alors indiqué dans l'augmentation mammaire sur le marché français. Ce produit étant lentement résorbable et était proposé comme une alternative à la pose d'implants mammaires conventionnels. Il avait été présenté comme permettant d'augmenter le volume mammaire sans nécessiter une intervention sous anesthésie générale, avec des suites opératoires permettant une reprise rapide des activités quotidiennes.

En fait, il s'est avéré que l'utilisation de ce produit présentait plus de risque que de bénéfice. En effet, du fait du caractère résorbable de l'acide hyaluronique, la procédure impliquait des ré-interventions périodiques, pour maintenir la durée d'effet du gel injecté (de 18 mois à deux ans selon le fabricant). Les performances en termes de durée d'effet étaient en fonction de l'individu et semblaient difficilement prédictibles. La décision de l'Afssaps est motivée par les résultats préliminaires des études cliniques qui ont mis en évidence des risques de perturbation des clichés d'imagerie et de difficultés de palpation des seins lors d'examens cliniques. Or ces examens sont nécessaires au dépistage et au diagnostic du cancer du sein. Par ailleurs, ces risques, également décrits dans la littérature, sont susceptibles de se reproduire à chaque nouvelle injection. Ils ne sont rencontrés ni lors de l'utilisation de graisse autologue ni lors de l'implantation de prothèses mammaires dans l'indication augmentation mammaire. Ils sont le résultat de la présence du produit non encapsulé dans le sein et sont augmentés par une fragmentation possible de celui-ci, qui se caractérise par la formation de nodules et de coques. Du fait du caractère résorbable de l'acide hyaluronique, ces complications sont transitoires.

## NON-CONFORMITÉS DE DISPOSITIFS MÉDICAUX MISES EN ÉVIDENCE EN 2011

### BIBERONS

A la suite d'un article paru dans la presse mi-novembre 2011 relatif à un risque potentiel associé à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène de certains biberons utilisés en établissements de santé et notamment en maternité, les inspecteurs de l'Afssaps ont inspecté les trois fabricants commercialisant ces types de biberons en France (2 fabricants en France et un en Belgique). Ces inspections ont été réalisées dans les meilleurs délais puisqu'effectuées de mi-novembre à fin décembre 2011. Le champ de ces inspections a couvert dans la majorité des cas, les conditions de production, les conditions de stérilisation et de stockage (pour la désorption de l'oxyde d'éthylène) ainsi que les conditions d'analyse des résidus. Ainsi, afin de couvrir l'ensemble de ces différentes activités, 3 fabricants, 2 sous-traitants de stérilisation, 2 laboratoires d'analyse et un dépositaire ont été visités. Ces inspections ont avant tout permis de réaliser des prélèvements de biberons, tétines, téterelles et sucettes qui ont été envoyés pour analyse, par les laboratoires de l'Afssaps, des résidus d'oxyde d'éthylène sur ces types de dispositifs.

## PRODUITS DE COMBLEMENT DES RIDES

L'année 2011 marque la fin de la campagne d'inspections des fabricants et distributeurs français de produits de comblement des rides, campagne initiée en 2009 et dont la fin était normalement prévue en 2010. Un seul fabricant se distingue de tous les autres par le non respect des exigences essentielles qu'impose le marquage CE. L'Afssaps a pris, en conséquence, une décision de police sanitaire portant retrait et suspension des produits injectables de comblement fabriqués et commercialisés par cet établissement. Cette décision, prise pour une durée d'un an, s'applique également à deux autres sociétés commercialisant ces produits sous leurs propres marques. Ce fabricant a été inspecté au début de l'année 2011, ce qui a repoussé la date de fin de cette campagne, dont la synthèse figurera sur le site internet de l'Agence dès le début de l'année 2012. Cette campagne a permis de sensibiliser les fabricants sur l'importance de la complétude de leur dossier de marquage CE. Les prélèvements effectués dans ce cadre n'ont pas révélé de non conformité.

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### PROTHÈSES DENTAIRES

L'année 2011 marque également la fin de la campagne d'inspections de prothésistes dentaires. Compte tenu du nombre très important de prothésistes dentaires en France, leur effectif étant de quelques milliers, le panel des établissements inspectés dans le cadre de cette campagne a été établi sur la base d'un échantillonnage s'attachant à couvrir la variabilité des établissements dans cette profession, tant en termes d'effectif que de chiffre d'affaires. L'inspection s'est étendue à l'international chez des sous-traitants de prothésistes. L'ensemble de ces professionnels appartiennent à la catégorie des fabricants de dispositifs médicaux sur mesure. Cette campagne n'a pas démontré de risques de sécurité sanitaire. Cependant, elle a permis de constater que les professionnels n'étaient pas toujours informés ni conscients de leurs obligations en matière de gestion de la qualité, de traçabilité et de respect de la réglementation. Les prothésistes ont donc été sensibilisés sur la nécessité de :

- procéder à la revue de conformité des prothèses aux exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE;
- disposer des certificats CE à jour pour toutes les matières premières qui composent les prothèses;
- formaliser le niveau de qualité des matières premières et des protocoles de fabrication et de contrôle à réaliser sur les prothèses, dans des contrats établis avec les sous-traitants;
- procéder à des audits documentés de leurs sous-traitants.

La synthèse figurera sur le site internet de l'Agence dès le début de l'année 2012.

### Implants mammaires

L'année 2011 marque également la suite de la campagne initiée en 2010 sur les fabricants et les distributeurs d'implants mammaires. L'objectif de cette campagne est de vérifier :

- la conformité, aux spécifications du dossier de marquage CE (et donc aux exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux), des implants mammaires mis sur le marché;
- la conformité et la traçabilité des opérations de production;
- les conditions de gestion des signalements de matériovigilance chez les fabricants et les distributeurs.

Des prélèvements d'implants mammaires et de leurs gels de remplissage sont également effectués au cours de cette campagne. Elle se poursuit en 2012 sur de nouvelles perspectives, notamment chez la plupart des fabricants étrangers.

### NON-CONFORMITÉS DE DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* (DMDIV) MISES EN ÉVIDENCE EN 2011

### AUTOMATES D'HÉMATOLOGIE

Dans le domaine des DMDIV, les inspections réalisées en 2011 ont mis en évidence des non-conformités, notamment : dans le cadre de la campagne d'inspections des opérateurs dans le domaine de l'hématologie, l'Afssaps a pris une décision de police sanitaire de suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation d'automates d'hématologie. Le fabricant n'était pas à même de démontrer les performances appropriées pour l'usage médical auquel les dispositifs sont destinés. Le suivi des actions correctives mis en place par l'industriel ont permis d'abroger cette décision en septembre 2011.

### TESTS RAPIDES D'AUTODIAGNOSTIC DU VIH SUR INTERNET

Dans le cadre de la veille sur internet, une inspection inopinée chez un distributeur de tests rapides d'autodiagnostic du VIH sur internet a été conduite et a permis de constater l'absence de marquage CE des dispositifs et le non-respect des dispositions réglementaires relatives au diagnostic rapide de l'infection par le VIH qui ne peut s'exercer que dans conditions surveillées avec encadrement professionnel. En conséquence, un projet de décision de police sanitaire a été notifié à l'opérateur qui a alors immédiatement cessé son activité.

# ACTU

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### Activités 2011

#### Essais cliniques

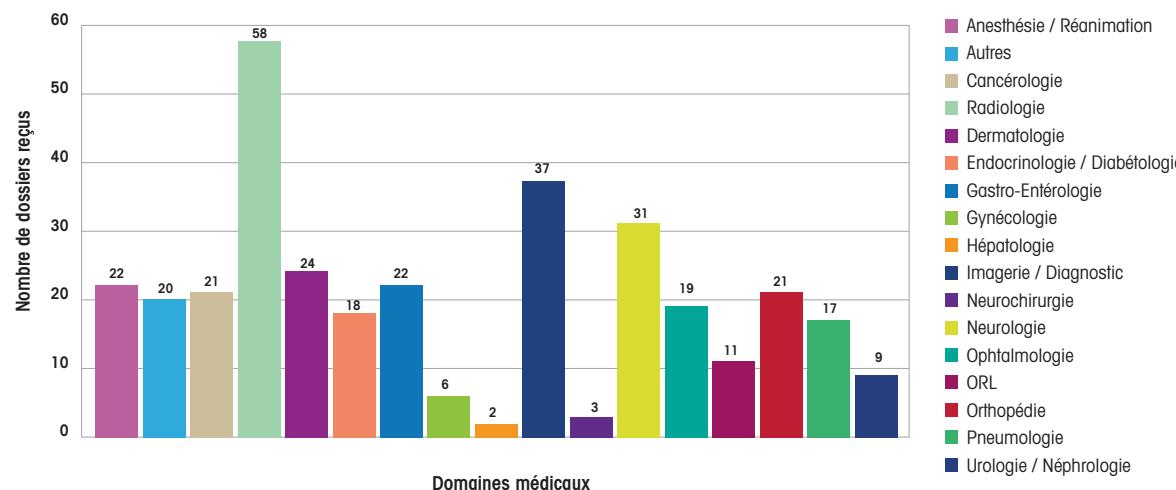
Les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV) font l'objet d'une demande d'autorisation à l'Afssaps notamment lorsqu'ils portent sur des DM non pourvus du marquage CE, ou sur des dispositifs médicaux déjà pourvus du marquage CE et utilisés dans une nouvelle indication (différente de celle du marquage CE) ou lorsque ces essais cliniques de DM nécessitent pour les besoins de l'essai la pratique d'explorations à risque non négligeable. Au regard de l'instruction des dossiers de demandes d'autorisation de recherches biomédicales de DM et DMDIV, les essais sont dans 46 % des cas à promotion industrielle en 2011, le délai avant la décision est court puisqu'en moyenne de 18 jours pour les essais de DM de classe I et IIa et de 39 jours pour ceux de DM de classe IIb et III et les DM DIV. En 2011 toutes les demandes d'autorisation ont été délivrées, à l'exception de 12 dossiers qui ont fait l'objet d'un retrait de demande de la part du promoteur, aussi aucun dossier n'a fait l'objet d'un refus d'autorisation.

#### Essais cliniques portant sur les DM et DIV: bilan d'activité 2011

Nombre total de dossiers de demandes d'autorisation d'essais cliniques	341
• dont essais cliniques portant sur un médicament dont l'administration est liée à l'usage d'un dispositif médical	10
• dont les recherches de soins courants portant sur un dispositif médical à potentiel élevé de risque pour la santé	6
<b>Caractéristiques des demandes</b>	
Nombre de dossiers dont promoteur est un industriel	158
Nombre de dossiers dont promoteur est un institutionnel	183
<b>Nombre d'autorisations délivrées</b>	<b>306</b>
Instruction	
Nombre de demandes de complément (information complémentaire ou modification du protocole)	82
Nombre de retraits par le promoteur	12
Nombre de refus de dossiers initiaux	0
Nombre de refus de demandes d'autorisation de modifications substantielles	1
<b>Nombre total de demandes d'autorisations de modifications substantielles</b>	<b>427</b>
Délai moyen d'instruction (jours)	
Dossiers initiaux à évaluer en 60 jours	39
Dossiers initiaux à évaluer en 30 jours	18
Dossiers de demandes de modifications substantielles	10
<b>Nombre d'effets indésirables graves ou événements graves susceptibles d'être liés à la procédure</b>	<b>9488</b>

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### Essais cliniques autorisés en 2011 : répartition par domaines médicaux



DEMANDES INITIALES ET AUTORISATIONS	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre total de dossiers de demandes d'autorisations d'essais cliniques	214	301	289	351	341
Nombre d'autorisations d'essais cliniques					329

### Inspection des essais cliniques

Une inspection des essais cliniques est menée afin de contrôler les activités d'un essai ou de plusieurs essais dans le cas d'un système, quel que soit le site inspecté chez le promoteur ou sur les lieux de recherche. Les intervenants des essais inspectés en 2011 qui présentaient des insuffisances majeures ont été appelés à se mettre en conformité afin d'apporter les garanties nécessaires pour la poursuite des essais cliniques, la conformité de leur système dans l'intérêt de la protection des personnes et la qualité des données des essais.

### Contrôle du marché

#### Enregistrement réglementaire

### NOMBRE DE DM ENREGISTRÉS + DOMAINES



## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### Campagnes de contrôle: Nombre de campagnes en cours et lancées en 2011 par domaine

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 4500 laboratoires de biologie médicale existant début 2011. Ce contrôle de qualité permet d'une part l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire et de la performance globale de réalisation d'un examen et d'autre part, la surveillance des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en usage dans les laboratoires. L'année 2011 a été marquée par une restructuration des laboratoires de biologie médicale prévue dans les textes de loi, diminuant fortement le nombre de laboratoires. En effet, de 4500 en janvier 2011 ce nombre était de 3400 en décembre 2011 suite à un regroupement de laboratoires privés en laboratoires multisites.

En 2011, l'Agence a conduit 33 opérations thématiques de contrôle, portant sur plus de 80 examens, incluant celles citées ci-dessous.

#### Parathormone (PTH)

Le dosage de la parathormone (PTH) est proposé chez 2 types de patients: chez toute personne nécessitant un diagnostic différentiel des anomalies du métabolisme phosphocalcique (hyperparathyroïdie primaire, bilan ostéoporose...) et chez les insuffisants rénaux chroniques (IRC) pour le suivi thérapeutique de l'hyperparathyroïdie secondaire. Une variabilité inter-technique très importante est observée lors de l'opération de contrôle, liée, en particulier, au manque d'homogénéité des calibrateurs utilisés. Il n'existe pas actuellement de standard international universellement reconnu.

#### Vitamine D

La vitamine D est une pro-hormone produite par la peau à partir de 7-déhydrocholestérol, sous l'influence des rayons UVB, et apportée en faible quantité par les aliments. Ces 10 dernières années le nombre de publications scientifiques et médicales sur la vitamine D a explosé. À côté des effets connus sur le métabolisme phospho-calcique et osseux, les effets de la vitamine D sur de nombreuses autres fonctions de l'organisme (neuromusculaire, système immunitaire, cardio-vasculaire, cancer...) sont de mieux en mieux documentés, provoquant une augmentation du nombre de demandes de dosage de vitamine D. Les techniques les plus utilisées ont donné des résultats relativement homogènes sur l'échantillon enrichi en vitamine D3 et dont la concentration est proche de la limite supérieure des valeurs souhaitables.

#### ADN du virus de l'hépatite B

4 échantillons de contrôle ont été adressés aux 65 laboratoires ayant déclaré réaliser cet examen. Globalement, on note un très faible nombre de valeurs aberrantes ou isolées, montrant une homogénéité dans les résultats obtenus pour un même réactif. Néanmoins, une différence significative peut être notée pour la quantification entre les 3 techniques utilisées.

#### ADN du papillomavirus

Des travaux collaboratifs entre l'Afssaps et le centre national de référence du papillomavirus ont permis d'organiser, pour la première fois, une opération de contrôle national portant sur la recherche de l'ADN du papillomavirus. Des échantillons de cultures cellulaires ont été adressés aux 76 laboratoires concernés. La recherche de l'ADN du papillomavirus, en particulier HPV 16 et HPV18, pourrait être une alternative au frottis dans le dépistage du cancer du col de l'utérus chez la femme.

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### Contrôle national de qualité : les chiffres 2011

Domaine biologique des opérations	opérations en 2011	Paramètres contrôlés	Nombre maximum de laboratoires contrôlés par opération
ADN Papillomavirus	1	ADN HPV	76
ADN - VHB	1	ADN du VHB	65
Allergies	1	<i>D.Pteronyssinus</i> (d1), phléole (g6), arachide (f13), œuf (f1)	354
Bactériologie	2	Identification bactérienne, antibiogramme	2590
Biochimie	1	Glucose, créatinine, cholestérol, triglycérides, HbA1c, BNP, T-ProBNP	2448
BLOT - VIH	1	Blot-VIH	161
Caractéristiques génétiques à des fins médicales	1	Recherche de mutations CFTR, Prothrombine et F5	83
Dépistage néo-natal	2	Phénylalanine, TSH, 17 OH progestérone, Trypsine IR	26
Dosage des médicaments	1	Digoxine, lithium, ac.valproïque, carbamazépine, phénobarbital, amikacine, vancomycine, ciclosporine.	1404
Empreintes génétiques à des fins judiciaires	2	Emprintes génétiques	70
Gazométrie sanguine	1	pH, pO <sub>2</sub> , pCO <sub>2</sub>	777
Hématologie	2	TCA, RAI, frottis sanguin, test direct à l'antiglobuline	2937
Histocompatibilité	4	Recherche et identification d'anticorps anti-HLA, typage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ,-DP, Cross-match HLAN	41
Hormone de croissance / Vitamine D / Parathormone	1	PTH, 25OH-Vitamine D, hGH	927
Hormones marqueurs tumoraux	1	PSA total, PSA libre, PSA libre/PSA total, ACE, CA15-3, AFP, CA125, calcitonine u	2107
Immunopathologie	1	Électrophorèse des protéines, typage dysglobulinémie	1356
Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21	2	marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 : 2 <sup>ème</sup> trimestre et 1 <sup>er</sup> trimestre	83
Parasitologie	1	Examen parasitologique d'un frottis sanguin Examen parasitologique des selles Mycologie: Identification et antifongigramme levure Sérologie de la toxoplasmose Sérologie du paludisme	2771
Plombémie	4	Plombémie	51
Sérologie virale	2	Ac anti-VIH1/2 (dépistage), Ac anti-VHC (dépistage), Ac Anti-CMV, Ag HBs (dépistage et confirmation), Ac Anti-HBc, Ac Anti-HBs, Ag HBs (dépistage et confirmation) Ac hétérophiles, Ac anti-VCA (IgG et IgM), Ac anti-EBNA (IgG), Ac Anti-EA (IgG et IgM), Ac nti-EBV (IgG et IgM), Ac Anti-VCA/EA (IgG)	2027
Typage lymphocytaire	1	Typage lymphocytaire	172
Total	33		

### Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

Laboratoires participant au Contrôle national de qualité (27/12/2011)	Nombre
Laboratoires privés ou assimilés	2 375
Laboratoires hospitaliers	820
Laboratoires de l'EFS	163
Laboratoires des centres de lutte contre le cancer	27
Laboratoires des armées	13
Total	3 398
Experts «empreintes génétiques»	70

### Surveillance

#### Matériovigilance

##### Qui a déclaré en 2011

Type de déclarant	%	Nombre
Etablissement de santé	57,94 %	6 338
Fabricant	29,02 %	3 325
Assoc. distribuant des DM à domicile	1,76 %	202
Autorité compétente étrangère	2,63 %	301
Professionnel de santé non hospitalier	4,52 %	518
Non connu	0,42 %	48
Autres institutionnels français	1,131 %	130
Particulier	0,41 %	47
Association de patients	1,92 %	220
Autre	0,03 %	4
Autorité compétente de France	0,20 %	23
Total	100 %	11 456

##### Répartition du nombre de signalements reçus en 2010 et en 2011

##### par type de dispositif médical

Type de DM	Répartition du nombre de signalements			
	2010	%	2011	%
Equipements	1 707	57,94 %	1 835	16,02 %
Dispositifs implantables	2 863	29,02 %	4 712	41,13 %
Dispositifs consommables	4 490	1,76 %	4 758	41,53 %
Non dispositif médical (dont LAP)	146	2,63 %	151	1,32 %
TOTAL	9 206	100 %	11 456	100 %

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### **Mesures adoptées par l'Afssaps en 2011 à la suite de signalements**

Libellés	Nombre
Nombre d'alertes concernant des dispositifs médicaux mises sur le site de l'agence	395
Décisions de police sanitaire	0
Actions correctives mises en œuvre sur les sites utilisateurs par les fabricants validées par l'Afssaps	4
Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs émises par l'Afssaps	6
Mise en œuvre d'une enquête auprès des utilisateurs	5
Action en normalisation	0
Notifications européennes envoyées par l'Agence	62

### **Mesures prises en 2011 par les fabricants à la suite de signalements**

Libellés	Nombre
Rappel de lots ou de produits	168
Autres actions correctives prises par le fabricant:	947
Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant à tous les établissements utilisant ce dispositif	232
Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant au déclarant	68
Modification de la conception, de l'étiquetage ou de la notice	236
Modification de la fabrication	82
Modification du système qualité du fabricant	89
Mise à niveau ou réparation du dispositif du site déclarant	92
Mise à niveau du parc dans tous les établissements	131
Arrêt de la commercialisation	17

**Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro***

## ENDOCARDITES TARDIVES À *M. CHELONAE* CONSÉCUTIVES À LA POSE DE VALVES CARDIAQUES PORCINES

L'Afssaps a été informée par l'InVS de trois cas de suspicitions d'endocardite à *M. chelonae* chez deux patients différents opérés pour remplacement de valves cardiaques par le même chirurgien dans deux établissements différents. L'un des patients était porteur de deux valves: une valve aortique de la société Medtronic et une valve mitrale de la société Labcor (fabricant brésilien). L'autre patient était porteur d'une valve aortique de la société Labcor. Les infections sont apparues respectivement 7 et 18 mois après l'implantation des valves. Initialement, les premiers éléments disponibles et notamment le délai de survenue laissaient penser que ces endocardites infectieuses n'étaient pas liées aux valves. En effet, les endocardites tardives, survenant au-delà du 2ème ou 3ème mois post-opératoire, sont le plus souvent dues à un autre foyer infectieux (infection dentaire, ORL, digestive...). Deux éléments complémentaires ont ensuite orienté l'investigation vers l'hypothèse d'une contamination des valves cardiaques. D'une part, les résultats des analyses microbiologiques réalisées par PCR ont permis d'identifier la présence de *M. chelonae* sur les trois valves. Ce germe est largement répandu dans l'environnement, notamment dans l'eau et il a déjà été identifié comme contaminant des tissus porcins. D'autre part, une étude publiée par une équipe brésilienne dans *The Journal of Infection* en mars 2010 décrit des cas d'endocardite à *M. chelonae* apparus tardivement (jusque 4 ans après l'implantation de la valve) dus à une probable contamination de la valve porcine à *M. chelonae* avant implantation.

L'Afssaps a donc décidé de réaliser des analyses microbiologiques sur plusieurs lots de valves ainsi qu'une enquête auprès des centres implanteurs de ces valves en France et auprès d'autres pays européens. Dans l'attente des résultats de ces investigations et compte-tenu du risque d'endocardite suite à la pose d'une valve contaminée, l'Afssaps a demandé aux centres implanteurs de mettre en quarantaine les valves en dépôt dans leur établissement. Les analyses microbiologiques, réalisées par les laboratoires de contrôle de l'Afssaps, par un laboratoire mandaté par le fabricant et par le fabricant lui-même sur des échantillons des lots incriminés et sur de lots de fabrication récente, n'ont mis en évidence aucune contamination bactérienne ou fongique des valves. De plus, l'enquête réalisée par l'Afssaps auprès des centres implanteurs et des autorités compétentes des autres pays européens a montré qu'aucun autre cas d'endocardite infectieuse n'a été rapporté sur ces valves à ce jour.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, la quarantaine sur ces valves a été levée. La cause de ces endocardites n'a pas été déterminée avec certitude. Une revue des incidents déclarés en matériovigilance sur les valves cardiaques biologiques montre que, dans un certain nombre de cas, il n'a pas été possible d'identifier la cause précise des endocardites ou suspicitions d'endocardites. Ces incidents sont tous survenus suite à l'implantation de valves cardiaques biologiques d'origine porcine. La faisabilité et la pertinence de la mise en place d'une étude des patients implantés avec une valve cardiaque d'origine porcine, et de la diffusion de recommandations sur la nécessité de vérifier une possible allergie au tissu porcin en cas d'endocardite atypique ou de dégénérescence précoce à l'attention des chirurgiens cardiaques est à l'étude.

**Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro***

## PORTAIL RADIOTHÉAPIES

La vigilance en radiothérapie repose sur différents systèmes de déclaration d'événements indésirables parmi lesquels les incidents graves mettant en cause un dispositif de radiothérapie qui doivent être signalés à l'Afssaps dans le cadre de la matériovigilance et les événements significatifs en radioprotection (ESR) qui doivent être déclarés à l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) depuis 2007, ainsi que, depuis le 22 juillet 2009, au Directeur général de l'Agence régionale de santé (ARS) dès lors qu'un patient est impliqué. Au mois de juillet 2011, afin de faciliter les déclarations de ces incidents par les centres de radiothérapie, l'Afssaps et l'ASN, en collaboration avec les professionnels, ont mis en place le portail commun de déclaration Vigie Radiothérapie. Cet outil, s'inscrivant dans le cadre du plan national d'actions pour la radiothérapie du Ministre de la santé suite aux accidents graves survenus en France de 2005 et 2007, devrait favoriser l'amélioration continue de la sécurité des soins dans ce domaine, qui occupent une place majeure dans la lutte contre le cancer. Cette application accessible via Internet [www.vigie-radiotherapie.fr](http://www.vigie-radiotherapie.fr) permet une saisie unique pour les incidents de matériovigilance, les ESR ou les événements mixtes, c'est-à-dire qui relèvent à la fois de la matériovigilance et de la radioprotection. À partir des informations saisies, les destinataires obligatoires des déclarations sont identifiés et leurs coordonnées sont fournies au déclarant. Le portail rassemble toutes les informations utiles pour le déclarant et comporte un rappel des exigences réglementaires et les guides d'aide à la déclaration. Entre le 7 juillet 2011, date de mise en production du portail, et le 31 décembre 2011, la moitié des signalements de matériovigilance en radiothérapie effectués par des établissements l'ont été par le biais du portail (10 signalements sur 18).

## INFORMATIONS DE SÉCURITÉ ÉMISES PAR L'AGENCE

Les informations de sécurité ont été diffusées à l'ensemble des établissements de santé sur les sujets suivants :

- le 8/03/2011, le risque d'étouffement lors de la sécurisation d'un patient à l'aide d'un dispositif de contention physique ;
- le 18/03/2011, les bains-marie utilisés pour la décongélation des plasmas frais congelés ;
- le 20/05/2011, les insufflateurs manuels à usage unique KOO Medical Equipment Références KM 806A, KM 807A et KM 808A ;
- le 18/10/2011, les accélérateurs réchauffeurs de fluide level One de la société Smith Medical. Cette information fait suite à la précédente communication de l'Afssaps du 04/08/11 et à l'enquête réalisée le 30/08/11 ;
- le 18/11/2011, les biberons, tétines et téterelles à usage unique stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

# ACTU

### Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

#### Réactovigilance

##### Qui a déclaré en 2011

Type de déclarant	%	Nombre
Fabricant	71,89 %	977
Etablissement de santé	15,23 %	207
Laboratoire privé	3,68 %	50
Distributeur	3,24 %	44
Non connu	1,18 %	16
Autorité compétente d'un autre pays	43,38 %	46
Autres institutionnels français	0,81 %	11
Laboratoire ES	0 %	0
Professionnel de santé non hospitalier	0,59 %	8
Autre	0 %	0
Total	100 %	1359

##### Répartition du nombre de signalements reçus en 2010 et en 2011 par type de DIV

Type de DIV	Répartition du nombre de déclarations			
	2010	%	2011	%
Réactifs	631	46,09 %	673	49,51 %
Automates et équipements	254	17,86 %	166	12,18 %
Tests unitaires ( Auto-test / Doctor test )	440	32,14 %	470	34,58 %
Dispositifs de recueil d'échantillons	53	3,87 %	41	2,99 %
Non DMDIV	0	0 %	10	0,75 %
TOTAL	1369	100 %	1359	100 %

##### Mesures adoptées par l'Afssaps en 2011 sur les déclarations classées

Libellés	Nombre
Alertes mises sur le site Internet de l'agence	164
Actions correctives à mettre en œuvre à l'attention des utilisateurs émises par les fabricants validées par l'agence	1
Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs émises par l'agence	2
Notifications européennes envoyées par l'Agence	6

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

### Mesures prises en 2011 par les fabricants à la suite de signalements

Libellés	Nombre
Rappel de lots ou de produits	53
Autres actions correctives prises par le fabricant:	76
Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant à tous les établissements utilisant ce dispositif	34
Modification de la conception	11
Modification de la fabrication	3
Modification du système qualité du fabricant	2
Mesures locales	6
Mise à jour du logiciel	15
Expertise du produit	3
Arrêt de la commercialisation	2

## Contrôle ultime du groupe sanguin avant une transfusion

Les dispositifs Safety Card AB et Safety test ABO de la société Diagast permettent de contrôler le groupe ABO d'un patient et d'un culot globulaire juste avant la réalisation d'une transfusion sanguine, dans le but d'optimiser la sécurité transfusionnelle en évitant les incompatibilités de groupe sanguin. Les hématies à tester, porteuses d'un antigène, agglutinent en présence du réactif contenant l'anticorps correspondant. Si les tests sont concordants, la transfusion peut avoir lieu, sinon la poche n'est pas utilisée. Suite à une série d'incidents consistant en des agglutinations anormales survenues avec le lot 200 000 du dispositif Safety test ABO et au vu de l'analyse du risque lié à un éventuel défaut de performance, l'Afssaps a diffusé le 26 mai 2011 une information de sécurité demandant aux établissements de santé de cesser d'utiliser ce lot et de le mettre en quarantaine.

Afin de rechercher la cause de ces dysfonctionnements, des tests ont été réalisés sur cinq lots à la demande de l'Afssaps, mais les résultats n'ont pas été concluants. La revue régulière des signalements concernant ces dis-

positifs a montré que de nouveaux incidents étaient survenus depuis mai 2011, sur d'autres lots que le lot 200 000 et dans différents établissements de santé. Par ailleurs, le nombre d'anomalies constatées reste faible rapporté au nombre de cartes produites par Diagast (14 déclarations d'incident portant sur 41 cartes au 2 décembre 2011, pour plus de 2 millions de cartes produites en 2011). L'Afssaps a donc procédé à la réactualisation de ses recommandations concernant les dispositifs Safety Card AB et Safety Test ABO le 2 décembre 2011 : l'ensemble des lots de ces dispositifs a été placé sous surveillance et en l'absence d'effet lot, la quarantaine du lot 200 000 a été levée. Afin d'évaluer le plus précisément possible la fréquence et la nature des incidents sur ces dispositifs, l'Afssaps a demandé aux utilisateurs de signaler toute anomalie ou suspicion d'anomalie survenue sur les cartes de contrôle pré-transfusionnel «Safety card AB» et «Safety test ABO». Un bilan sera effectué tous les trois mois. En parallèle, une inspection de la chaîne de fabrication des dispositifs de la société Diagast a été réalisée afin d'apporter de nouveaux éléments concernant la cause des incidents observés. L'Afssaps poursuit actuellement le suivi de ce dossier.

**Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*****Contrôle en laboratoire**

Plusieurs enquêtes de surveillance du marché, organisées par l'Afssaps ou conjointement avec la DGCCRF, ont été mises en œuvre en 2012 sur des dispositifs médicaux. La première concerne les prothèses mammaires avec des compléments d'analyses sur le dossier PIP (voir paragraphe encadré « Actu ») et une enquête portant sur les prothèses commercialisées en France. Deux autres enquêtes ont été réalisées conjointement avec la DGCCRF sur des pansements stériles ou non et sur des lentilles de contact et des produits multifonctions pour l'entretien des lentilles de contact.

**Enquête de surveillance du marché des pansements**

Suite à un état des lieux sur des DM utilisés par le grand public en 2010 mené par la DGCCRF, il a été décidé de programmer en 2011 une enquête sur les pansements. Les contrôles réalisés par l'Afssaps ont porté sur des essais de stérilité et/ou contamination (en fonction des revendications des fabricants) et sur un essai d'évaluation de l'absorption (selon la norme NF/EN 13 726) concernant 21 références de pansement. L'enquête a montré que sur 12 échantillons revendiquant la stérilité un seul modèle (fabriqué en Chine) s'est révélé non conforme. Pour les autres pansements, la charge microbienne était satisfaisante sauf pour une référence destinée à des enfants. Les essais relatifs à l'évaluation du pouvoir absorbant se caractérisent par des résultats très contrastés entre les différents pansements testés. Cet essai est uniquement descriptif car il n'existe pas de spécifications pour classer les capacités d'absorption des pansements.

**Enquête de surveillance du marché des lentilles de contact correctrices, non correctrices et des produits d'entretien des lentilles**

Une enquête conjointe DGCCRF/Afssaps mise en œuvre lors du dernier trimestre 2011, a porté sur des contrôles documentaires, principalement sur la vérification de la conformité des étiquetages et des notices d'utilisation auprès des opticiens-lunetiers, de certains pharmaciens d'officine ainsi qu'auprès des principaux responsables de la première mise sur le marché. Ce volet de l'enquête est réalisé par la DGCCRF avec l'appui de l'Afssaps. Les contrôles en laboratoire sont sous la responsabilité de l'Agence avec des essais de stérilité pour les lentilles et des essais d'activité et de cytotoxicité pour les solutions d'entretien des lentilles.

**Inspection****Fabricants de dispositifs médicaux et de dispositifs de diagnostic *in vitro*: gestion administrative et inspection sur le terrain**

En 2011, les principales activités de l'inspection des dispositifs médicaux ont été les suivantes:

- inspection de suivi d'établissements déjà inspectés les années précédentes (30 % de l'activité de l'inspection);
- faisant suite à des signalements (12 % de l'activité de l'inspection), notamment les inspections de tous les fabricants de biberons mis sur le marché en France et les inspections des sous-traitants de ces fabricants;
- inspection d'organismes notifiés et de leurs sous-traitants (5 % de l'activité de l'inspection);
- campagnes d'inspections.

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

Les principales campagnes d'inspection ont porté sur les éléments suivants :

- les prothèses dentaires, suite et fin de la campagne initiée en 2010 (18 % de l'activité de l'inspection) ;
- les dispositifs médicaux d'ophtalmologie en particulier les lentilles de contact et lentilles intraoculaires (12 % de l'activité de l'inspection) ;
- les implants mammaires, dans le cadre de la campagne initiée en 2010 à la suite de l'affaire Poly Implants Prothèse (PIP) (10 % de l'activité de l'inspection) ;
- la stérilisation industrielle à l'oxyde d'éthylène ou à la vapeur d'eau (9 % de l'activité de l'inspection) ;
- la stérilisation des dispositifs médicaux réalisée en sous-traitance pour le compte des établissements de soins (8 % de l'activité de l'inspection) ;
- les établissements se livrant à la distribution, à la désinfection et à la location de dispositifs médicaux pour les établissements de soins, les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et les patients à domicile (8 % de l'activité de l'inspection).

### Chiffres clés

INSPECTION	Responsable de la mise sur le marché de DM	Responsable de la mise sur le marché de DMDIV
Nombre d'inspections sur site	92	41
- dont en France	84	36
- dont à l'étranger	8	5
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	8	1
Nombre de produits différents prélevés	39	
Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs	264	0
Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités	36	101
Nombre de mises en demeure	14	12
Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection	38	4
Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection	24	34

### GESTION ADMINISTRATIVE

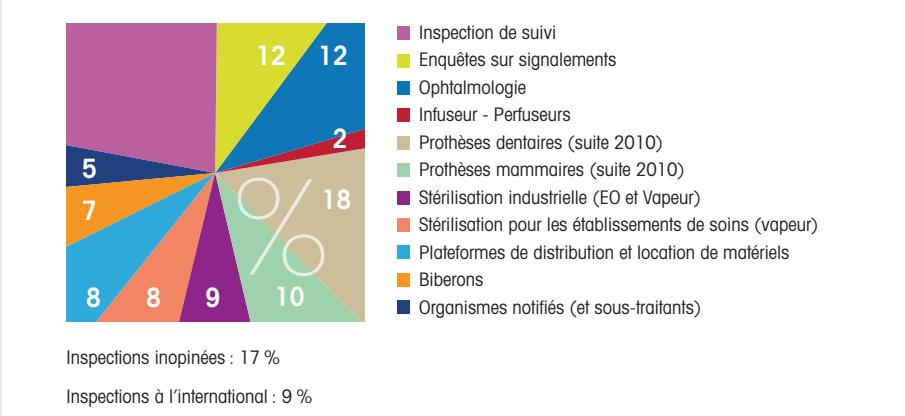


### Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

#### Répartition des inspections par finalité ou par domaine

92 pour les dispositifs médicaux, dont 16 inspections inopinées et 41 inspections pour les dispositifs de diagnostic *in vitro*. Les inspections à l'international se sont développées en 2011 pour les DM et les DMDIV. Ainsi 13 missions ont été réalisées en 2011 dans ce cadre dont 5 avec l'OMS.

#### Répartition des inspections 2011



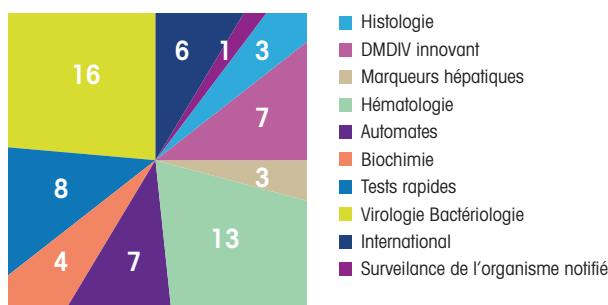
Dans le domaine des dispositifs médicaux, les inspections en 2011 ont porté sur des spécialités médicales suivantes :

Spécialité médicales	Nombre d'inspections
Cancérologie	2
Cardiologie / Vasculaire	2
Chirurgie orthopédique	5
Chirurgie générale	3
Chirurgie réparatrice / esthétique	13
Gastrologie: Entérologie / Hépatologie	4
Ophtalmologie	12
Oto Rhino Laryngologie	2
Pneumologie / Respiratoire	1
Réanimation / Perfusion / Anesthésie	3
Stomatologie / Odontologie	19

## Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

Dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostics *in vitro*, les inspections menées en 2011 ont porté sur des thématiques ciblés, prenant en compte les dispositifs innovants, les automates et logiciels et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans le domaine de l'hématologie, impactant la numération formule sanguine ou l'hémostase.

### Répartition des inspections DMDIV 2011



## LES TECHNIQUES NON INVASIVES DE DIAGNOSTIC DES ATTEINTES HÉPATIQUES

Une campagne d'inspections, portant sur les responsables de la mise sur le marché de logiciels indépendants de diagnostic de la fibrose hépatique a été menée en 2011. Cette campagne a permis de constater qu'aucun d'entre eux n'a pris en compte les contraintes réglementaires applicables

aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* pour des dispositifs tels que des logiciels de diagnostic. En outre, les dispositions relatives au respect des obligations en termes de traçabilité, de vigilance et de système qualité ne sont pas toujours mises en œuvre. Toutefois, elle a permis de constater que les opérateurs disposent de données permettant de garantir le respect des exigences essentielles de santé et de sécurité. En outre, les dispositions relatives au respect des obligations en termes de traçabilité, de vigilance et de système qualité ne sont pas toujours mises en œuvre.

### 4.3.6) Travaux des commissions

#### Commission nationale de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux

Le mandat de la Commission nationale de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux étant arrivé à échéance fin novembre 2010, aucune séance de cette commission n'a eu lieu en 2011. En effet le processus de son renouvellement a coïncidé avec les discussions autour de l'évolution des missions de l'Agence et de ses Commissions. Elle n'a donc pas été renommée.

#### Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

La Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* s'est réunie deux fois en 2011. La séance du 18 mai 2011 a été l'occasion d'une séance de travail et de réflexion sur les futurs sujets d'importance dans le domaine de la biologie médicale. La séance du lundi 10 octobre était une séance de clôture le mandat de la Commission arrivant à échéance quelques jours plus tard. Cette dernière séance a été notamment l'occasion de faire un bilan de ce dernier mandat de 3 ans.

## SOMMAIRE

### ■ Introduction

### ■ Faits marquants

### ■ Activités 2011

- Essais cliniques
- Surveillance et contrôle du marché
- Cosmétovigilance
- Campagne d'inspection et de contrôle
- Etablissement de produits cosmétiques (fabricants, importateurs, distributeurs en gros) : gestion administrative et inspection de terrain
- Travaux des commissions

## Les produits cosmétiques

### Définition et introduction sur les modalités d'évaluation et de contrôle

Les produits cosmétiques sont régis par la directive 76/768/CE modifiée qui ne prévoit pas de mécanisme d'autorisation préalable à leur mise sur le marché. Il incombe donc au responsable de la mise sur le marché de s'assurer que les produits qu'il met à disposition du consommateur ne nuisent pas à la santé humaine dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'emploi compte tenu de la présentation de ces produits, des mentions portées sur leur étiquetage, ainsi que de toute autre information destinée aux consommateurs.

En particulier, il appartient au responsable de la mise sur le marché de constituer un dossier comprenant notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini tenant compte en particulier du profil toxicologique des substances entrant dans leur composition et de leur niveau d'exposition. Ce dossier doit être tenu en permanence à la disposition de l'Afssaps et de la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF).

En complément, la réglementation prévoit l'élaboration de listes de substances interdites ou autorisées sous certaines conditions, établies pour garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et protéger la santé des consommateurs. Ces listes sont révisées régulièrement par les instances européennes, en présence des agences nationales. Elles sont ensuite rendues opposables dans tous les pays de l'Union européenne.

Depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2010, l'article 15 du règlement CE 1223/2009 est d'ores et déjà entré en application concernant les nouvelles règles relatives aux substances classées cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction susceptibles d'entrer dans la composition des produits cosmétiques (principe général d'interdiction sans mesures d'adaptation réglementaire européenne, et dérogations possibles selon des critères définis en fonction de la classification de la substance).

Le contrôle du marché est assuré conjointement par l'Afssaps et la DGCCRF qui mutualisent leurs interventions dans le domaine de l'inspection et des contrôles en laboratoire. L'Afssaps assure également des missions d'évaluation concernant les substances à partir de sujets de préoccupation toxicologique et concernant les produits finis dans le cadre de la cosmétovigilance instaurée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'Afssaps est ainsi amenée à élaborer des recommandations à l'attention du public, des opérateurs industriels, à transmettre ses travaux d'évaluation au niveau européen afin de faire évoluer la réglementation communautaire et si nécessaire à prendre des mesures de police sanitaire au plan national.

**Les produits cosmétiques**

## ETAT DES CONNAISSANCES RELATIF AUX NANOParticules DE DIOXYDE DE TITANE ET D'OXYDE DE ZINC DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES EN TERMES DE PÉNÉTRATION CUTANÉE, DE GÉNOTOXICITÉ ET DE CANCÉROGENÈSE

L'Afssaps a été saisie par la DGS afin de procéder à l'analyse critique des données scientifiques disponibles relatives aux nanoparticules (NPs), en particulier le dioxyde de titane ( $TiO_2$ ) et l'oxyde de zinc ( $ZnO$ ) contenus dans les produits cosmétiques. Ainsi, un rapport a été rendu public sur le site internet de l'Afssaps<sup>(1)</sup>.

Les études d'absorption cutanée du  $TiO_2$  et du  $ZnO$  sous forme nanoparticulaire, montrent que la pénétration cutanée semble limitée aux couches supérieures de la peau saine. Néanmoins, il n'est pas possible de conclure quant à la pénétration cutanée de ces deux NPs sur peau lésée.

En ce qui concerne la génotoxicité du  $TiO_2$  et du  $ZnO$ , les résultats des études sont contradictoires. Par ailleurs, ces études utilisent généralement des NPs qui ne présentent pas les caractéristiques physico-chimiques des NPs utilisées dans les produits cosmétiques, c'est-à-dire enrobées et/ou dopées, ce qui pourrait influer sur les résultats de la génotoxicité. En effet, des études récentes menées selon les exigences réglementaires actuelles avec des NPs enrobées montrent une absence du potentiel génotoxique.

Enfin, les données de toxicité chronique et de cancérogenèse restent à ce jour limitées. Néanmoins, des études réalisées par voie respiratoire montrent une toxicité pulmonaire chez le rat. Les résultats de ces dernières ne peuvent pas être extrapolables à l'Homme dans les conditions d'exposition aux produits cosmétiques.

Ainsi l'Afssaps,

- rappelle que le  $ZnO$  ne peut pas être utilisé en tant que filtre UV tant que ce dernier n'est pas inscrit à l'annexe VII de la directive cosmétique (Article 4 de la directive cosmétique 76/768/CEE, point g);
- recommande de ne pas utiliser de produit cosmétique notamment les produits de protection solaire contenant du  $TiO_2$  sous forme nanoparticulaire sur:
  - la peau lésée<sup>(2)</sup>, à la suite d'érythèmes solaires (ou «coups de soleil») par exemple, etc. et ceci en l'absence de données d'absorption cutanée spécifiques;
  - le visage et dans des locaux fermés lorsque ces NPs sont contenues dans des «sprays» aérosol, dans l'attente de données permettant de finaliser l'évaluation du risque par voie aérienne.

(1) [http://www.anmsante.fr/S-informer/Points-d-information/Points-d-information/Nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-et-d-oxyde-de-zinc-dans-les-produits-cosmetiques-Etat-des-connaissances-sur-la-penetration-cutanee-genotoxicite-et-cancerogenese-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://www.anmsante.fr/S-informer/Points-d-information/Points-d-information/Nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-et-d-oxyde-de-zinc-dans-les-produits-cosmetiques-Etat-des-connaissances-sur-la-penetration-cutanee-genotoxicite-et-cancerogenese-Point-d-information/(language)/fre-FR)

(2) Cette recommandation ne concerne pas les peaux pathologiques car les patients sont pris en charge par le médecin traitant

## Les produits cosmétiques

### POINT SUR LA PRATIQUE DU BLANCHIMENT DES DENTS:

Un nombre croissant de personnes a recours au blanchiment des dents, soit à domicile au moyen de produits à appliquer sur les dents et souvent achetés sur internet, soit dans des établissements proposant cette prestation. Cette pratique à visée esthétique est susceptible d'exposer les consommateurs à des risques, surtout si le traitement est renouvelé fréquemment et si les produits utilisés contiennent ou libèrent du peroxyde d'hydrogène à une teneur supérieure à 0,1 %, concentration maximale autorisée par la réglementation en vigueur pour les produits cosmétiques d'hygiène buccale.

Ces produits peuvent en effet entraîner une hypersensibilité des dents (apparition de douleurs, accentuées notamment par le froid, une altération de l'email pouvant conduire à une usure prématuée et même à une fragilisation des dents, ainsi qu'une irritation des muqueuses liée à la causticité du produit). Par ailleurs, en cas d'expositions trop longues ou trop fréquentes, il existe un risque de recoloration plus rapide des dents.

La directive du Conseil 2011/84/UE du 20 septembre 2011, publiée au Journal Officiel de l'Union européenne du 29 octobre 2011, modifie la réglementation européenne des produits cosmétiques contenant ou libérant du peroxyde

d'hydrogène. Elle maintient la restriction d'emploi du peroxyde d'hydrogène et des autres composés ou mélanges libérant du peroxyde d'hydrogène, dans les produits buccodentaires destinés aux consommateurs, y compris les produits de blanchiment des dents, à une concentration qui ne peut dépasser 0,1 %.

En outre, cette directive prévoit que les produits de blanchiment des dents contenant une concentration en peroxyde d'hydrogène comprise entre 0,1 % et 6 % pourront être mis sur le marché mais qu'ils pourront être vendus uniquement à des chirurgiens-dentistes et seulement en vue d'une utilisation chez les adultes.

Cette restriction de distribution est justifiée au regard des risques qui nécessitent un examen clinique préalable et une première application par le chirurgien dentiste pour chaque cycle d'utilisation. Ces dispositions seront applicables à partir du 31 octobre 2012.

Dès décembre 2011, la DG桑 et la DGCCRF ont appelé l'attention du public sur les risques liés aux pratiques et/ou à l'utilisation de produits qui ne respecteraient pas les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

# ACTU

## Activités

### Essais cliniques

Les recherches biomédicales (RBM) portant sur des produits cosmétiques sont entendues comme tout essai clinique dont l'objectif est d'évaluer ou de vérifier la sécurité de ce produit pour la santé humaine, ou l'effet revendiqué. Les essais doivent répondre à l'un des critères suivants :

- menés chez des personnes présentant une pathologie déterminée ;
- nécessitant la réalisation d'un acte ou geste médical ;
- nécessitant une surveillance médicale en raison de la catégorie de personnes incluse dans la recherche ;
- utilisant une méthode d'investigation présentant un risque autre que négligeable ;
- portant sur un produit cosmétique dont la sécurité n'est pas établie ;
- dans lequel le produit est appliqué en dehors des conditions normales d'utilisation ou selon des méthodes ne les reproduisant pas.

Les recommandations de l'Afssaps intitulées : « Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application

## Les produits cosmétiques

de la loi relative à la politique de santé publique du 9 Août 2004», disponibles sur le site internet de l'Agence, précisent les paramètres à prendre en compte pour déterminer si une RBM portant sur un produit cosmétique entre ou non dans le champ d'application de la loi:

- la méthode d'investigation;
- la sécurité du produit cosmétique;
- les volontaires se prêtant à la recherche.

L'Afssaps assure la gestion et l'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques portant sur des produits cosmétiques et s'appuie, le cas échéant, sur les avis d'un groupe d'experts compétent en matière de recherches biomédicales sur les produits cosmétiques, amené également à élaborer des recommandations à l'attention des promoteurs sur la réalisation de tests réalisés lors de recherches biomédicales en l'absence de référentiels.

L'Agence se prononce au regard de la sécurité des personnes en tenant compte de la sécurité et de la qualité des produits utilisés au cours de ces recherches en procédant à l'analyse réglementaire de la composition des produits, des pré-requis non cliniques et cliniques des substances et des formules testées, de la qualité microbiologique (propreté et absence de risques de contamination microbienne) et à l'examen des méthodes utilisées conformément à l'utilisation décrite dans le protocole de la recherche.

### PRATIQUE DES BIOPSIES CUTANÉES DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES EN COSMÉTOLOGIE: RECOMMANDATIONS AUX PROMOTEURS DE RECHERCHES BIOMÉDICALES ET AUX PRESTATAIRES DE SERVICES.

En 2010, une réflexion a été engagée par l'Afssaps sur la pratique de biopsies cutanées invasives mise en œuvre dans le cadre de recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques. Cette pratique peut se justifier notamment dans le but d'obtenir une objectivation de l'effet recherché avec un ou des produits cosmétiques contenant certains actifs innovants.

Toutefois, compte tenu des risques liés à la réalisation de biopsies cutanées invasives (risque de saignement ou d'infection dans les suites immédiates, risque de pigmentation à long terme) et la séquelle cicatricielle définitive, conséquence de leur réalisation, cette méthode est dite «à risque». Dans ce contexte, l'Afssaps a décidé d'élaborer des recommandations en vue d'assurer la sécurité des sujets participant à ce type de recherche.

Ces recommandations qui s'adressent aux fabricants (ou leur représentant ou la personne pour le compte de laquelle le produit cosmétique est fabriqué), aux responsables de la mise sur le marché (personne responsable à partir de l'entrée en application du règlement N°1223/2009 en juillet 2013) et plus généralement à toutes personnes intervenant de l'élaboration du protocole à la réalisation de l'acte, ont pour but:

- d'une part, de décrire les conditions de réalisation à la pratique de biopsies cutanées invasives dans le cadre des recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques;
- d'autre part, de déterminer les impératifs rendus nécessaires par cette pratique.

## Les produits cosmétiques

### Surveillance et contrôle du marché

#### Encadrement réglementaire

Les produits cosmétiques ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur commercialisation. La surveillance du marché de ces produits est donc assurée après la mise sur le marché conjointement par l'Afssaps et la DGCCRF qui mutualisent leurs interventions. La surveillance du marché comprend des activités d'inspection, de contrôle en laboratoire et d'évaluation sur les substances ou les produits finis.

L'Afssaps assure sa mission de surveillance du marché au titre de la sécurité sanitaire des produits qui entrent dans son champ de compétences, en :

- évaluant les risques pour le consommateur, des produits cosmétiques dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation ;
- inspectant les responsables de la mise sur le marché et les opérateurs de la filière «cosmétique» qui exercent des activités de fabrication, de conditionnement ou d'importation des produits cosmétiques ;
- contrôlant en laboratoires les produits cosmétiques en urgence ou de manière programmée.

La DGCCRF intervient au titre de ses missions générales de surveillance de la sécurité des produits en inspectant les opérateurs industriels et au détail et contrôlant les produits dans ses laboratoires.

Le protocole de coopération entre l'Afssaps et la DGCCRF renouvelé en 2006 permet une synergie d'intervention dans le cadre d'un programme annuel de surveillance du marché qui s'appuie sur des préoccupations de sécurité sanitaire liées à des catégories de produits, de substances ou encore des pratiques observées concernant la mise à disposition de produits cosmétiques auprès des consommateurs.

Outre ce programme annuel, l'Afssaps est amenée à répondre aux demandes d'évaluation faites par la DGCCRF en cas de non-conformité constatée à l'occasion de contrôle du marché sur le caractère dangereux d'un produit. De même, la DGCCRF est de son côté sollicitée par l'Afssaps en cas d'alerte sanitaire sur des contrôles à conduire chez des distributeurs au détail.

Les deux institutions sont également amenées à communiquer de façon conjointe sur les bilans des contrôles réalisés ou sur des sujets de risques sanitaires.

#### Travaux de la Commission nationale de cosmétiologie : rôle, objet et nature des substances et rapports mis en ligne

Les travaux d'évaluation des risques s'appuient sur l'expertise interne de l'Afssaps et font l'objet d'un examen collégial dans le cadre des groupes de travail de la commission de cosmétiologie. Les rapports d'évaluation sont présentés en commission de cosmétiologie qui a tenu 4 réunions en 2011.

## Les produits cosmétiques

A principalement été traitée lors des réunions de la commission, l'évaluation de substances faisant l'objet de saisines ou d'autosaisines notamment la poursuite des travaux concernant la part du risque attribuable aux ingrédients cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens (PE). Le processus en cours depuis 2009 au sein de l'Afssaps a permis d'identifier des substances pour lesquelles des actions d'évaluation du risque initiales ou complémentaires et/ou au niveau de la Commission européenne s'avéraient nécessaires:

- substances reprotoxiques ayant fait l'objet d'un classement harmonisé européen récent mais non-évaluées par le CSSC;
- substances incriminées dans le rapport européen DHI (Danish Hydraulic Institute) pour lesquelles l'évaluation spécifique en tant que PE n'a pas été menée par le CSSC.

Durant cette année, neuf substances supplémentaires sur les trente retenues par l'Afssaps ont été traitées. Des actions de gestion ont été conduites comme par exemple l'interdiction du 3-BC ou la saisine de la Commission européenne pour restreindre les concentrations de substances, notamment chez les enfants de moins de trois ans.

Ont également été adoptées par la commission des recommandations élaborées par l'Afssaps visant à promouvoir le bon usage des produits de protection solaire.

### EVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DE L'ALUMINIUM DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES

L'Afssaps a été saisie par la Direction générale de la santé afin de se prononcer sur le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux produits antitranspirants à base d'aluminium. Dans ce cadre, un rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques a été réalisé par l'Afssaps et rendu public<sup>(1)</sup>.

L'analyse des données épidémiologiques et des études chez l'animal n'a pas pu mettre en évidence de lien entre cancer et exposition à l'aluminium par voie cutanée.

En ce qui concerne son utilisation dans les produits cosmétiques, cette évaluation a été centrée sur les antitranspirants en raison des quantités importantes d'aluminium que ces derniers peuvent contenir et leur utilisation quotidienne. En conclusion l'analyse des données a permis de proposer une restriction de la concentration en aluminium à 0,6% dans les produits antitranspirants ou déodorants.

Il convient de préciser que cette restriction ne concerne pas l'exposition sur peau lésée comme par exemple après le rasage ou des micro-coupures. De ce fait, l'Afssaps recommande de ne pas utiliser d'antitranspirants contenant de l'aluminium sur peau lésée.

### RECOMMANDATIONS DE BON USAGE DES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE

Dans le cadre de ses missions de promotion du bon usage des produits de santé entrant dans son champ de compétence, l'Afssaps a élaboré en 2011 un document reprenant les recommandations de bon usage des produits de protection solaire.

Ces recommandations rappellent notamment les points suivants:

- le choix d'un produit de protection solaire doit être adapté au type de peau et aux conditions d'exposition (durée et puissance du rayonnement) et que celui de la forme du produit (crème, spray, lotion, ...) dépend de la surface à protéger et du confort d'application;
- la nécessité de lire les informations qui figurent sur l'étiquetage du produit (niveau de protection, précautions d'emploi, quantité de produit à appliquer pour assurer la meilleure protection possible, ...) avant toute utilisation;
- le niveau de protection diminue nettement si la quantité de produit appliquée est insuffisante;
- les produits de protection solaire ne garantissent pas une protection à 100%.

## Les produits cosmétiques

### Cosmétovigilance

La mise en place du système de cosmétovigilance, en France, a été officialisée par la publication de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Ces dispositions législatives définissent l'effet indésirable grave, ainsi que les obligations de déclaration pour les professionnels de santé et pour les industriels. Le système de cosmétovigilance actuel repose sur :

- la déclaration des effets indésirables graves ou susceptibles de revêtir un caractère de gravité consécutifs à l'utilisation d'un produit cosmétique, incluant les mésusages ;
- le recueil de toute information les concernant, ainsi que leur validation et leur enregistrement ;
- l'évaluation de l'imputabilité, de la gravité et de l'impact en termes de santé publique de chaque cas ;
- la prise de décision pouvant conduire, en fonction des données évaluées, à une inspection, à des contrôles en laboratoire, à des recommandations, ou à une décision de police sanitaire.

En 2011, 187 effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de produits cosmétiques ont été déclarés à l'Afssaps.

Ce système sera complété dès le 11 juillet 2013, par des obligations nouvelles introduites dans le règlement cosmétique n° 1223/2009/CE pour les industriels (personnes responsables et distributeurs) qui consistent à notifier, sans délai, les effets indésirables graves à l'autorité compétente (l'Afssaps pour la France), ainsi que les mesures correctives prises, le cas échéant.

## MISE EN GARDE SUR LES RISQUES LIÉS À LA PRATIQUE DE DÉPIGMENTATION VOLONTAIRE DE LA PEAU

De nombreuses personnes ont recours à la dépigmentation volontaire pour éclaircir la teinte naturelle de leur peau. Cette pratique repose sur l'usage pendant plusieurs années de médicaments ou de préparations magistrales à fort potentiel éclaircissant détournés de leur indication médicale, de contrefaçons de médicaments ou de produits éclaircissants illicites du fait notamment de la présence dans leur composition de corticoïdes, d'hydroquinone, voire de dérivés mercuriels.

Cette pratique expose les utilisateurs à des risques pour leur santé : maladies cutanées (infections, acné, vergetures, atrophie, troubles de la pigmentation, ...), risque accru notamment de diabète et d'hypertension artérielle, de complications rénales et neurologiques et risques toxiques pour l'enfant en cas d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante.

Face à l'ampleur du phénomène et au regard des risques encourus par les utilisateurs identifiés par l'Afssaps dans le cadre de l'évaluation qu'elle a réalisée, l'Agence et la DGCCRF ont procédé à une campagne nationale de contrôle du marché de ces produits en 2009 et en 2010.

Les analyses effectuées sur plus de 160 produits ont mis en évidence des proportions élevées de produits non conformes à la réglementation des produits cosmétiques et dangereux pour la santé en raison de la présence de substances interdites : environ 30% en 2009 et 40% en 2010.

A l'issue de ce programme de contrôle, l'Agence a lancé en novembre 2011 une campagne nationale d'information visant notamment à mettre en garde le grand public contre les risques sanitaires encourus liés à l'utilisation de ces produits. La liste des produits non conformes et dangereux identifiés en France, a été mise en ligne sur le site Internet de l'Afssaps. Elle est régulièrement mise à jour.

(1) Afssaps, 2011. Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse.

**Les produits cosmétiques****Campagnes d'inspection et contrôle****Programme 2011 Afssaps et DGCCRF:**

En 2011, le programme conjoint de surveillance du marché a porté sur :

- les contrôles des produits destinés aux hommes, dans la continuité de ce qui a été réalisé sur les produits destinés aux femmes enceintes ou allaitantes (saisine inter-institutionnelle d'évaluation sur les substances à propriétés reprotoxiques et/ou perturbatrices endocrinienennes);
- la réalisation d'un état des lieux des produits cosmétiques susceptibles de contenir les nanomatériaux et l'identification de la nature de ces derniers;
- les contrôles des produits cosmétiques faisant référence à leur caractère «biologique», «naturel» ou «écologique» dans le but de vérifier notamment le bien fondé de ces allégations;
- la poursuite de la surveillance du marché des produits de lissage capillaire, initiée en 2010.

**Etablissements de produits cosmétiques (fabricants, importateurs, distributeurs en gros) : gestion administrative et inspection sur le terrain**

L'Afssaps gère les déclarations obligatoires des établissements de fabrication, de conditionnement et d'importation de produits cosmétiques. Ces établissements, par leur nombre de créations constantes font preuve d'une forte «natalité». Mais, il s'agit de plus en plus souvent de petits établissements dont la durée de vie est éphémère. Leur domaine d'activité est très majoritairement, pour une moitié des établissements déclarés, la fabrication et le conditionnement. L'implantation de ces structures, toute activité confondue, est concentrée dans trois régions : Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Pays de la Loire. L'Île-de-France compte en outre la moitié des établissements se consacrant uniquement à l'importation de produits cosmétiques.

Sur le terrain, elle inspecte les fabricants de cosmétiques, en vérifiant la conformité des conditions de fabrication aux règles de l'art, et notamment au travers de la norme ISO, qui engagent la qualité et la sécurité du produit, et les responsables de la mise sur le marché de cosmétiques, en vérifiant l'existence et la consistance du dossier sur la sécurité d'emploi du produit. Elle inspecte également les essais cliniques. Si un risque est avéré pour le consommateur, elle prend des mesures de police sanitaire.

**GESTION ADMINISTRATIVE**

**1 538**  
établissements COS déclarés

**11**  
jours de délai  
d'instruction de  
la déclaration

INSPECTION	Responsable de la mise sur le marché de produits cosmétiques
Nombre d'inspections sur site	55
- dont en France	55
- dont à l'étranger	0
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	1
Nombre de produits différents prélevés	85
Nombre de jours d'inspection passés sur site par les inspecteurs	140
Nombre de dossiers ou d'avis techniques traités	29
Nombre de mises en demeure	5
Délai moyen d'envoi des rapports préliminaires d'inspection	35
Délai moyen d'envoi des rapports définitif d'inspection	24

### Les produits cosmétiques

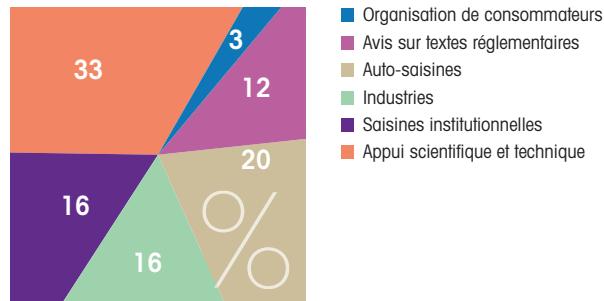
#### EVALUATION NOMBRE DE RBM



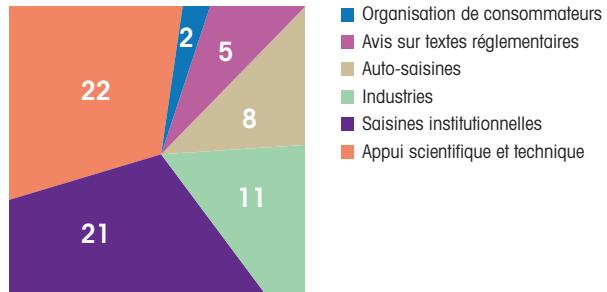
82 % des demandes étaient non recevables, 100 % des autorisations délivrées l'ont été à l'issue de demandes d'informations et/ou de modifications, toutes les demandes ont l'objet d'une décision explicite de l'Afssaps.

Une grande partie de l'activité cosmétique a été dédiée à la saisine relative au «Plan national sur la fertilité». Néanmoins, l'année 2011 a aussi été riche et intense sur le plan européen. Ainsi, les chiffres présentés intègrent les nombreux échanges et contributions européennes élaborées (35). De plus, d'autres saisines institutionnelles ont été traitées, comme par exemple «l'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé relatif à la sécurité des produits cosmétiques ainsi que des matières premières entrant dans leur composition en provenance du Japon suite à la catastrophe nucléaire survenue le 11 mars 2011» ou encore comme les rapports relatifs à l'utilisation de l'aluminium ou des nanoparticules dans les produits cosmétiques.

Distribution des saisines reçues en 2011



Nombre de dossiers traités en 2011



## Produits de tatouage

### Introduction

Les produits de tatouage sont des substances ou préparations colorantes destinées, par effraction cutanée, à créer une marque sur les parties superficielles du corps humain. Il n'existe pas de réglementation européenne harmonisée néanmoins, les produits de tatouage sont traités dans le cadre du Conseil de l'Europe par le Comité d'experts sur les produits cosmétiques. Toutefois, quelques pays à l'instar de la France se sont dotés d'une réglementation nationale en matière de tatouage. Ainsi, ces produits sont réglementés depuis la loi de santé publique de 2004 et relèvent de la compétence de l'Afssaps. Le cadre réglementaire précisé par le décret n°2008-210 du 03 mars 2008 reprend l'essentiel des dispositions applicables aux produits cosmétiques et notamment:

- l'obligation de déclaration des établissements,
- les exigences de qualification du personnel,
- l'obligation de conformité à l'étiquetage,
- la mise à disposition des autorités de contrôle d'un dossier technique comportant notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine,
- l'officialisation d'un système de vigilance,
- la composition des produits de tatouage en fixant par arrêté la liste des substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits de tatouage et la liste des substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits de tatouage, sauf à respecter des restrictions et conditions fixées par cette liste.

### Faits marquants

Dans le cadre des travaux d'harmonisation des critères d'évaluation des produits de tatouages conduits au niveau du Conseil de l'Europe, l'Afssaps a pris en charge la coordination de ces travaux afin d'élaborer des recommandations.

### Activités 2011

Depuis la publication en 2008 de la résolution du Conseil de l'Europe sur les exigences et les critères d'innocuité des tatouages et des maquillages permanents, un certain nombre de pays se sont dotés d'une réglementation nationale (France, Allemagne, Pays Bas, Suisse, Malte et Norvège). Actuellement les travaux sont centrés sur l'élaboration d'une démarche de l'évaluation de la sécurité pour la mise sur le marché des produits de tatouage destinés aux industriels auxquels l'Afssaps participe activement.

Par ailleurs, 5 saisines ont été reçues à l'Afssaps au cours de cette année dont deux institutionnelles dans le cadre des contrôles de la conformité.

Egalement, un projet d'arrêté fixant la liste des substances ne pouvant pas entrer dans la composition des produits de tatouage a été finalisé.

### SOMMAIRE

---

- Introduction
- Faits marquants
- Activités 2011

## Les produits biocides

### Introduction

#### SOMMAIRE

- **Introduction**
- **Activités 2011**

### Définition et introduction sur les modalités d'évaluation et de contrôle

Destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, les biocides sont par définition des produits actifs et donc susceptibles d'induire des effets néfastes sur l'homme, l'animal ou l'environnement. La directive communautaire 98/8/CE relative à la mise sur le marché des produits biocides a pour objectif l'harmonisation de la réglementation de l'Union européenne afin d'assurer pour l'homme et son environnement un niveau élevé de protection. La mise en œuvre réglementaire s'articule en deux étapes : une évaluation des substances actives biocides aboutissant ou non à leur inscription sur une liste positive européenne, et une évaluation des produits qui les contiennent en vue de la détention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) nationale avec des exigences communes au niveau européen.

En France, les AMM sont délivrées par le ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement (MEDDTL) sur la base d'un avis scientifique motivé, d'un rapport d'évaluation de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et d'un rapport de l'Afssaps concernant l'efficacité et les risques des dossiers biocides relevant de son champ de compétence. Plusieurs dossiers sont en cours d'expertise au sein de l'Afssaps pour évaluer l'efficacité microbiologique et répulsive et les risques pour l'homme des produits :

- de désinfection des mains saines (TP1);
- destinés à la désinfection des surfaces en milieux de soins et des véhicules à usage sanitaire (TP 2) ainsi;
- répulsifs corporels (TP 19) sans action thérapeutique sur la peau saine et destinés à repousser les insectes et les acariens.

En attendant la mise en place des procédures d'AMM pour les produits biocides (les premières demandes AMM concernant des produits répulsifs contenant du DEET arriveront en juillet 2012), l'Afssaps, dans son domaine de compétence, contribue aux évaluations des dossiers pour lesquels la France est Etat membre rapporteur ainsi qu'aux évaluations européennes des autres Etats membres.

**Les produits biocides****Surveillance des procédés et appareils de désinfection des surfaces par voie aérienne**

L'Afssaps est chargée de réaliser la surveillance du marché des procédés et appareils de désinfection des surfaces par voie aérienne dans le cadre des articles L. 5311-1, 11° et L. 3114-1 du Code de la Santé Publique. Cette surveillance concerne les procédés et appareils utilisant des produits biocides et destinés à la désinfection des locaux et des véhicules dans les cas prévus à l'article L. 3114-1 suscité.

Elle concerne les procédés utilisés en milieu de soins pour la désinfection des surfaces et comporte deux phases :

- essais microbiologiques, menés selon la norme NF-T 72-281 ;
- évaluation du dossier scientifique et technique de l'industriel et mesures de gestion du risque (mesures de retrait des procédés non efficaces sur une base volontaire de l'industriel ou décision de police sanitaire, information des usagers).

**INSPECTION ANNUELLE**

Dans le cadre de l'instruction d'une saisine sur les produits biocides utilisés dans le laboratoire P4 Inserm Jean Mérieux, participation à l'inspection annuelle de cet établissement.

**PUBLICATION**

Publication des «Recommandations relatives aux critères de choix des procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne en milieu de soins».

**MISE EN LIGNE**

Mise en ligne sur le site internet de l'Afssaps de la liste des procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne retirés du marché.

ACTU

**Activités 2011****Contrôle du marché français pour les appareils de désinfection des locaux et des véhicules**

L'enquête de surveillance de marché sur l'évaluation du pouvoir désinfectant de certains produits biocides a été poursuivie en 2011 sur 4 appareils et procédés de désinfection par voie aérienne (nouveaux appareils et suivi de NC) et sur 9 dispersats dirigés. Les essais en laboratoire ont été réalisés selon la norme T 72-281 révisée et publié en 2009, à partir des revendications des fabricants. Les essais sur les appareils ont révélé une conformité à la norme pour 2 appareils automatiques et une non-conformité (NC) pour les 2 autres. Concernant les dispersats dirigés le nombre de NC reste élevé avec 6 produits testés NC. Des remarques ont été signalées pour 2 produits et un produit a été confirmé CF à la norme.

### Les produits biocides

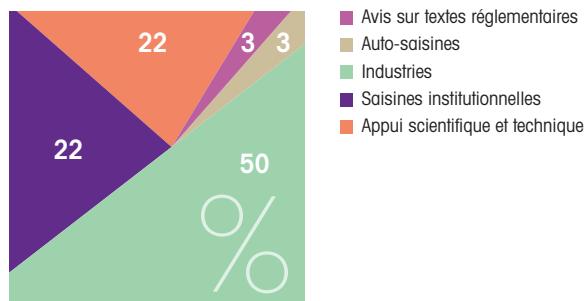
Les procédés automatiques qui utilisent uniquement des produits à base de peroxyde d'hydrogène comme principe actif présentent des activités bactéricides faibles. Pour renforcer l'efficacité de ces procédés automatiques, certains fabricants ont complété la formule avec de l'APA avec des teneurs comprises entre 0,25 % à 0,4 %.

Sur le site Internet de l'Agence figure le bilan des arrêts de commercialisation des procédés et produits NC :

[http://www.ansm.sante.fr/Activites/Biocides-Appareils-de-desinfection-par-voie-aerienne/Procedes-et-appareils-de-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne/\(offset\)/Activites/Biocides-Appareils-de-desinfection-par-voie-aerienne/Procedes-et-appareils-de-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne/\(offset\)/1](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Biocides-Appareils-de-desinfection-par-voie-aerienne/Procedes-et-appareils-de-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne/(offset)/Activites/Biocides-Appareils-de-desinfection-par-voie-aerienne/Procedes-et-appareils-de-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne/(offset)/1)

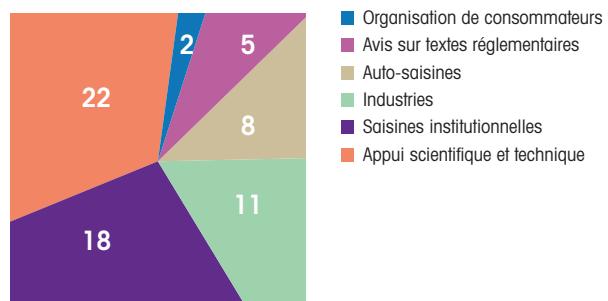
71  
dossiers et saisines  
d'évaluation  
reçus

Distribution des saisines reçues en 2011



66  
dossiers  
et saisines  
traités en 2011

Nombre de dossiers traités en 2011



**Evaluation en regard de la directive biocides communautaire 98/8/CE**

Au cours de l'année 2011, dans le cadre de la réglementation biocide, 4 dossiers de substances actives biocides pour lesquels la France est Etat membre rapporteur et 4 dossiers de substances actives biocides pour lesquels un autre Etat membre est rapporteur ont été évalués par l'Afssaps.

**Contrôle du marché français pour les appareils de désinfection des locaux et des véhicules**

Cette surveillance du marché, initiée en 2006, s'est poursuivie en 2011 avec un total de 24 dossiers évalués par l'Afssaps. Ce travail a permis la publication de la liste des procédés retirés du marché sur le site de l'Afssaps, à l'adresse suivante :

[http://www.ansm.sante.fr/Activites/Biocides-Appareils-de-desinfection-par-voie-aerienne/Procedes-et-appareils-de-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne/\(offset\)/1#paragraph\\_35103](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Biocides-Appareils-de-desinfection-par-voie-aerienne/Procedes-et-appareils-de-desinfection-des-surfaces-par-voie-aerienne/(offset)/1#paragraph_35103).

4 procédés automatiques et 3 procédés manuels ont montré une efficacité microbiologique insuffisante au regard des essais menés par la DLC selon la norme NFT 72 281 et ont été retirés du marché en 2011 en accord avec les industriels.

L'Afssaps sur le sujet des Micro-Organismes et Toxines (MOT), l'utilisation de procédés de désinfection efficaces étant essentielle dans le cadre de la désinfection des micro-organismes de classe 3 et 4.

## Recommandations

**Choix du procédé de désinfection des surfaces par voie aérienne**

L'expérience acquise l'Afssaps au cours du Contrôle du marché français pour les appareils de désinfection des locaux et des véhicules a permis de mettre en exergue des différences d'efficacité microbiologique entre les différents procédés mis sur le marché au niveau national. Dans ce cadre, l'Afssaps pu mettre en évidence que de nombreux facteurs peuvent influencer le transfert du produit biocide jusqu'à la surface à désinfecter et donc l'efficacité microbiologique du procédé. La maîtrise du risque infectieux étant l'une des priorités en milieu de soins pour lutter contre les maladies nosocomiales, l'Afssaps préconise au travers des recommandations qu'elle a publiées en 2011 une démarche fondée sur un cahier des charges définissant les besoins qui permettent de choisir le procédé de désinfection des surfaces par voie aérienne le plus adapté aux conditions spécifiques d'utilisation et répondant aux critères décrits dans les recommandations.



## SOMMAIRE

---

- La participation aux travaux européens
- Les enjeux de la mondialisation
- Les actions de coopération internationale

# L'action de l'Afssaps en Europe et dans le monde

L'engagement européen et international de l'Afssaps s'exerce de trois façons :

- une influence directe au travers des activités d'évaluation et de contrôle en laboratoire des produits de santé et d'inspection sur site
- une participation aux travaux normatifs et d'harmonisation
- une influence institutionnelle au travers d'actions qu'elle conduit en matière de coopération et de développement.

## FAITS MARQUANTS 2011

- Création d'un comité international composé de représentants des directions. Présidé par le Directeur général adjoint en charge des opérations, ce comité se réunit une fois par mois. Il est chargé de réaliser un état des lieux des modalités de la participation de l'Afssaps aux travaux européens et internationaux et valider les orientations de la stratégie européenne et internationale.
- Création d'une direction de la stratégie et des affaires internationales. Cette direction sera opérationnelle dans le cadre de la nouvelle ANSM qui se substituera à l'Afssaps mi-2012 et sera chargée de définir la stratégie nationale, européenne et internationale de la future Agence.
- Poursuite de la démarche engagée pour la mise en place de fiches de suivi de mission et son intégration dans un projet informatique plus large, dénommé Mercure, dont l'objet est la gestion informatisée de l'ensemble des missions de l'Agence.
- Réalisation d'une cartographie du niveau d'investissement de l'Afssaps dans les différentes instances européennes et internationales afin de recenser les participations aux groupes de travail mais aussi les thématiques traitées.

## La participation aux travaux européens

En 2011, l'Afssaps a poursuivi son investissement au niveau européen dans les domaines de l'évaluation, de l'inspection et du contrôle des médicaments chimiques et biologiques, qu'ils aient une AMM centralisée, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, notamment pour accompagner les nouvelles directives européennes sur le médicament humain. Sa contribution au réseau européen des laboratoires de contrôle lui a permis de conserver son positionnement de leader pour la libération de lots des vaccins. L'Agence s'est aussi fortement impliquée dans les travaux de la pharmacopée européenne, par sa présence dans les groupes de travail européens mais aussi pour réaliser des vérifications analytiques de projets de monographies dans ses propres laboratoires. Dans le domaine des dispositifs médicaux, l'Afssaps participe à l'élaboration des lignes directrices européennes utilisées à tous les niveaux de la chaîne de mise sur le marché et de la surveillance des dispositifs. En 2011, elle a particulièrement contribué aux travaux préparatoires pour la révision des directives encadrant la mise sur le marché des dispositifs médicaux. Dans ce cadre, elle a assuré le pilotage d'un groupe d'autorités compétentes européennes. Dans le domaine des cosmétiques, l'Afssaps a transmis au niveau communautaire plusieurs contributions sous forme d'avis, de rapports scientifiques, de recommandations nationales, et a également contribué au rapport de la Commission européenne sur l'état d'avancement des méthodes alternatives à l'expérimentation animal.

L'Afssaps a également assuré la présidence de plusieurs groupes de travail ou participé à des travaux inter-agences dans des domaines diversifiés:

- **Essais cliniques:** Présidence du «CTFG» (groupe de travail européen pour l'harmonisation de la mise en œuvre de la directive sur les essais cliniques des médicaments) sous l'égide des chefs d'agences et de l'EMA,
- **Inspection:** Présidence du «Compliance Group», groupe européen pour l'harmonisation des processus d'évaluation des autorités nationales de régulation
- **Innovation:** Présidence du «New Emerging technology group» de la Commission européenne
- **Systèmes d'information:** Présidence du groupe de travail européen pour la mise en œuvre de la soumission électronique des dossiers d'AMM et participation à une étude sur la gouvernance des projets informatiques européens commandée en 2011 par le comité télématiche sous l'égide du Conseil d'administration de l'agence européenne du médicament (EMA).
- **Lutte contre le trafic de tissus et cellules:** élaboration d'un guide d'aide à la détection, investigation, management et communication des activités illégales et frauduleuses destiné aux autorités nationales de régulation, dans le cadre du projet européen SoHO (Substance of Human Origin Vigilance & Surveillance) / mise en place d'une plateforme d'échange et de formation des personnes en charge de la fraude dans le domaine de la transplantation avec le soutien de la Commission européenne et le Conseil de l'Europe.

## La participation aux travaux européens

### Médicament

La France occupe le 6<sup>ème</sup> rang pour le nombre d'évaluations réalisées dans le cadre de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché et le 9<sup>ème</sup> rang pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée (contre respectivement les 3<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> rangs en 2010).

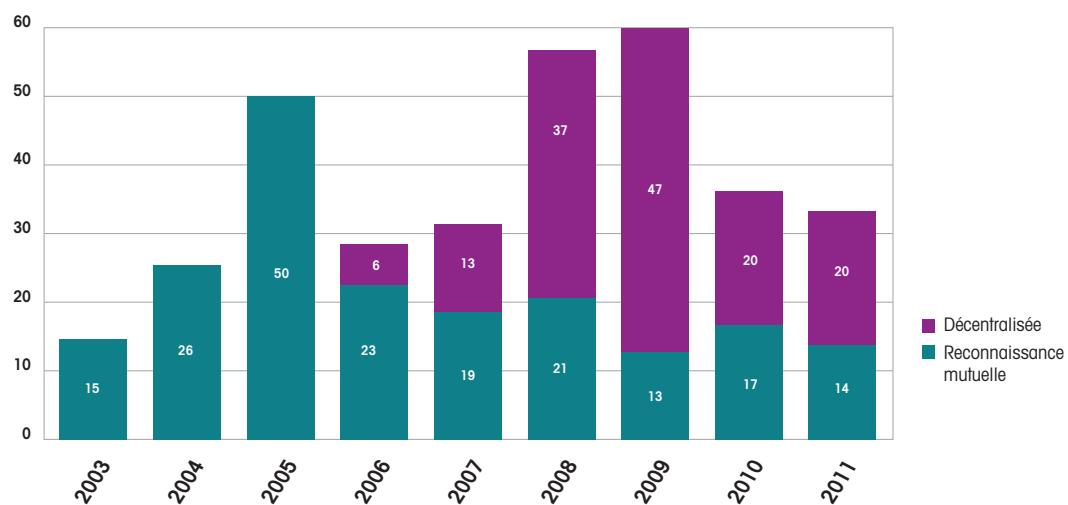
#### Bilan des AMM en procédure centralisée (procédures démarrées)

Procédure centralisée	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes	91	102	95	89	99
Pour lesquels la France est rapporteur ou co-rapporteur	10 11 %	24 23,5 %	20 21 %	19 27 %	14 14 %
Pour lesquels la France est destinataire	81	78	75	70	85

#### Bilan des AMM en procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (procédures démarrées)

Procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre total de dossiers gérés par la France	257	397	425	528	380
Pour lesquels la France est État de référence	32	58	60	37	34
Pour lesquels la France est État concerné	225	339	365	491	346

#### Essais cliniques autorisés en 2011 : répartition par domaines médicaux



### La participation aux travaux européens



**84**

dossiers en VHP

**66**

dossiers France impliquée

**7**

dossiers France Etat de référence (LMS ou NCA)

**51**

jours

délai moyen d'évaluation par le groupe européen CTG

**6**

jours  
délai moyen d'autorisation en phase nationale (France)

Dans le domaine des essais cliniques, la France a participé à l'évaluation de 80 % des dossiers européen dans le cadre de la « Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP), à hauteur de 63 dossiers sur 84, parmi lesquels 3 essais de thérapie cellulaire ou génique. La France a également été Etat de référence (leading member State (LMS) / reference national authority (NCA)) pour 7 dossiers.

Dans le domaine des médicaments pédiatriques, la France a confirmé sa forte contribution au sein du groupe de travail européen pour l'évaluation des médicaments pédiatriques (PDCO). Elle occupe le 3<sup>ème</sup> rang, après l'Allemagne et le Portugal, pour le nombre de plans d'investigation pédiatriques (PIP) pour lesquels la France a été nommé rapporteur ou 'peer-reviewer', avec 50 nouveaux dossiers évalués sur l'année 2011 (contre le 4<sup>ème</sup> rang en 2010). Pour la première fois depuis la mise en place du règlement pédiatrie européen en 2007, le nombre de soumission de PIP est en diminution (-29 % par rapport à 2010), après une forte croissance les années précédentes.

De plus, l'Afssaps a apporté son expertise pour les développements de médicaments en pédiatrie et elle a contribué aux recommandations européennes pour les sections pédiatriques dans les domaines de la qualité, de la toxicologie et de la clinique.

#### Rapporteur ou Peer-Reviewer

	2007	2008	2009	2010	2011	Cumul 2007/2010
Nombre de PIPs initiaux et modifiés (dont allergènes) France Rapporteur ou Peer-Reviewer	19	67	66	66	50	268
Rang PIPs France/EU	1 <sup>er</sup> avec NL	1 <sup>er</sup>	1 <sup>er</sup> avec GE	4 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>
Portugal				133	70	319
Allemagne				109	70	340
Italie				72		
Espagne					36	
Pays-Bas						222
TOTAL	193	608	746 (+22 %)	928 (+24 %)	658 (-29 %)	3371

**La participation aux travaux européens**

## L'ACCOMPAGNEMENT DE L'ENTRÉE EN VIGUEUR DE LA NOUVELLE LÉGISLATION EUROPÉENNE SUR LA PHARMACOVIGILANCE

Pour permettre l'entrée en vigueur en 2012 des dispositions prévues par le Règlement (UE) n° 1235/2010 et la Directive 2010/84/EU sur la pharmacovigilance, une approche coordonnée a été mise en place sous le pilotage du Groupe de facilitation de la stratégie de gestion des risques européens (ERMS-FG) compte tenu du nombre important de structures (comités et groupes de travail européens) directement impactées par cette nouvelle législation. Dans ce cadre, l'Afssaps a fourni une contribution importante. Elle a également participé de façon active aux différentes équipes projets dont les contributions permettront la mise en place des nouvelles exigences en matière de pharmacovigilance qui modifient profondément les processus actuels que ce soient pour les États membres, l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou les industriels.

## UN RÔLE PRÉPONDÉRANT DANS LA MISE EN PLACE DE PROCÉDURES D'ÉVALUATION HARMONISÉES POUR LES DOSSIERS CONFIDENTIELS DE SUBSTANCE ACTIVE (ASMF: ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE)

Sous l'impulsion du CMDh/CMDv, groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (médicaments humains et vétérinaires), un groupe de travail européen a été créé en mai 2011 afin de coordonner la gestion administrative et les modalités d'évaluation des dossiers de substances actives (ASMF). En effet, un ASMF peut être référencé dans plusieurs dossiers d'AMM et différentes procédures européennes ou nationales et être évalué à plusieurs reprises sans que l'information n'ait été partagée entre les Etats membres. L'objectif de ce nouveau groupe de travail est de permettre la mise en place de procédures d'évaluation harmonisées et de faciliter l'accès à l'information afin d'éviter des évaluations répétitives de la même documentation. En raison de sa compétence et de sa longue expérience dans ce domaine, la France joue un rôle prépondérant dans les travaux de ce groupe européen qui impacteront de manière sensible l'évaluation des futures demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

## LE PILOTAGE DES STANDARDS EUROPÉENS EN MATIÈRE DE SOUMISSION ÉLECTRONIQUE

Un investissement important a été réalisé en 2011 dans le domaine des standards et des systèmes informatiques, notamment pour les projets de soumission électronique des dossiers d'AMM : format eCTD (electronic Common Technical Document), mise à jour du Module 1 électronique du dossier européen (sous l'impulsion du groupe de travail européen pour la soumission électronique présidé par l'Afssaps), formulaire administratif électronique standard (electronic Application Form). Elle a également participé à la mise à jour de nombreux guidelines européens relatifs à la soumission électronique des dossiers d'AMM.

## La participation aux travaux européens



### SUIVI DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES

Mis en place au début des années 2000, le projet ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) avait pour objectif de produire des statistiques standardisées sur la consommation d'antibiotiques, en ville et à l'hôpital, et de contribuer ainsi à l'évaluation des politiques nationales mises en place pour lutter contre les résistances. Pour la France, ce sont les données produites par l'Afssaps qui ont constitué durant toute la décennie 2000-2010 la référence nationale. En 2011, un changement institutionnel important est intervenu avec l'intégration complète de ce projet au sein de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). ESAC constitue désormais un réseau de surveillance spécifique au sein de cette agence européenne. Cette évolution a conduit les autorités de chaque pays européen à désigner de nouveaux représentants nationaux. C'est l'Afssaps qui est chargée de représenter la France auprès de l'ECDC dans le cadre de ce projet et de transmettre les données nationales de consommation (exprimées en DDJ).

L'activité d'évaluation se caractérise aussi par une surveillance du marché européen au travers d'opérations de contrôle en laboratoire. L'Afssaps y participe dans le cadre du réseau des OMCL (laboratoires officiels de contrôle des médicaments) placé sous le pilotage de la DEQM (direction européenne de la qualité du médicament). Elle est ainsi particulièrement impliquée dans les travaux sur le contrôle des médicaments chimiques et biologiques, qu'ils aient une AMM centralisée, décentralisée ou en reconnaissance mutuelle.

Pour 2011 :

- participation au programme de contrôle des médicaments centralisés notamment par l'expertise dans le domaine des produits génotoxiques (anticancéreux par exemple);
- participation au programme d'échange des échantillons et des résultats des médicaments ayant une AMM décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, qu'ils soient génériques ou non. La France est un des premiers contributeurs à ce programme avec 101 médicaments chimiques contrôlés en 2011. 7 spécialités ont été adressées à la Norvège et 10 reçues de la Norvège, Portugal et Finlande pour analyse;
- lancement d'une opération de contrôle en laboratoire des génériques du Clopidogrel dans le cadre de la première enquête de surveillance de marché des médicaments génériques avec AMM centralisée. Les laboratoires de l'Afssaps assurent un conseil scientifique et prennent en charge le contrôle de l'ensemble des génériques à base de bésilate de clopidogrel. En 2011, 6 origines de fabrication des sels de Clopidogrel entrant dans la composition d'un même médicament autorisé en procédure centralisée ont été contrôlées ainsi que 18 matières premières.

Pour conserver son positionnement de leader européen pour le contrôle des médicaments issus des biotechnologies autorisé dans le cadre de la procédure européenne centralisée, l'Afssaps s'est également portée candidate pour le contrôle en laboratoire de ces médicaments. 7 lui ont été attribués (Rebie®, Refacto® et la totalité des biosimilaires). Par ailleurs, dans le cadre des travaux de la pharmacopée européenne relatifs à la standardisation des biosimilaires, l'Afssaps a participé à la phase pilote de la campagne de contrôle en laboratoire du filgrastim, médicament autorisé en procédure centralisée, afin de proposer un format cadre pour la monographie du produit fini.

## La participation aux travaux européens

En complément, 9 médicaments issus des biotechnologies et 5 médicaments dérivés du sang ont été contrôlés dans le cadre du programme européen de contrôle des médicaments autorisés en procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

Elle a également participé aux travaux du réseau des chefs d'agence européens (HMA) et piloté à ce titre le groupe de travail sur le contrôle des médicaments européens ayant une AMM par procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle. La phase pilote, qui consiste à identifier les risques d'un médicament sur la base de critères repérés lors de l'évaluation du dossier d'AMM, a démarré en 2011.

### Surveillance du marché européen

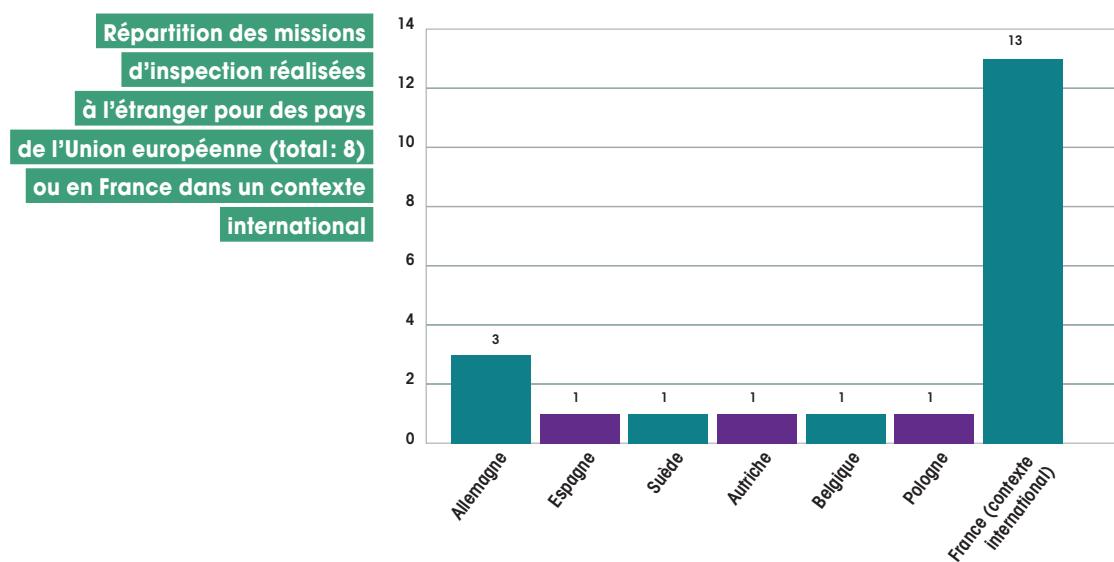
Bilan des médicaments en procédure d'AMM européenne, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, contrôlés par l'Afssaps	Chimique	Biotechnologie
Produits MRP contrôlés	77	8
Nombre de lots	101	18
Lots venant d'un autre État européen	21	0
Lots adressés à un autre État européen	8	0

### Pharmacopée

Libellé	Nombre
Étude de monographies pour la Pharmacopée française	123
Étude de monographies pour la Pharmacopée européenne	224
Coordination Essais inter-laboratoires	72
Réunions et groupes de travail Pharmacopée européenne	88
Réunions Commission Nationale de Pharmacopée et ses groupes de travail	34
Réunions Commission européenne de Pharmacopée	3 (6jours)
Arrêtés élaborés	3
Avis d'instruction	2
Participations aux groupes de travail de l'Afssaps (suivi des non-conformités, groupe qualification...)	96
Rapports d'experts français fournis (en nombre de vacations)	23

### La participation aux travaux européens

Dans le domaine de l'inspection, le développement de l'harmonisation des règles applicables aux opérateurs est fondamental, tout comme l'harmonisation des pratiques entre autorités. L'Afssaps participe au niveau européen à l'élaboration de guides et de procédures, à la réalisation de missions d'inspection conjointes avec les autorités nationales de régulation et à la formation d'inspecteurs étrangers.



### Vaccins et médicaments dérivés du sang

Les vaccins et les médicaments dérivés du sang (MDS) sont des médicaments au statut réglementaire particulier qui requièrent une évaluation de leur sécurité d'emploi avant leur mise sur le marché et un contrôle par une autorité indépendante de chaque lot avant leur commercialisation sur le marché français ou européen. L'Afssaps est cette autorité indépendante pour la France.

La libération des lots de vaccins et de MDS se traduit par des contrôles en laboratoire et une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle fournies par les fabricants. Les paramètres à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la DEQM qui pilote le réseau européen des laboratoires de contrôle (OMCL). Ce travail d'harmonisation permet une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite la duplication des opérations de contrôle. En 2011, sous l'égide des groupes de travail de la Pharmacopée européenne et de la DEQM, les équipes de l'Afssaps ont participé à la rédaction ou à la révision de 71 monographies ou lignes directrices pour les vaccins et de 7 monographies pour les MDS.

Depuis plus de cinq ans, la France est le premier Etat sollicité en Europe par les fabricants pour la libération de lots de vaccins. L'activité de l'Afssaps dans ce domaine représente, selon les années, 30 % à 40 % de la totalité des lots libérés pour le marché européen, et 50 % environ des lots libérés pour le marché français.

De la même façon, la France est parmi les cinq premiers pays les plus sollicités par les fabricants pour la libération des pools de plasma et de MDS. En 2011, les laboratoires de contrôle de l'Afssaps ont libéré plus de 20 % des pools de plasma entrant dans la fabrication de 59 % des flacons de MDS utilisés sur le marché français.

**La participation aux travaux européens**

## Dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont réglementés au niveau européen sur la base des trois directives dites Nouvelle Approche qui autorisent la libre circulation des dispositifs après marquage CE. Outre les directives, le marquage CE s'appuie sur un ensemble cohérent de normes harmonisées et de documents (les MEDDEV, positions de consensus et documents interprétatifs) qui dessinent l'armature de l'environnement réglementaire des dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en Europe. Il s'agit de documents qui proposent une application uniforme des dispositions des directives au sein de l'Union européenne. Pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, il existe un niveau supplémentaire d'exigences techniques pour les produits les plus à risques, les spécifications techniques communes qui revêtent un caractère contraignant et sont publiées au Journal Officiel.

L'Afssaps participe à l'élaboration des guides ou consensus européens qui sont utilisés à tous les niveaux de la chaîne de mise sur le marché et de la surveillance des dispositifs. Les fabricants, les organismes notifiés et les autorités compétentes en sont les destinataires. Ces documents sont décidés dans le cadre des groupes de travail européens placés sous l'égide de la Commission européenne et des réunions d'experts gouvernementaux. L'Afssaps a fait le choix stratégique d'une présence active dans chacun de ces groupes. En 2011, elle a participé à 42 réunions des groupes de travail dont les principales réalisations ont été:

- la mise en place de la base de données européenne des dispositifs médicaux (EUDAMED)
- la préparation d'une série de recommandations pour la refonte des directives ainsi que la participation à un projet pilote d'envoi électronique des rapports d'incidents dans le domaine de la vigilance
- la révision du guide MEDDEV 2.14 sur la classification des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- la mise en route d'une réflexion sur la mise en place d'un réseau européen de laboratoires de référence des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- la révision du guide MEDDEV 2.12 sur l'évaluation clinique et la surveillance clinique après mise - sur le marché.

## RÉVISION DES DIRECTIVES SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX: L'AFSSAPS À LA MANŒUVRE

En 2008 puis en 2010, la Commission européenne a lancé deux consultations publiques pour la révision des directives qui encadrent les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux implantables actifs puis les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Cette consultation a proposé différents scénarios réglementaires pour renforcer la surveillance du marché et le contrôle des organismes notifiés. Pour aller au-delà de cette consultation et clarifier leurs souhaits auprès de la Commission européenne, les autorités compétentes se sont concertées au sein du groupe de travail «Recast» créé en mars 2011 et présidé par l'Afssaps. Ce groupe avait pour mission d'analyser les options de la Commission et faire la synthèse des demandes des Etats Membres et des groupes de travail européens. Parallèlement, la Commission européenne a proposé à «Impact Assessment Board» en septembre 2011 une étude d'impact de la révision. Sur la base de cette étude, et des conclusions du groupe «Recast», une proposition législative va être préparée par la Commission européenne, et sera soumise au collège des commissaires en 2012.

ACTU

## La participation aux travaux européens

### Produits cosmétiques

L'Afssaps est impliquée dans les travaux scientifiques, techniques et réglementaires conduits au niveau communautaire dans le secteur des produits cosmétiques afin de faire évoluer la réglementation européenne pour une meilleure sécurité du consommateur. En 2011, elle a préparé les positions françaises au niveau communautaires en transmettant à la DGS plusieurs contributions sous forme d'analyses, d'avis, de rapports scientifiques, de recommandations nationales notamment sur des substances classées cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), ou dotées de propriétés perturbatrices endocrinien mais aussi pour d'autres classes de substances: cyclo-méthicone, parabens (conservateur), benzophénone 3, oxyde de zinc et dioxyde de titane, 3 BC (filtres UV), peroxyde d'hydrogène et produits de blanchiment des dents, colorants d'oxydation et colorants non oxydants (teintures capillaires), aluminium (anti-perspirant), sulfonamides, œstrogènes, triclosan, sels d'argent, alkyls triméthylammonium chloride.

D'autres contributions portant sur la réglementation communautaire ont été également adressées à la Commission européenne: analyses de l'Afssaps sur l'entrée en vigueur au 1<sup>er</sup> décembre 2010 de l'article 15 du règlement européen sur les produits cosmétiques (1223/2009/CE) relatif à l'interdiction des substances classées CMR.

L'Afssaps a également contribué au rapport de la Commission européenne sur l'état d'avancement des méthodes alternatives à l'expérimentation animale.

Par ailleurs, elle a poursuivi ses actions dans la perspective de l'entrée en vigueur du règlement 1223/2009/CE le 11 juillet 2013 notamment:

- pour la mise en place du système de cosmétovigilance européen (finalisation des formulaires de notification/transmission des effets indésirables graves, guide de remplissage, lignes directrices portant sur la communication des effets indésirables graves)
- pour l'élaboration de lignes directrices relatives au rapport sur la sécurité du produit cosmétique dont la version finalisée est attendue pour 2012
- pour l'élaboration d'un plan d'actions relatif aux allégations
- pour l'élaboration de la base de données centralisée pour la notification des produits cosmétiques, commercialisés au sein de l'Union européenne.

En outre, dans le cadre des travaux du Working Group on «Skin Allergens», l'Afssaps a poursuivi ses contributions sur la pertinence, l'intérêt et les risques liés à la réalisation de la touche d'essai préconisée par l'industrie cosmétique avant toute coloration capillaire.

Enfin, les recommandations émises par l'Afssaps en 2010, qui définissent les spécificités de l'évaluation des produits destinés aux enfants de moins de trois ans, rendue obligatoire par la réglementation relative aux produits cosmétiques, ont été portées au niveau du Conseil de l'Europe. Les travaux européens se sont poursuivis au sein du comité d'experts sur les produits cosmétiques et ont permis l'élaboration d'un projet de résolution (Projet de Résolution PA/PH/COS (11) 20 2R - Novembre 2011).

## Les enjeux de la mondialisation

Le développement de la mondialisation des échanges accroît l'investissement de l'Afssaps à l'international. Aujourd'hui, 80 % des matières premières proviennent de pays extérieurs à l'Union européenne. Ce phénomène concerne aussi la fabrication des produits finis, la conduite des essais précliniques ou cliniques, et notamment les essais cliniques de bioéquivalence.

Dans une logique de maîtrise du flux croissant de sollicitations, l'Afssaps opère des choix et met en œuvre une démarche de priorisation dans la conduite de ses activités internationales, fondée sur une analyse du risque vis-à-vis d'un pays ou d'un produit donné et sur la mutualisation des moyens entre Etats, stimulée par une collaboration active et la reconnaissance mutuelle.

## Participation aux travaux normatifs

Dans le domaine du médicament, l'Afssaps participe aux travaux de la conférence internationale ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) dans trois domaines : la qualité, l'évaluation clinique et non clinique, et les substances actives des médicaments chimiques et biologiques. Elle s'est investie dans la mise en œuvre des documents de référence sur le développement pharmaceutique (ICH Q8), la gestion des risques qualité (ICH Q9) et le système qualité pharmaceutique (ICH Q10), et a participé à la rédaction du document ICH Q11 sur le développement et la fabrication des substances actives. Elle a également contribué au développement d'une nouvelle version du format électronique du dossier d'AMM (eCTD) au sein du groupe multidisciplinaire ICH-M8 dont la mise en œuvre est attendue pour 2014.

Dans le domaine des stupéfiants et psychotropes, l'Afssaps travaille régulièrement avec la Commission des stupéfiants de l'ONU et l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICCS).

Dans le domaine des dispositifs médicaux, l'Afssaps participe au GHTF (Global Harmonization Task Force), un organisme qui regroupe les autorités réglementaires, les industriels et toutes les parties prenantes en Europe, en Asie/Pacifique et en Amérique du Nord. Ce groupe publie des guides qui couvrent tous les aspects réglementaires et pratiques liés à la mise sur marché des dispositifs médicaux. L'Afssaps est impliquée en tant que représentant de l'Union européenne dans les travaux sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. En 2011, elle a participé à 3 réunions dont une, organisée en France. Plusieurs documents ont été proposés en 2011 et sont actuellement en enquête publique (*Principles of Medical Devices Classification, Clinical Evidence for IVD Medical Devices: Key Definitions and Concepts - Scientific Validity Determination and Performance Evaluation, Definition, Classification of FCA incl. FSCA recalls and non safety related FCA*).

A l'OCDE, l'Afssaps a poursuivi son investissement dans le domaine des bonnes pratiques de laboratoire, mais aussi dans celui des essais cliniques dans le cadre du projet d'harmonisation réglementaire des essais internationaux et d'une approche fondée sur le risque prévisible de la recherche (compétences et formation des acteurs des essais).

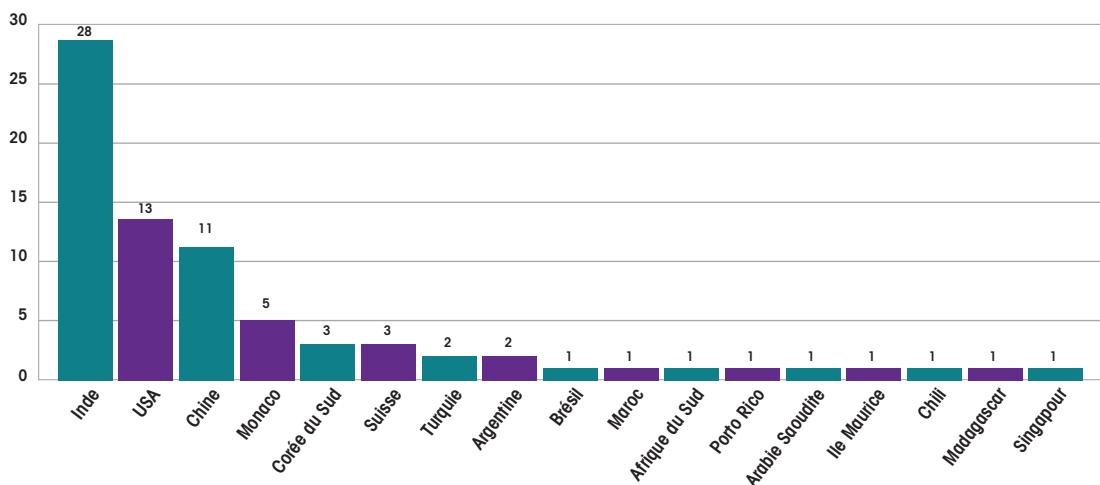
### Les enjeux de la mondialisation

#### De plus en plus de campagnes d'inspection à l'étranger

Sur les 845 inspections réalisées par l'Afssaps en 2011, 85 ont été menées à l'étranger dont 77 hors UE. Ces inspections s'assurent des conditions de réalisation des essais cliniques ou de fabrication des matières premières et des produits finis fabriqués à l'étranger mais commercialisés en France, et vérifient qu'ils répondent aux critères d'exigence de la réglementation française. Ces inspections concernent principalement des médicaments chimiques ou biologiques mais également des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dont le secteur s'est fortement ouvert en 2011 à l'international, notamment au travers de campagnes d'inspection sur les prothèses dentaires et les implants mammaires. Elles portent également sur des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

L'Afssaps s'implique également dans les travaux du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) notamment sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication des médicaments, des bonnes pratiques de distribution, des substances actives, du sang, des tissus et des cellules, mais également dans le domaine de la gestion du risque par la qualité. En mai 2011, l'Afssaps a présidé l'organisation du 40<sup>ème</sup> anniversaire du PIC/S qui a réuni 160 participants.

**Répartition des missions d'inspection réalisées à l'étranger pour des pays hors Union européenne (Total: 77)**



**Les enjeux de la mondialisation**

En 2011, 87 inspections ont été réalisées, en France ou à l'étranger, à la demande d'organisations internationales comme l'EMA (36), l'OMS (16), l'EDQM (8) et le PIC/S (3).

L'Inde demeure comme en 2010, tous secteurs confondus, la première destination d'inspection de l'Afssaps à l'étranger, notamment en raison de sa forte activité dans le secteur du médicament générique (essais cliniques de bioéquivalence et fabrication). Les Etats-Unis arrivent en deuxième position avec 14 inspections en 2010 et 13 en 2011. La diversité des destinations d'inspection, avec plus de 40 % de nouveaux pays par rapport à 2010, témoigne de la mondialisation des échanges dans les différents secteurs.

## DES ALERTES SANITAIRES QUI DÉPASSENT LES FRONTIÈRES

L'établissement pharmaceutique Ben Venue, localisé à Bedford (Ohio, Etats-Unis) a fait l'objet depuis juillet 2009 d'un suivi particulier en raison de déficiences répétées liées à la conception des locaux et des équipements et à la gestion de la qualité. A la demande de l'Agence européenne du médicament (EMA), l'Afssaps a réalisé trois inspections sur site qui ont mis en évidence de sérieuses non-conformités pouvant avoir un impact sur la stérilité de certains médicaments fabriqués sur place. La Commission européenne a invoqué l'article 20 du règlement européen pour engager une évaluation du risque conduisant à plusieurs opérations de retrait de médicaments fabriqués sur ce site et qui bénéficiaient d'une AMM européenne centralisée. L'Afssaps a réalisé également une évaluation du risque pour les médicaments commercialisés en France. Les retraits du marché français ont été déclenchées par phases, prenant en considération les disponibilités des alternatives thérapeutiques. Les médicaments laissés sur le marché en l'absence d'alternative thérapeutique ont fait l'objet de contrôles dans les laboratoires de l'Afssaps et à ce jour, aucune non-conformité n'a été mise en évidence. Le site Ben Venue est en cessation d'activité.

À la fin de l'année 2010, les autorités irlandaises ont alerté leurs homologues européens sur la non-conformité du site de fabrication de Baxter à Castelbar en Irlande. Ce site est le principal fabricant de produits de dialyse péritonéale pour l'Europe. L'Afssaps s'est en conséquence investie dans la recherche d'alternatives pour faire face à la pénurie. Les services d'inspection ont été sollicités pour évaluer un site alternatif en Turquie sur la base d'une inspection déjà réalisée par les autorités hongroises. Afin de veiller à la continuité des traitements au fur et à mesure de la disponibilité de produits d'autres origines, les opérations de retrait du marché des poches fabriquées par Baxter à Castelbar ont été organisées en trois phases, en avril 2011. La gestion de cette alerte conforte l'importance des échanges et des relations de confiance entre Etats pour faire face aux besoins thérapeutiques.

La société PIP a commercialisé ses prothèses mammaires à base de silicium dans 71 pays à travers le monde. Dès le lancement de l'alerte sur les prothèses mammaires PIP en mars 2010, les autorités compétentes des réseaux européens de vigilance et de surveillance du marché ont été régulièrement informées des décisions de suspension et de rappel prises par la France et des résultats des expertises et des contrôles réalisés. L'Afssaps a également informé les clients de la société PIP situés hors Europe ainsi que les autorités compétentes des pays tiers correspondants et l'OMS. En novembre 2011, à la suite du signalement du cas de lymphome anaplasique à grandes cellules et des cas d'adénocarcinomes chez des femmes porteuses de prothèses PIP en France, les mesures prises par l'Afssaps ont été immédiatement communiquées aux réseaux européens et aux correspondants internationaux. En complément, les autorités européennes ont été sollicitées afin de recueillir les données de vigilance de leur pays ainsi que toutes les informations relatives à la mise en évidence de lymphomes ou cancers survenus chez des femmes porteuses de prothèses PIP.

## Des actions de coopération internationale

Avec l'OMS, l'Afssaps a intensifié son investissement dans le domaine des produits biologiques et des vaccins. Elle a participé au Comité de standardisations biologiques (ECBS), et s'est investie dans de nombreuses réunions sur l'éradication de la polio ou sur des vaccins spécifiques. Dans le domaine de la préqualification des vaccins, elle a contribué à la révision des indicateurs pour évaluer la fonctionnalité des agences nationales de régulation et leur niveau de maturité. Enfin, elle a contribué au projet de mise en œuvre d'une plateforme mondiale de pharmacovigilance des vaccins. En outre, à la demande de sa tutelle et du ministère des Affaires étrangères et européennes, l'Agence a été partie prenante dans les discussions pour la mise en œuvre d'un mécanisme de collaboration internationale pour lutter contre la falsification de produits médicaux. En 2011, les missions effectuées pour le compte de l'OMS ont représenté plus de la moitié de l'ensemble des missions de coopération de l'Agence.

Comme les années précédentes, elle a mené des actions dans le domaine de préqualification OMS des médicaments, vaccins, dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* destinés aux régions pauvres du globe. Dans ce contexte, l'Afssaps a signé en 2011 un nouvel accord dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, et a notamment participé à deux sessions de formation centralisées, l'une dans le domaine du contrôle en microbiologie (36 participants, 26 pays représentés) et l'autre, dans le domaine de la libération de lots des vaccins (12 participants, 4 pays représentés) via le Global Learning Opportunities (GLO).

L'Afssaps s'est aussi investie dans le projet OMS/SFDA (Chine) pour la mise en place d'un système de management de la qualité dans le domaine de l'inspection des bonnes pratiques fabrication et des bonnes pratiques cliniques des essais de vaccins réalisés en Chine.

Avec les Etats-Unis, l'accord de confidentialité signé en 2006 entre l'Afssaps et la FDA est arrivé à échéance en 2011 et a été prolongé pour une durée indéterminée. Cet accord porte sur les modalités d'échanges d'informations confidentielles. L'Afssaps s'est impliquée dans l'initiative FDA-EMA pour la conduite de missions conjointes d'inspection et a contribué à la rédaction du rapport de bilan de juillet 2011. Le nombre grandissant d'inspections aux Etats-Unis témoigne de l'accroissement des collaborations Afssaps/FDA FDA.

En Afrique, l'Afssaps a poursuivi ses activités avec les 11 pays africains francophones membres du Réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité (Algérie, Bénin, Burkina-Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Madagascar, Mali, Maroc, Niger, Sénégal, Tunisie) dont l'objectif est d'être préqualifiés par l'OMS. Une équipe projet pilote ce réseau à l'Afssaps et coordonne les activités menées (en 2011, études collaboratives sur les médicaments antituberculeux, formation *in situ* sur les techniques de dissolution (Dakar, Sénégal - 21 participants en provenance de 10 pays) en lien avec les ministères français de la Santé et des Affaires étrangères, l'AFD, les communautés économiques régionales africaines (UEMOA et OCEAC), mais aussi l'OMS, principal partenaire. Enfin, une plateforme interactive a été mise place en 2011 pour amplifier les échanges ainsi que l'enseignement et la formation à distance.

**Des actions de coopération internationale**

Avec le Brésil, après 15 années d'échanges, essentiellement dans le domaine des vaccins, l'Afssaps et l'Anvisa ont signé une convention de coopération en novembre 2011. Les thèmes de travail sont diversifiés et concernent surtout l'inspection, mais aussi les essais de bioéquivalence, la pharmacopée, les produits cosmétiques et la matériovigilance.

Avec la Chine, l'Afssaps est engagée dans trois accords de coopération :

- l'accord intergouvernemental franco-chinois de lutte contre les maladies infectieuses émergentes (2004 et 2006) visant notamment à doter la Chine d'un laboratoire P4. En 2011, l'Afssaps a finalisé et remis aux homologues chinois en mars 2011, une analyse comparative des réglementations française et chinoise en matière de sécurité et sûreté biologiques, et a également proposé un programme de formation dans ce domaine, qui a reçu l'aval des autorités chinoises.
- l'accord intergouvernemental franco-chinois dans le domaine de la médecine traditionnelle. Dans ce contexte, l'Afssaps s'est investie via le Comité d'orientation en médecine complémentaire de l'AP-HP mis en place en 2011 dans une démarche de soutien au développement d'essais cliniques et de la qualité pharmaceutique des produits utilisés (l'objectif étant de démontrer l'efficacité de certains médicaments à base de plantes reconnus par les autorités chinoises et non disponibles dans l'arsenal thérapeutique européen).
- Enfin, le protocole de coopération entre l'Afssaps et la State Food & Drug administration-SFDA, signé en 2010 portant sur l'ensemble de leurs champs de compétence afin de faciliter les échanges entre les deux institutions. L'Afssaps a poursuivi en 2011 le développement de référentiels qualité pour les plantes de la pharmacopée chinoise afin d'en garantir au mieux la sécurité d'emploi. Dans ce contexte, 7 délégations (soit 43 représentants) de la SFDA ont été accueillies à l'Afssaps en 2011.

L'Afssaps et le ministère de la Santé publique de la République du Liban ont signé une convention en janvier 2011 pour renforcer les liens de coopération entre les deux Etats. Les échanges portent sur les médicaments génériques et les dispositifs médicaux. Plusieurs missions d'experts français ont eu lieu pour former les experts libanais et les aider à mettre en place une réglementation adéquate sur les génériques.

**25**Accueil  
de délégations**72**Missions réalisées  
dans le cadre  
des activités  
européennes  
et internationales**41**Accueil  
de stagiaires**47**Réponse à  
des sollicitations  
ponctuelles d'autorités  
réglementaires  
étrangères

**Des actions de coopération internationale****Conventions et accords signés par l'Afssaps avec la Polynésie française, des pays tiers et des organisations internationales**

**Canada**  
Discussions en cours avec Santé Canada pour signer un arrangement autorisant l'échange de données confidentielles.

**USA**  
Renouvellement en janvier 2011 de l'accord de confidentialité signé en 2006 avec l'US-FDA pour une durée indéterminée

**OMS**  
Accord France-OMS (2008) et Convention Afssaps-OMS signé en 2005.  
Accord spécifique avec le Département technologies médicales de l'OMS (signé le 5 mai 2011 pour une durée allant jusqu'au 31 décembre 2013).

**Polynésie Française**  
Convention bilatérale avec la direction de la santé renouvelée en juin 2010 pour 3 ans.

**Brésil**  
Convention signée avec l'agence brésilienne (ANVISA) en novembre 2011 pour 3 ans

**Des actions de coopération internationale**

**Serbie**

Convention bilatérale avec l'agence serbe (ALIMS) signée en mars 2009 pour 3 ans.

**Croatie**

Convention bilatérale avec l'agence croate (HALMED) signée en mars 2010 pour 5 ans.

**Chine**

Accord intergouvernemental en matière de lutte et de prévention contre les maladies infectieuses émergentes (signé en 2004 avec Avenant signé en 2006).  
Accord intergouvernemental dans le domaine de la Médecine Traditionnelle Chinoise (signé en 2007)  
Protocole de coopération bilatérale avec la State Food and Drug Administration (SFDA) signé en juillet 2010 pour 3 ans)

**Algérie**

Convention avec le laboratoire de contrôle algérien (LNCPP) signé en septembre 2009 pour 3 ans

**Afrique francophone**

Algérie, Bénin, Burkina-Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Madagascar, Mali, Maroc, Niger, Sénégal, Tunisie

Charte portant sur le fonctionnement du Réseau franco-africain des Laboratoires nationaux de contrôle de la qualité (LNCQ) des médicaments, en lien avec l'OMS signé en 2009

**Liban**

Convention bilatérale avec le Ministère de la santé publique de la république libanaise signée en janvier 2011 pour 3 ans.

**Japon**

Premiers contacts pris pour signer un accord de confidentialité permettant l'échange d'informations confidentielles. L'Afssaps a accompagné le PMDA pour l'inspection d'un essai clinique conduite en France.

### Panorama des participations aux réunions européennes et internationales

TYPE	THÈMES
Sommets européen et international des chefs d'agence	Echange d'expérience entre autorités réglementaires internationales sur des sujets divers: évolution réglementaire, transparence, gestion de crise, mutualisation des ressources, échange d'information
EMA Agence Européenne des médicaments	Activité d'évaluation scientifique des procédures européennes, surveillance de marché (pharmacovigilance et inspection), pilotage et mise en œuvre des systèmes d'information, harmonisation des pratiques en matière d'inspection, mise en œuvre de la directive 2011/62 m (médicaments falsifiés), relations internationales
HMA Réseau des chefs d'agences nationales	Pilotage stratégique d'actions prioritaires adoptées par le réseau. Groupes thématiques de mise en œuvre dans les domaines prioritaires (ressources, communication, transparence, qualité, autres)
Commission européenne	Instances techniques concernant les médicaments et les produits de santé: Comité permanent des médicaments à usage humain, Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> , produits cosmétiques, tissus, cellules et sang, groupe de travail sur les bonnes pratiques de laboratoire, groupe de travail sur les textes relatifs aux essais cliniques Chine sur les thèmes: API, GMP; ICH et essais cliniques
Conseil de l'Europe	Commission et groupes techniques de la Pharmacopée européenne. Réunions du réseau des laboratoires officiels de contrôle. Certification CEP de l'EDQM. Produits cosmétiques et produits de tatouage, lutte contre la contrefaçon
ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	ICH-E7 Geriatrics ICH-Q11 Development and Manufacture of Drug Substances ICH-M8 Multi-disciplinary eCTD ICH-M2 ICH Q8, Q9, Q10 Implementation WG
GHTF Global harmonization task force. Harmonisation de la règlementation sur les dispositifs médicaux	Steering committee SG1 IVD sub-group.
ISO International Standardization Organization CEN Comité européen de normalisation	Cosmétiques (Advisory group, Microbiologie, Méthodes analytiques, Produits solaires), Allergènes, Optique et Instruments ophthalmiques, Dispositifs médicaux (préservatifs, essais cliniques, raccords luer, stérilisateurs), Tissus et cellules
PICS Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	Inspection – Bonnes pratiques de fabrication – Bonnes pratiques de distribution API – Sang, Tissus, Cellules – Gestion du risque - 40 <sup>ème</sup> anniversaire du PIC/S
ONU / OICS	Stupéfiants et psychotropes
OCDE	Bonnes pratiques de laboratoire (essais non cliniques), essais cliniques
OMS Organisation Mondiale de la Santé	Sang (Blood Regulatory Network - BRN); Vaccins (Expert Committee for Biological Standardization - ECBS); Rapports techniques Vaccins; Préqualification/Evaluation d'autorité nationale de régulation, évaluation de dossiers, inspections, formations Global Learning Opportunities vaccines - GLO, Global safety vaccines blueprint; Médicaments et DM (Préqualification; Lutte contre les médicaments falsifiés); Organes-Tissus-Cellules
Groupe Australie; Partenariat mondial G8; Convention sur l'interdiction des armes biologiques; Global Human Pathogens Biosafety & Biosecurity Group	Sécurité et sûreté biologiques

**Données clés de la coopération internationale**

TYPE	NOMBRE	ÉTATS	THÈMES D'INTERVENTION
Accueil de délégations	25 délégations (120 visiteurs)	17 pays (Afrique du Sud, Brésil, Cambodge, Cameroun, Chine, Corée du sud, Cuba, Egypte, Haïti, Japon, Liban, Polynésie, Suisse, Taïwan, Tunisie, Union Européenne, Vietnam)	Bonnes pratiques de fabrication, procédures d'AMM, médicaments génériques, essais de bioéquivalence, pharmacovigilance, libération de lots, contrôle qualité, pharmacopée, plasma frais congelé, homéopathie, cosmétovigilance, réglementation des cosmétiques, dispositifs médicaux, lutte contre la contrefaçon des produits de santé ...
Accueil de stagiaires	41	14 pays (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Chine, Côte d'Ivoire, Croatie, Ethiopie, Inde, Madagascar, Mali, Niger, République Démocratique du Congo, Sénégal, Tunisie)	Contrôle en laboratoire eCTD Libération de lots de vaccins Gestion financière Sécurité biologique
Missions réalisées dans le cadre des activités européennes et internationales	72 (dont 46 pour l'OMS)	20 pays (Arabie Saoudite, Argentine, Bénin, Cameroun, Chili, Chine, Corée du Sud, Croatie, Gabon, Inde, Jordanie, Liban, Russie, Singapour, Sénégal, Serbie, Suisse, USA, UE)	OMS Préqualification Médicaments – Dispositifs médicaux – Vaccins Contrôle en laboratoire, Essais cliniques, Publicité des médicaments, Qualité des principes actifs, Génériques, Actualité réglementaire, Inspection Pharmacovigilance, Sécurité et sûreté biologique ...
Réponse à des sollicitations ponctuelles d'autorités réglementaires étrangères	47	13 pays (USA, Canada, Japon, Corée, Argentine, Russie, Turquie, Malaisie, Brésil, Philippines, Polynésie, Serbie, Croatie)	Procédures réglementaires, médicaments orphelins, statut de produits de santé, suspension ou retrait d'AMM, sécurité biologique, rôle des experts extérieurs, médicaments à base de plantes, inspection, vaccins, biocides, prothèses mammaires, présence de mercure dans les produits de santé, stupéfiants, matériovigilance ...

# Approfondissements 2011

- 2 Indicateurs RH et financiers
- 8 Conventions signées ou renouvelées en 2011
- 9 Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2011
- 14 Bilan de l'activité en matière d'accompagnement de l'innovation 2011
- 16 Les médicaments
- 35 Les médicaments et les produits biologiques
- 43 Les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*
- 56 Les produits cosmétiques
- 57 Le contrôle en laboratoire
- 67 Chiffres clés de l'inspection

L'ensemble des approfondissements 2011 est consultable sur le site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)



L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147, boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12  
[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)