

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2020



ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé





Sommaire

ÉDITORIAL	4
TEMPS FORTS 2020	6
CHIFFRES CLÉS 2020	8
► 01 NOTRE ÉTABLISSEMENT	12
► 02 NOS ÉCHANGES AVEC NOTRE ENVIRONNEMENT	24
► 03 NOTRE ACTIVITÉ	50
• Assurer la sécurité des produits de santé	52
• Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique	120
► 04 NOS RESSOURCES	146
<i>Dossier spécial</i> L'ANSM FACE À LA COVID-19	166
GLOSSAIRE	202
ANNEXES	206

Édito

Une agence engagée à l'écoute de ses usagers



Catherine DE SALINS
Présidente du Conseil
d'administration de l'ANSM



Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL
Directrice générale de l'ANSM

2020 est une année exceptionnelle pour l'ANSM en raison de la crise sanitaire liée à la COVID-19 à laquelle ce rapport d'activité consacre un dossier spécial.

Au cours de cette période, l'Agence a su se réinventer. **La mobilisation au quotidien de l'ensemble des agents**, en lien étroit avec le ministère des Solidarités et de la Santé, les services de l'État et l'ensemble des acteurs de la santé, **a permis à l'ANSM de poursuivre ses activités et ses missions essentielles de service public, tout en répondant aux exigences directement liées au contexte de la pandémie**, pour garantir la sécurité des patients et celle de ses agents.

Dès le début de la crise, les équipes de l'ANSM ont anticipé les conséquences de la COVID-19 sur la disponibilité des médicaments et des dispositifs médicaux. Elles se sont mobilisées à ce titre pour garantir la continuité et la qualité des soins délivrés à l'ensemble des patients. L'ANSM a ainsi accompagné les professionnels de santé et adapté certaines conditions de la recherche clinique aux contraintes de la situation sanitaire tout en élaborant des procédures accélérées d'évaluation. Elle a par ailleurs mis en place des dispositifs d'autorisation temporaire d'utilisation et de dérogation afin de favoriser l'accès précoce à certains médicaments et dispositifs médicaux utilisés dans le traitement de la COVID-19. Avec ses homologues européens, l'Agence s'est également pleinement investie dans l'évaluation des vaccins et a, dès le lancement de la campagne de vaccination, procédé à

une surveillance renforcée des effets indésirables pour assurer leur sécurité d'emploi au sein des populations alors concernées par leur utilisation. Tout au long de l'année, l'ANSM a veillé à la bonne information de ses parties prenantes et du grand public en communiquant sur ses actions et décisions dans ce contexte inédit.

En 2020, l'ANSM a également poursuivi son évolution avec la préparation d'une nouvelle organisation au sein de l'Agence, deuxième étape du projet "Ouverture aux usagers et aux professionnels de santé", lancé au début de l'année 2019 avec la réforme de ses instances où siègent désormais des représentants de la société civile. **Fondée sur la collégialité, le dialogue et la simplification des échanges avec nos publics et parties prenantes, cette nouvelle organisation vise à toujours mieux répondre à nos missions de santé publique et de sécurité sanitaire avec efficacité, engagement, transparence et agilité.** Elle s'inscrit dans un processus d'évolution qui concrétise l'engagement pris par l'ANSM dans son Contrat d'objectifs et de performance signé avec l'État (COP 2019-2023), celui d'agir au quotidien dans l'intérêt des patients pour assurer la sécurité d'emploi des produits de santé.

L'ANSM a anticipé les conséquences de la COVID-19 pour garantir la continuité et la qualité des soins délivrés à l'ensemble des patients.

Tout au long de l'année 2020, **nous avons co-construit avec nos parties prenantes dans le cadre d'ateliers et d'échanges le nouveau site internet de l'ANSM**, pour un déploiement début 2021.

Plus d'accessibilité et de lisibilité, c'est précisément le parti pris de ce nouveau site.

Site d'information, il propose une interface plus claire et plus ergonomique pour une utilisation plus simple, un accès à l'information sur les produits de santé plus accessible, ainsi qu'un accès à des procédures simplifiées pour les patients, les professionnels de santé, les chercheurs ou les industries de santé dans le cadre de leurs démarches.

Les équipes de l'ANSM, qui ont démontré leur capacité à s'adapter et se réinventer, la qualité de leur expertise, leur mobilisation, leur résilience, leur réactivité sur l'ensemble de leurs missions pour faire face à une situation inédite tout en assurant la sécurité des patients et de la population générale, méritent d'être particulièrement saluées.

Temps forts 2020



Janvier

- ◆ Renforcement de l'information sur l'utilisation des vasoconstricteurs (janvier et octobre)

Février

- ◆ COVID-19 : mobilisation pour assurer la disponibilité des médicaments et des produits de santé
- ◆ Installation du Collège des conseillers

Mars

- ◆ COVID -19 : accélération des procédures d'évaluation des essais cliniques pour les traitements de la COVID-19



- ◆ COVID-19 : mise en place d'un dispositif de surveillance renforcée des effets indésirables pour les médicaments utilisés chez les patients atteints de la COVID-19
- ◆ COVID-19 : accompagnement et encadrement des acteurs qui proposent des solutions innovantes de fabrication de dispositifs médicaux

Avril

Juillet

Fin du procès du Médiateur



Cannabis médical :
appel à candidature
des fournisseurs

Septembre

Création du Guichet innovation
Nomination du nouveau Conseil
scientifique



Octobre

Novembre

Consultation publique Lutényl/lutéran
COVID-19 : déploiement d'un
dispositif de surveillance renforcée
pour la campagne de vaccination
contre la COVID-19



Nouvelle Direction générale

Décembre

Chiffres clés 2020

NOS ÉCHANGES AVEC NOTRE ENVIRONNEMENT



83

réunions
des Comités scientifiques
permanents



175

DPI contrôlées



394

contributions et analyses



101

points d'information
et **13** communiqués de presse publiés



4,3 millions

de visiteurs uniques
sur le site de l'ANSM



67 209

abonnés LinkedIn
et **31 822** abonnés Twitter



ASSURER LA SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

11

nouvelles SRE

dont la SSE^[1] "Pandémie COVID-19" avec une moyenne de 36 SRE en cours

MÉDICAMENTS



49 758

cas d'effets indésirables

ont été recueillis et enregistrés par les CRPV
dont 6 492 effets déclarés par des patients



40 258

cas d'effets indésirables

ont été déclarés par les laboratoires
pharmaceutiques



76

enquêtes de pharmacovigilance

étaient en cours en 2020 avec 11 nouvelles
enquêtes ouvertes



7 275

notifications spontanées

de cas d'abus, de pharmacodépendance
et d'usage détourné



43

enquêtes d'addictovigilance

étaient en cours en 2020 avec 20 nouvelles
enquêtes ouvertes



2 365

signalements d'erreurs médicamenteuses

ou de risques d'erreurs médicamenteuses ont
été rapportés à l'ANSM



2 446

signalements de ruptures de stock

et de risques de ruptures ont été gérés
par l'ANSM, avec recherche d'alternatives
thérapeutiques pour les produits
indispensables



1 854

signalements de défauts qualité

PRODUITS SANGUINS



6 443

effets indésirables

ont été déclarés en hémovigilance chez
des donneurs de produits sanguins labiles



9 060

effets indésirables

ont été déclarés en hémovigilance chez
des receveurs de produits sanguins labiles

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO



19 871

effets indésirables

ont été déclarés en matériovigilance
dont 794 reçus de patients et
associations de patients



1 554

effets indésirables

ont été déclarés en réactovigilance

INSPECTIONS ET CONTRÔLES EN LABORATOIRE



441

inspections

ont été réalisées en 2020 dont :

- 15 % d'inspections documentaires
- 3 % d'inspections inopinées
- 2 % réalisées à l'étranger



4 395

bulletins d'analyse

issus des travaux en laboratoire
ont été produits

[1] Une SSE est le niveau le plus élevé d'une SRE. Une SSE s'entend comme la survenue d'un événement émergent, inhabituel et/ou méconnu qui dépasse le cadre de la gestion courante des alertes, au regard de son ampleur, de sa gravité (en terme notamment d'impact sur la santé des populations ou du fonctionnement du système de santé) ou de son caractère médiatique (avéré ou potentiel) et pouvant aller jusqu'à la crise.

FACILITER L'ACCÈS À L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE



809

essais cliniques

autorisés pour les médicaments
et **98** pour les DM et DMDIV



37

nouvelles ATU de cohorte octroyées

et **7 300** patients nouvellement
inclus dans le dispositif



40 437

ATU nominatives octroyées



973

AMM et enregistrements délivrés
par l'ANSM (procédure nationale et
procédures européennes décentralisées
et de reconnaissance mutuelle)



19

dossiers d'AMM

en procédure centralisée attribués à la
France, soit le **3^{ème} État membre** après
les Pays-Bas (29) et l'Allemagne (25)



87

Plans d'investigation pédiatrique

rapportés ou co-rapportés par la France



79

accompagnements scientifiques ou réglementaires

via le Guichet innovation et orientation
pris en charge

Guichet innovation
et orientation



n°1

La France est le 1^{er} État membre
libérateur de lots de vaccins sur les
marchés français et européen

NOS RESSOURCES



116,83 M€

de budget



912

ETPT autorisés



2 076

jours de formation

et **64 %** d'agents ayant suivi une formation



+ de 145

applications

exploitées chaque jour réparties
sur 330 serveurs



01



**Notre
établissement**



ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Regard sur...
Le Conseil scientifique

p. 14

1 L'ANSM en bref

p. 16

2 Les instances de gouvernance

p. 21

3 Le Contrat d'objectifs
et de performance

p. 22

REGARD SUR...

Le Conseil scientifique



Joël ANKRI,

Président du Conseil scientifique
de l'ANSM

**Parlez-nous de votre parcours
et expliquez-nous pourquoi vous avez
accepté la fonction de Président
du Conseil scientifique de l'ANSM ?**

Je suis médecin et Professeur émérite de santé publique à l'Université Paris-Saclay. Mon parcours professionnel a toujours été tourné vers la santé publique avec une activité clinique consacrée à la gériatrie et à la gérontologie. J'ai également dirigé une unité INSERM sur le vieillissement et les maladies chroniques et j'ai exercé les fonctions d'enseignant à l'Université Paris-Descartes dans le cadre d'un DU dédié à la santé publique.

Il y a plusieurs années, j'ai aussi collaboré avec la revue Prescrire et j'ai exercé des fonctions d'expert pour l'Agence du médicament et ses groupes de travail sur la maladie d'Alzheimer et les maladies neurodégénératives. C'est donc naturellement que je me suis proposé pour être membre du Conseil scientifique de l'ANSM en 2020 et j'ai été élu Président par mes pairs.

Quelle est, selon vous, la place du Conseil scientifique dans la politique scientifique de l'établissement ?

Le Conseil scientifique a pour rôle de veiller à la cohérence de la politique scientifique de l'ANSM, notamment par l'identification de nouvelles problématiques liées aux produits de santé qui au-delà de la santé publique s'inscrivent désormais dans une dimension sociétale et ce, dans un contexte national, européen et international... Le médicament a toujours occupé une place centrale, pas uniquement d'un point de vue pharmacologique, mais aussi et surtout parce qu'il constitue pour moi un véritable traceur du système de santé et des comportements.

C'est cette dimension que je souhaite apporter au Conseil scientifique. En tant que Président, mon ambition est de redonner sa place et du sens au Conseil scientifique en lien avec les équipes de l'Agence. C'est un point essentiel que nous partageons avec tous les membres. Le Conseil va agir en collectif mais nous allons aussi travailler de façon étroite et intégrée avec les équipes de l'ANSM et ses instances tout en veillant à conserver notre indépendance et notre rôle de garant de la politique scientifique.

Quelles sont/seront les priorités de votre mandat et comment ces priorités sont-elles définies ?

Notre rôle est purement scientifique mais dans le domaine des produits de santé, les problématiques sociétales sont majeures et la place du patient de plus en plus prégnante. Le Conseil scientifique doit tenir compte de ces dimensions et apporter une vision globale et transversale sur les questions qui lui sont posées par les équipes de l'ANSM ou les sujets qu'il choisit d'explorer. Il doit se positionner avant tout dans une démarche d'intérêt général. Il en a la capacité et la volonté. Il est d'ailleurs composé de membres aux profils pluridisciplinaires et spécialistes des questions de pharmacologie, toxicologie, pharmacie, oncologie, chirurgie, biotechnologie, informatique médicale, épidémiologie, santé publique, sciences humaines et sociales, éthique.

Notre programme est en cours d'élaboration et nos premières actions porteront sur deux grandes thématiques de santé publique : les nanoparticules dans les produits de santé et la place du patient dans le rapport au Bénéfice et au Risque. Nous sommes également au service des équipes de l'Agence pour approfondir des questions de sciences et enrichir l'expertise de l'établissement. À l'heure actuelle, nous avons été sollicités pour rendre un avis sur l'exposition aux médicaments pendant la grossesse et sur l'usage inapproprié des médicaments. Cette collaboration avec les équipes de l'ANSM est fondamentale. C'est ainsi que nous œuvrerons tous ensemble pour la science et la santé publique.

1 | L'ANSM en bref

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Elle assure, au nom de l'État, la sécurité des produits de santé et favorise l'accès à l'innovation thérapeutique. Elle agit au service des patients, aux côtés des professionnels de santé et en concertation avec leurs représentants respectifs présents dans toutes les instances de l'Agence.

Au travers de son évaluation, de son expertise et de sa politique de surveillance, l'ANSM s'assure que les produits de santé disponibles en France soient sûrs, efficaces, accessibles et bien utilisés.

Ses missions sont :

- ♦ d'**autoriser la mise sur le marché** des médicaments et des produits biologiques,
- ♦ de **surveiller l'ensemble des produits de santé** tout au long de leur cycle de vie,
- ♦ d'**étudier les impacts** de leur utilisation,
- ♦ de **recueillir et analyser** les déclarations d'effets indésirables,
- ♦ de contrôler la qualité des produits dans ses laboratoires,
- ♦ d'inspecter les sites de fabrication et de distribution.

Ses priorités d'actions sont inscrites dans le Contrat d'objectifs et de performance qu'elle signe avec l'État^[2].

L'ANSM est fortement impliquée dans les travaux européens et internationaux. Ses activités s'inscrivent très largement dans le cadre de procédures européennes et ses travaux sont menés en coordination avec l'Agence Européenne des Médicaments, la Commission européenne et les autres agences nationales de l'Union européenne. Elle collabore également avec les organismes de santé internationaux^[3].

L'ANSM est dotée d'un Conseil d'administration^[4], d'un Conseil scientifique^[4] et d'instances consultatives^[5]. Elle s'appuie également sur un comité et un Service de déontologie de l'expertise^[6] qui contribuent à garantir l'indépendance et l'impartialité de ses décisions.

Elle est implantée sur trois sites, à Saint-Denis (siège), Lyon et Vendargues (laboratoires).

LES PRODUITS DE SANTÉ SOUS COMPÉTENCE DE L'ANSM



Médicaments

- Tous les médicaments (avant et après l'AMM) et les matières premières à usage pharmaceutique
- Médicaments dérivés du sang
- Stupéfiants et psychotropes
- Vaccins
- Médicaments homéopathiques et à base de plantes
- Préparations officinales, magistrales et hospitalières



Produits biologiques

- Produits sanguins labiles
- Produits de thérapies cellulaire et génique
- Organes, tissus, cellules utilisés à des fins thérapeutiques
- Micro-organismes et toxines
- Lait maternel collecté, qualifié, préparé et conservé dans les lactariums



Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Dispositifs thérapeutiques, de diagnostic et de diagnostic *in vitro*, plateaux techniques et logiciels médicaux



Produits cosmétiques et de tatouage

Une Agence certifiée ISO 9001 version 2015 sur les activités suivantes

- Surveiller les produits de santé
- Traiter les situations à risque élevé
- Contrôler les produits de santé
- Inspecter
- Lutter contre les pénuries des médicaments

[2] Voir "Le Contrat d'objectifs et de performance 2019-2023", page 22. [3] Voir "Les échanges européens et internationaux", page 47. [4] Voir "Les instances de gouvernance", page 21. [5] Voir "Les travaux des instances consultatives", page 30. [6] Voir "Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques", page 33.

Pour en savoir plus

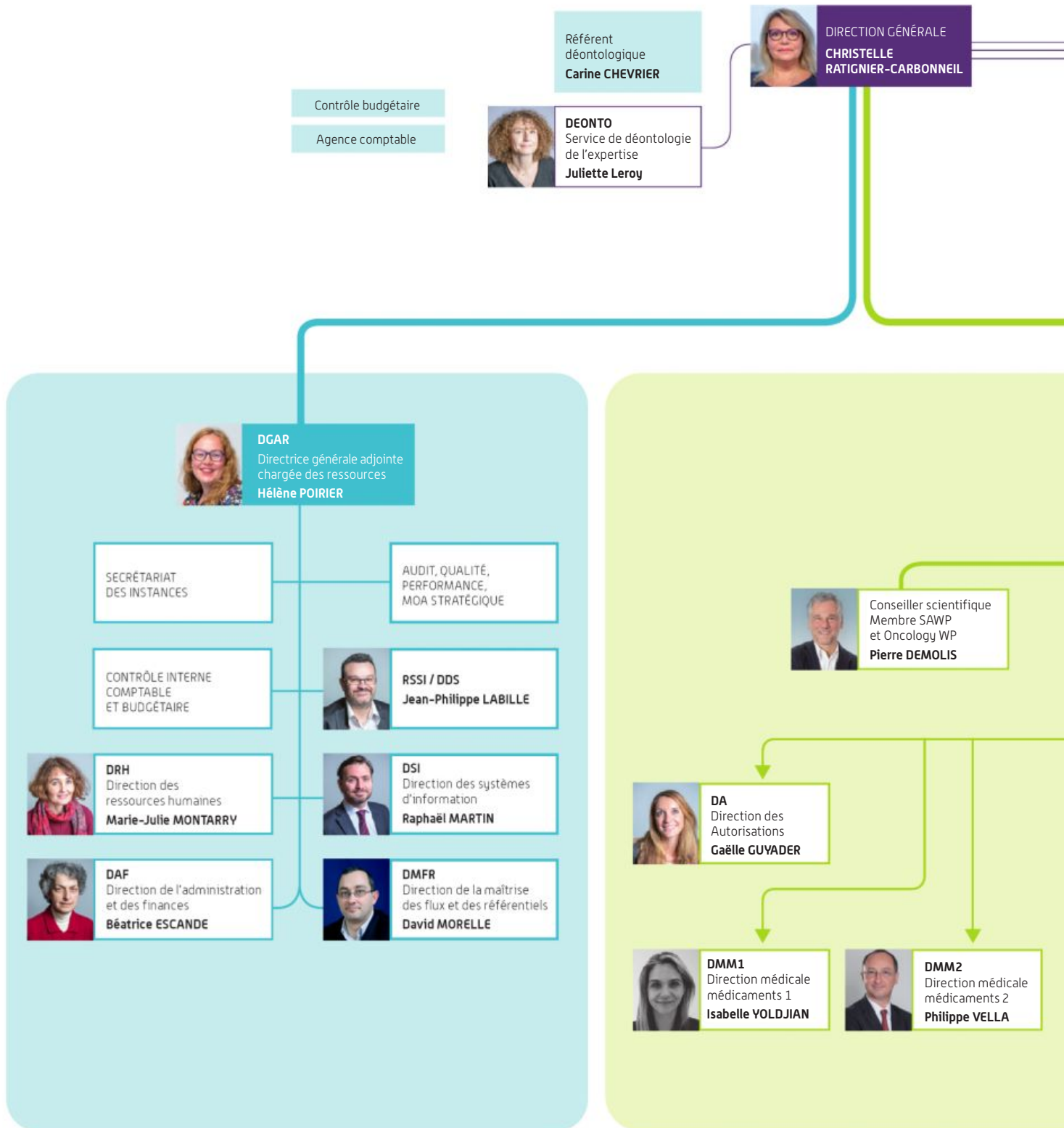
Consultez notre vidéographie
"Qui sommes-nous ?"



et notre infographie
"La place de l'ANSM au sein du système de santé"



Organigramme à septembre 2021





DIRCOM
Direction de la communication
et de l'information
Rose-Marie TUNIER



EPI-PHARE
GIS Epidémiologie
Mahmoud ZUREIK



Délégation scientifique
Patrick MAISON

Conseil d'administration

Conseil scientifique



DGAO
Direction générale adjointe
chargée des opérations
Caroline SEMAILLE



DEI
Direction Europe
et Innovation
Élodie CHAPEL



CASAR
Centre d'appui aux situations
d'urgence, aux alertes sanitaires
et à la gestion des risques
Guillaume RENAUD



DAJR
Direction des affaires
juridiques et réglementaires
Carole LE SAULNIER



DSURV
Direction
de la surveillance
Céline MOUNIER



DMCDIV
Direction des dispositifs médicaux,
des cosmétiques et des dispositifs
de diagnostic *in vitro*
Thierry SIRDEV



DMS
Direction des métiers
scientifiques
Valérie SALOMON



DI
Direction
de l'inspection
Patrick de ARAUJO



CTROL
Direction
des contrôles
Françoise DUPERRAY



2 | Les instances de gouvernance

Le Conseil d'administration

Le Conseil d'administration de l'ANSM a été renouvelé en 2018 pour une durée de 3 ans. Sa nouvelle composition prend en compte les nouvelles dispositions du décret relatif à l'égal accès des femmes et des hommes aux conseils d'administration (décret n°2017-1781 du 27 décembre 2017).

Sa Présidente est Madame Catherine de Salins.

Il est composé de 27 membres parmi lesquels une place importante est accordée aux parlementaires, aux professionnels de santé et aux représentants des patients^[8].

Les voix sont réparties à parité entre les représentants de l'État (9 membres, 18 voix) et les 18 autres membres disposant chacun d'une voix.

En dehors des représentants du personnel de l'Agence qui sont élus, les membres du Conseil d'administration sont nommés par le ministre chargé de la Santé. À l'exception des parlementaires, leur mandat est de 3 ans, renouvelable une fois.

Le Conseil d'administration fixe les orientations de la politique de l'Agence et adopte le budget.

Il s'est réuni à 4 reprises en 2020 (mars, juin, septembre et novembre), dont 3 fois à distance du fait de la crise sanitaire liée à la COVID-19. En effet, comme le permet son règlement intérieur, le Conseil d'administration a tenu ses 3 dernières séances en téléconférence et visio-conférence.

Par ailleurs, dans le contexte de la crise sanitaire, l'Agence a sollicité son Conseil d'administration à deux reprises :

- ♦ lors d'une réunion qui s'est tenue le 16 avril 2020 en téléconférence pour les informer de l'organisation de l'ANSM pendant le confinement et de ses activités en lien avec la gestion de crise,
- ♦ dans le cadre d'une consultation écrite en mai 2020 sur un sujet urgent pour autoriser l'attribution d'une subvention permettant de financer une étude portant sur les traitements contre la COVID-19.

Le Conseil scientifique

Le Conseil scientifique de l'ANSM a été renouvelé en septembre 2020 pour une durée de 3 ans.

Son Président est Monsieur Joël Ankri.

Il est composé de 16 membres choisis en raison de leur domaine de compétence, parmi lesquels figurent des personnalités scientifiques étrangères^[9] :

- ♦ 10 membres nommés par arrêté du ministre chargé de la Santé sur proposition de la Directrice générale de l'ANSM, en fonction de leur expertise scientifique dans le domaine des produits de santé, pour une durée de 3 ans renouvelable et après une procédure d'appel à candidatures effectuée par l'Agence,
- ♦ 6 personnalités scientifiques nommées par arrêté du ministre chargé de la Santé sur avis du ministre chargé de la Recherche, en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé, pour une durée de 3 ans renouvelable.

Le Conseil scientifique veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'ANSM en prenant en compte l'évolution des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des produits de santé. Il donne un avis sur les orientations de recherche ainsi que sur la politique de partenariat et de programmation scientifique de l'Agence. Il assiste la Direction générale de l'ANSM en formulant des recommandations sur toute question scientifique et technique entrant dans le champ de compétence de l'Agence.

La séance inaugurale de la nouvelle composition du Conseil scientifique s'est tenue le 4 novembre et s'est déroulée en visioconférence compte-tenu de la situation sanitaire liée à la COVID-19. Lors de cette séance, ont été abordés principalement la présentation de l'ANSM, la présidence du Conseil, les enjeux et perspectives de ses travaux ainsi que son règlement intérieur.

[8] Liste complète des membres en annexe 1, page 207.

[9] Liste complète des membres en annexe 2, page 208.

3 | Le Contrat d'Objectifs et de Performance 2019-2023

Le deuxième Contrat d'Objectifs et de Performance (COP), conclu entre le ministère des Solidarités et de la Santé et l'ANSM fixe les grandes orientations stratégiques de l'Agence pour les cinq prochaines années (2019 à 2023).

Il s'inscrit dans la mise en œuvre de la stratégie nationale de la santé (SNS), définie par le Gouvernement pour la période 2018-2022, et participe au premier engagement prioritaire du projet "Ma santé 2022" : "Favoriser la qualité et replacer le patient au cœur du soin".

Le COP met en valeur quatre axes stratégiques déclinés en 21 objectifs majeurs, eux-mêmes déclinés en actions opérationnelles. 24 indicateurs de suivi, de nature qualitative ou quantitative, permettent de suivre la mise en œuvre.

Les objectifs et actions ont été élaborés avec les différentes administrations centrales, sous le pilotage de la Direction générale de la santé et avec un appui de l'IGAS.

Les parties prenantes ont également été consultées sur les grands axes stratégiques. L'évaluation de la mise en œuvre du COP sera présentée chaque année devant le Conseil d'administration de l'ANSM et rendue publique.

Axe stratégique n°1 :

développer l'ouverture de l'Agence aux parties prenantes et renforcer la transparence sur ses travaux

Le nouveau cadre de la stratégie nationale de santé (2018-2022) et l'engagement collectif "Ma santé 2022" confortent l'orientation majeure amorcée par l'ANSM visant à placer le patient au centre de ses actions de sécurité. Dans ce cadre et en concertation avec le ministère en charge de la Santé, l'Agence doit continuer à tisser des relations constructives, de confiance et inscrites dans la durée avec ses usagers : patients, professionnels de santé et industriels.

Axe stratégique n°2 :

inscrire la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes les missions de l'Agence

L'ANSM met en place une démarche de gestion du risque imprégnant toutes ses actions et décisions. Cette démarche, appliquée à la sécurité sanitaire, en s'appuyant sur une attention particulière aux usagers, vise à empêcher la survenue ou, à défaut, à réduire à un niveau acceptable les risques d'événements indésirables associés aux soins, et en particulier aux produits de santé.

Axe stratégique n°3 :

renforcer et stabiliser le positionnement de l'Agence pour l'accès à l'innovation dans l'environnement européen

L'ANSM est un maillon essentiel pour accompagner le développement et faciliter la mise à disposition des produits de santé innovants dans des conditions assurant la sécurité des patients. Aujourd'hui, les activités d'accompagnement de l'innovation s'inscrivent très largement dans le cadre des procédures européennes. Dans ce cadre, l'Agence doit renforcer son positionnement européen pour l'accès précoce et sûr à l'innovation.

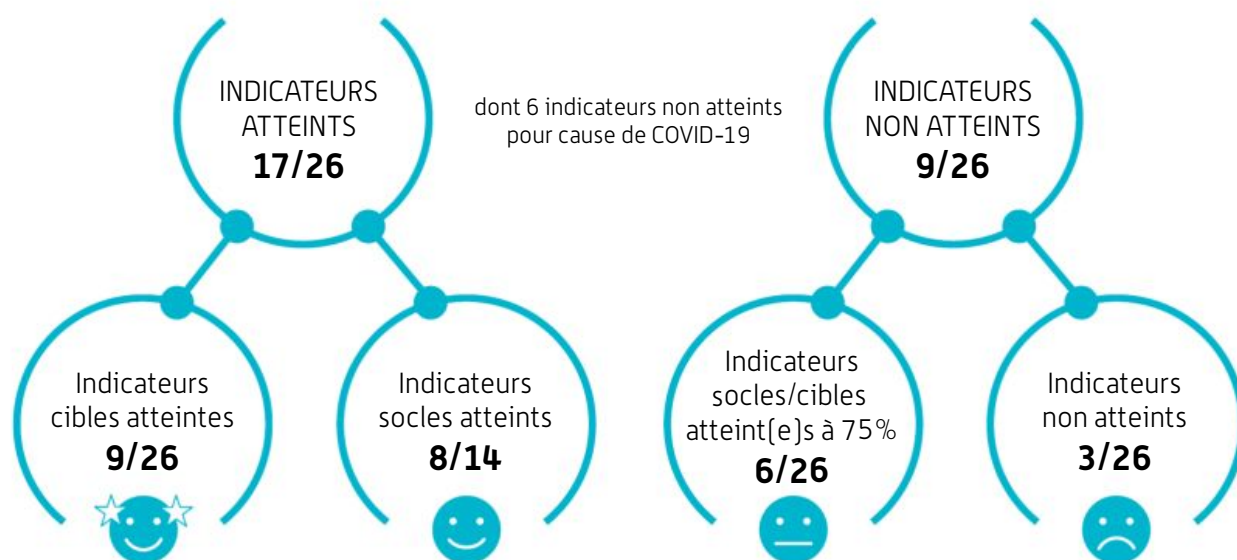
Axe stratégique n°4 :

stabiliser la performance et l'efficacité de l'établissement

La performance du service public attendu de l'Agence consiste à délivrer des services plus sûrs et plus efficaces répondant aux attentes des publics auxquels ils s'adressent. Il s'agit de garantir à l'ensemble des citoyens la qualité et la sécurité des produits de santé ainsi que l'accès rapide aux produits les plus récents qui sont porteurs d'amélioration pour les patients. Pour atteindre ces finalités, l'ANSM s'engage à réaliser un grand nombre d'actions.

L'année 2020 a vu l'ANSM assurer la gestion de la crise COVID tout en poursuivant ses activités. L'activité du premier semestre a été particulièrement impactée, mais l'Agence a su s'organiser pendant cette période afin de

mener à bien ses missions. L'atteinte de certains indicateurs inscrits dans le COP 2019-2023, et notamment les indicateurs 1, 7, 12, 14a, 14b et 23, a été, en cette période de crise sanitaire, impactée.



Retrouvez le **bilan 2020 complet des indicateurs de suivi** en annexe 3, page 209 (résultats au 31 décembre 2020).

Les indicateurs, classés par activité dans le rapport, sont indiqués par le pictogramme :



02

Nos échanges avec notre environnement



Regards sur...

Le Comité d'information
sur les produits de santé (CIPS) p. 26

1 Les travaux des instances
consultatives p. 30

2 Indépendance et impartialité :
les obligations déontologiques p. 33

3 Dialogue et partage de l'information
avec les parties prenantes p. 36

4 Mise à disposition des données
de l'Agence p. 44

5 Les activités juridiques
et réglementaires p. 46

6 Les échanges européens
et internationaux p. 47

REGARDS SUR...

Le Comité d'information sur les produits de santé

Qui de mieux que ses membres pour transmettre tout l'intérêt du CIPS et en décrire les enjeux ? Sans oublier d'évoquer les défis que devra relever celui qui est encore un tout jeune comité.



Nom : CIPS

Date de création : septembre 2019

Membres : 13 représentants d'horizons divers : associations de patients, professionnels de santé, agences sanitaires étrangères et experts en sciences sociales.

Vocation : traiter des questions d'information et de communication sur les produits de santé.

Mission : proposer des solutions innovantes et suivre leur déploiement.

Activité en 2020 : 5 réunions, dont 4 en visioconférence.

Dates : 31 janvier, 5 mai, 15 octobre, 3 décembre, 16 décembre.

Ordres du jour : stratégie de communication des agences sanitaires belge et canadienne, évolution du site internet de l'ANSM, démocratie sanitaire, mieux connaître l'Agence en 2020, son organisation dans le contexte COVID-19, problématique du mésusage, vaccination contre la COVID-19...

INTÉRÊTS

"C'est un plaisir de faire partie du CIPS et de prendre part aux délibérations. Cela me permet de contribuer en présentant, lorsque cela est utile, la perspective canadienne, et aussi de pouvoir faire bénéficier Santé Canada des initiatives intéressantes mises en place ou considérées par l'ANSM, particulièrement en ce qui concerne les défis liés à la communication des bénéfices et des risques des produits de santé."

Marc Berthiaume

Bureau des sciences médicales,
Direction des produits thérapeutiques,
Santé Canada

"La diversité et la richesse des intervenants du CIPS apportent des regards différents et ouvrent sur des perspectives nouvelles."

François Lacoïn

Collège de médecine générale (CMG)

"Il s'agit de réunir des représentants de la société civile, issus d'horizons divers, pour échanger sur les bonnes pratiques en matière d'information et de communication et débattre des orientations de l'Agence."

Magali Léo

Responsable du pôle Plaidoyer,
Association de patients Renaloo
(maladies rénales, greffes, dialyse)



“La liberté d’expression des membres et la franche cordialité des échanges. La diversité des membres, leur origine pluridisciplinaire et la représentation large des usagers, dans le respect des règles déontologiques, sont un atout pour mieux cerner les problématiques et les solutions à apporter pour une information pertinente sur les produits de santé. La participation de représentants des agences belge et canadienne a permis d’élargir nos perspectives en reconnaissant des particularités et aussi des problématiques voisines avec des approches parfois différentes vis-à-vis de difficultés communes, comme par exemple la “crise du Levothyrox”...”

Pr. Jean-Dominique de Korwin

Fédération des spécialités médicales (FSM)

“La prégnance de comportements à risque, la montée des incertitudes, la distribution des expertises et leur médiatisation, la défiance de certaines populations, mais aussi de nombreuses crises... ces éléments et bien d’autres appellent à revoir les modalités de l’action publique en matière d’information au service de la santé. Il faut ainsi saluer l’initiative de l’ANSM et l’installation de son CIPS. Il s’agit bien d’un collectif d’analyse et de conseil pour l’amélioration des activités d’information-communication en matière d’usages des médicaments et produits de santé, devenus aujourd’hui enjeux majeurs de santé publique. La diversité des profils et des expériences des membres du comité, l’approche comparée, le recours aux sciences humaines et sociales et aux travaux de recherche permettent la construction d’avis et de propositions concrètes dans un climat de confiance et de respect mutuel.”

Bertrand Parent

Professeur à l’École des hautes études en santé publique (EHESP)

“Une opportunité pour identifier les attentes en information sur les produits de santé des patients et des professionnels et leur perception sur les sources actuellement à leur disposition.”

Mariannick Le Bot

Pharmacien hospitalier,
CNP de Pharmacie d’Officine et de la
Pharmacie Hospitalière (CPOPH)

“Sa composition large avec l’expérience d’autres pays permet au CIPS de proposer des axes sur la façon la plus utile de faire connaître les décisions de l’Agence.”

Gilles Bonnefond

Président de l’Union de syndicats
de pharmaciens d’officine (USPO)

“Le CIPS a pour force de réunir des acteurs de divers horizons dans un lieu d’échange d’idées qui vise à améliorer la communication vers les patients. Si je devais qualifier en quelques mots la nature des débats au sein du CIPS, je dirais : liberté de ton et esprit d’ouverture.”

Jamila Hamdani

Agence fédérale des médicaments
et des produits de santé (AFMPS), Belgique

“Le CIPS est un espace d’échanges riches, permettant de croiser des regards, des expériences d’horizons divers. Son ambition est d’accompagner l’Agence dans ses réflexions et ses actions d’information et de communication sur les produits de santé.”

Solène Lellinger

Épistémologie et histoire des sciences
et des techniques



ENJEUX

“Le CIPS traduit la volonté de l’Agence de trouver des modes, des contenus et des approches de communication différents et innovants et laisse la place à la liberté de parole de chacun sans censure ni sujet tabou.”

François Lacoïn

Collège de médecine générale (CMG)

“La création du CIPS montre une volonté de l’ANSM d’être ouverte sur une consultation avec des acteurs extérieurs pour renforcer la communication utile pour les professionnels et la population.”

Gilles Bonnefond

Président de l’Union de syndicats de pharmaciens d’officine (USPO)

“Le CIPS est une instance consultative récente de l’ANSM, dont l’intérêt me semble réel pour conseiller les responsables de l’ANSM dans le but de produire l’information la plus pertinente sur les produits de santé notamment en cas de problématiques particulières. La pandémie de la COVID-19 en constitue une expérience difficile mais enrichissante. Elle est toujours en cours et implique fortement l’ANSM qui a mis en place plusieurs dispositifs d’information.”

Pr. Jean-Dominique de Korwin

Fédération des spécialités médicales (FSM)

“Rapprocher l’Agence de ses utilisateurs et de leurs besoins en information, qu’ils soient professionnels de santé ou patients.”

Mariannick Le Bot

Pharmacien hospitalier,
CNP de Pharmacie d’Officine et de la
Pharmacie Hospitalière (CPOPH)

“Les problèmes contemporains d’usage du médicament s’accommodent de moins en moins d’un mode de gestion directif, réduisant les processus d’information-communication à des stratégies de persuasion. La complexité sociologique, organisationnelle et technique des situations, combinée à la rareté des ressources disponibles engendrent inévitablement des tensions. Il me semble alors illusoire de croire que leur résolution peut tenir à la mise en œuvre de dispositifs d’information et de contrôle des pratiques sociales par l’information. Les travaux du CIPS me semblent une véritable opportunité pour ouvrir de nouvelles pistes d’action, mobilisant par exemple les capacités de gestion du risque des populations elles-mêmes.”

Bertrand Parent

Professeur à l’Ecole des hautes études
en santé publique (EHESP)

“Ce comité, encore jeune, témoigne d’une volonté d’ouverture de l’ANSM qui comprend l’intérêt de l’apport des sciences sociales, de la perception des usagers du système de santé, de l’expérience de ses homologues étrangers, croisés à l’expertise médicale et souhaite en tirer parti pour penser les innovations qui, demain, devront renforcer le crédit de la vérité scientifique et la proximité de l’information et de la communication sur les produits de santé. Plus accessibles, davantage tournées vers les besoins pratiques des acteurs du système de santé et largement interactives pour que chacun trouve des points d’ancrage solides dans l’immense production de savoirs plus ou moins sujets à caution.”

Magali Léo

Responsable du pôle Plaidoyer,
Association de patients Renaloo
(maladies rénales, greffes, dialyse)

DÉFIS

“Dans un environnement complexe en période de crise sanitaire, avec la gestion de fausses informations, la rapidité de circulation de l'information, l'apparition de nouveaux supports de communication, le climat de contestation des autorités sanitaires et la visibilité de discours contradictoires d'experts autoproclamés, il est nécessaire de s'adapter pour protéger les patients, les sécuriser. Nous pouvons, par nos échanges croisés au sein du CIPS, apporter une contribution à la réflexion pour relever tous ces défis majeurs.”

Gilles Bonnefond

Président de l'Union de syndicats de pharmaciens d'officine (USPO)

“La crise sans précédent que nous traversons a notamment pour conséquence d'attirer toute l'attention des citoyens sur notre système de santé, ses performances et ses limites. Les notions d'évaluation, de mises sur le marché, de risques et de vigilances n'ont jamais suscité autant d'intérêt aux plans social, politique et médiatique. Cette mise en lumière, dans un contexte aussi adverse, fait peser une lourde responsabilité sur l'ANSM qui a, plus que jamais, besoin d'inspirer confiance. Je crois dans ce comité qui, par son action et le regard pluridisciplinaire parfois critique qu'il porte sur les actions de l'ANSM, peut jouer pleinement son rôle d'éclaireur et de conseil.”

Magali Léo

Responsable du pôle Plaidoyer, Association de patients Renaloo (maladies rénales, greffes, dialyse)

“Les travaux du CIPS apportent des conseils à l'ANSM et à ses instances de direction. Il pourrait aussi suggérer et suivre des expérimentations concrètes concernant le mésusage du médicament.”

Bertrand Parent

Professeur à l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP)

“S'appuyer sur les patients, les professionnels de terrain, les initiatives des agences belges et canadiennes pour améliorer le contenu du site et mettre en place des réseaux permettant d'obtenir une information qui n'est pas encore disponible.”

Mariannick Le Bot

Pharmacien hospitalier, CNP de Pharmacie d'Officine et de la Pharmacie Hospitalière (CPOPH)

“Un axe d'amélioration serait peut-être l'ouverture sur l'étranger, présente, mais à renforcer encore. Et demeurent des interrogations sur la manière dont cette réflexion collective se traduira concrètement...”

François Lacoïn

Collège de médecine générale (CMG)

“L'accès à l'information et à sa maîtrise dans le domaine du médicament constitue un enjeu majeur pour les utilisateurs du système de santé français et il n'est pas rare que l'actualité nous le rappelle. Proposer aux patients et aux professionnels de santé, à travers l'ANSM, une information fiable, adaptée et honnête est plus que jamais indispensable dans un monde soumis à la dictature de l'instantanéité et de l'à peu près. Loin de céder à la facilité, l'ANSM à travers le CIPS fait le choix de la concertation et de l'intelligence collective pour relever ce défi d'aujourd'hui et de demain. La présence des malades est essentielle, souhaitée et entendue, nous ne pouvons que nous en réjouir.”

Jean-Philippe Plançon

Représentant des usagers, Patient expert, Président de l'Association française contre les neuropathies périphériques (AFNP)

“Le développement d'une interactivité “à chaud” avec les membres du CIPS me semble important, non seulement dans un avis a posteriori, mais aussi dans une anticipation en faisant remonter du terrain des informations utiles pour bien cibler les points d'information à traiter. À titre d'exemple, la circulation notamment sur les réseaux sociaux d'informations erronées voire aberrantes au sujet de la vaccination. Certes, il ne faudrait pas faire grossir une mauvaise polémique, mais revenir à sa source en repérant les interrogations légitimes des usagers et des professionnels de la santé pour y apporter les réponses adaptées. L'objectif général serait à la fois de compléter l'information de l'Agence sur la réalité de la situation et d'enrichir au besoin l'argumentaire bâti par les experts de l'Agence en particulier sur la formulation destinée aux différents publics. La vocation du CIPS me semble aussi de relayer cette information construite ensemble à destination des usagers et des professionnels.”

Pr. Jean-Dominique de Korwin

Fédération des spécialités médicales (FSM)

1 Les travaux des instances consultatives

Les instances consultatives de l'ANSM sont constituées de 15 comités scientifiques permanents (CSP) et du Comité d'Information sur les produits de santé.

En complément, des comités scientifiques temporaires peuvent être créés.

Les comités scientifiques permanents

Les 15 comités scientifiques permanents^[10] peuvent être consultés par la Directrice générale de l'ANSM dès lors que l'instruction d'un dossier ou d'une question nécessite un avis d'experts collégial et complémentaire à l'évaluation interne, notamment lorsqu'il s'agit :

- ♦ de produits innovants,
- ♦ de l'impact majeur de santé publique qu'ils présentent,
- ♦ d'avoir une meilleure connaissance des pratiques ou des conditions d'utilisation réelles des produits.

Chaque CSP est composé de 10 à 20 membres dont au moins 1 à 3 représentants d'associations d'usagers. Tous sont nommés pour une durée de 4 ans et soumis aux règles déontologiques de l'ANSM.

En 2020, 83 réunions des CSP ont eu lieu, majoritairement en télé- ou visio-conférence.

Pour en savoir plus



Le comité "Information sur les produits de santé"

Le comité "Information sur les produits de santé" (CIPS) est dédié spécifiquement aux questions d'information et de communication sur les produits de santé. Il a pour mission, en lien avec les équipes de l'ANSM, de proposer des solutions innovantes pour l'Agence et de participer à leur déploiement.

Pluridisciplinaire, il réunit 4 fois par an des représentants d'associations de patients, de professionnels de santé, d'agences sanitaires étrangères et des experts en sciences sociales^[11].

Pour en savoir plus



Les comités scientifiques temporaires

Les comités scientifiques temporaires (CST) sont des groupes d'experts externes, constitués expressément pour répondre à une problématique donnée. Ils ne se réunissent qu'un nombre de fois limité sur une période limitée dans le temps.

Pour en savoir plus



[10] Liste complète des CSP en annexe 4, page 181.

[11] Lire le "Regards sur..." page 26.

FAIT
MARQUANT

COVID-19 COVID-19 COVID-19

Consultation publique sur les traitements Lutényl, Lutéran, leurs génériques et le risque de méningiome : permettre la prise de parole directe des femmes pour témoigner de leur vécu

Isabelle Yoldjian, directrice DMM1^[12], **Malika Boussaid**, Coordinatrice Délégation scientifique et **Axelle de Franssu**, chargée d'information, reviennent sur la consultation publique de grande ampleur organisée le 2 novembre 2020 sur l'utilisation du Lutényl et du Lutéran.

L'acétate de nomégestrol (Lutényl) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran) sont des traitements hormonaux dérivés de la progestérone. Ils sont utilisés dans la prise en charge de certains désordres gynécologiques.

En 2019, près de 400 000 femmes avaient consommé ces médicaments en France.

Pourquoi Lutényl et Lutéran ont-ils fait l'objet d'une attention particulière ?

Isabelle Yoldjian : Ces médicaments progestatifs sont des cousins de l'acétate de cyprotérone (Androcur). Or, nous savons depuis 2018 que son utilisation prolongée est liée à un risque important de développer une tumeur cérébrale, le méningiome.

La proximité entre ces trois médicaments associée aux cas de méningiomes rapportés en pharmacovigilance avec l'acétate de nomégestrol (Lutényl) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran) nous faisaient redouter ce risque. Nous avons donc demandé au GIS Epi-Phare de mener une étude épidémiologique pour déterminer si le risque de méningiome était aussi majoré par la prise de Lutényl et Lutéran. Les résultats ont confirmé nos soupçons.

Une fois le sur-risque établi, quel a été le rôle du comité scientifique temporaire (CST) ?

I.Y : Le CST a d'abord discuté des résultats de l'étude et a confirmé l'utilité de ces médicaments dans certaines situations. Il n'était pas question de les interdire mais bien de réduire ce risque de méningiome.

Renforcer le caractère public des processus de décision

indicateur n°1



2 auditions publiques réalisées
(socle ≥ 5 - cible 8)

Diversifier les modalités de travail partenarial pour les adapter à la variété des situations et des attentes des parties prenantes

indicateur n°2



100% des SRE associent les parties prenantes dans le processus de gestion des dossiers
(socle 75% - cible 80%)

COVID-19

COVID-19

COVID-19

COVID-19

Les membres avaient déjà travaillé sur Androcur et le comité avait très bien fonctionné, il était évident de s'appuyer à nouveau sur son expertise. Pour Androcur, le comité comportait uniquement des scientifiques et des médecins et nous avons monté un groupe de travail impliquant plusieurs acteurs associatifs et des patients, mais aussi des professionnels de santé et l'Assurance Maladie, afin de décliner les mesures sous forme d'information pour les patients et les praticiens.

Axelle de Franssu : Pour Lutényl et Lutéran, dès que nous avons eu connaissance du risque, nous avons choisi d'intégrer au sein du comité des associations de patientes et de victimes, avec le même poids dans la prise de parole que les professionnels de santé. La réflexion sur l'encadrement du risque a ainsi pu être immédiatement plurielle. Mais nous souhaitions aller plus loin et recueillir l'expérience de femmes traitées et entendre leurs attentes en matière d'information.

[12] Direction médicale médicaments 1.

Renforcer l'implication des parties prenantes dans les processus d'élaboration des décisions

indicateur n°4



+9,1% : taux de progression de la satisfaction des parties prenantes des comités permanents et temporaires
[cible + 10% / année de référence]

COVID-19 C VI -19

Sécuriser les ressources d'expertise nécessaires à l'exercice des missions de l'Agence

indicateur n°21



-19% : taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe
[cible ≤ -5% / année précédente]

C VID-19

C VI -19

C VID-19

O I -19



Vous avez organisé une audition publique précédée d'un appel à témoignages. Quels enseignements tirez-vous de cette expérience ?

Malika Boussaid : Le principal objectif d'une audition publique est de permettre aux parties prenantes et en particulier aux patients de venir s'exprimer sur une problématique qui les concerne pour recueillir leur point de vue. L'appel à témoignages a été largement relayé, notamment par les associations et *via* les médias et les réseaux sociaux. Nous avons reçu énormément d'appels téléphoniques de patientes, ainsi que 600 témoignages : 350 contributions écrites et 250 propositions de prise de parole.

A. d. F. : La sélection des patientes venant témoigner s'est opérée avec la volonté de permettre à toutes les situations d'être représentées. L'ensemble des témoignages écrits a été transmis aux membres du comité pour qu'ils en prennent connaissance.

I. Y. : Ce comité a représenté un travail collectif et transversal entre nos directions. Nous avions tous le même but : réussir cette audition et faire entendre la voix des femmes.

M. B. : En raison du deuxième confinement, tout s'est fait en distanciel. La session a été découpée en deux temps, un temps d'audition et, plus tard, un temps d'échanges entre les membres du CST. Les auditions ont été retransmises sur la chaîne Youtube de l'Agence.

Aujourd'hui, où en sont les travaux du CST ?

A. d. F. : Le relais a été important, ce qui a permis à de nombreuses femmes de prendre conscience des risques encourus. Les professionnels de santé ont été destinataires de messages précisant les nouvelles conditions de prescription et de suivi des patientes.

I. Y. : L'ouverture du CST aux associations et à la parole directe des patientes fait bouger les choses. Je n' imagine pas revenir en arrière. Les médecins sont certes moins directs dans leur expression que lorsqu'ils n'échangent qu'entre professionnels de santé mais ils se projettent dans leur pratique, sur le terrain, et les témoignages ont tous été très constructifs. La prise de conscience est globale.

Et puis, une fois les rapports du GIS publiés, un volet européen s'ouvrira avec le partage à l'EMA : si les mesures prises en faveur des patientes françaises peuvent avoir un retentissement européen sur d'autres patientes exposées ailleurs, cela constituera une grande satisfaction.

2 Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques

Compte tenu des enjeux de santé publique liés à l'utilisation des produits de santé, l'impartialité et l'indépendance des personnes participant aux travaux des instances de l'ANSM sont des éléments essentiels de qualité, légitimité et crédibilité du système d'évaluation scientifique de l'Agence, au même titre que la pluralité des points de vue et leur libre expression, le respect du contradictoire ou encore la collégialité des débats.

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, en particulier son titre 1 relatif à la transparence des liens d'intérêts, comporte d'importantes dispositions en matière de déontologie et renforce les mesures de transparence concernant les liens d'intérêts.

L'organisation adoptée depuis 2012 et jusqu'en 2020 par l'ANSM pour mettre en œuvre une politique de déontologie et en contrôler l'application, repose sur un service spécifiquement dédié à cet effet, dont le responsable est par ailleurs référent déontologue de l'établissement, et sur un comité de déontologie.

Fin 2020, il a été mis fin au mandat du comité de déontologie et, à compter de 2021, le rôle de référent déontologue sera assuré par une personnalité extérieure à l'Agence.

Mesures de prévention des situations de conflits d'intérêts et contrôle du respect des obligations de déclaration d'intérêts

LE PERSONNEL DE L'ANSM

Dans le cadre du processus de recrutement et de nomination au sein de l'Agence, une analyse des éventuels liens d'intérêts des candidats est systématiquement réalisée et, si besoin, l'ANSM définit des mesures de prévention à mettre en place afin de prévenir tout risque de conflits d'intérêts.

De plus, dans le cadre du départ d'agents vers le secteur privé, une analyse du risque déontologique lié aux nouvelles fonctions envisagées est effectuée, accompagnée des réserves éventuelles quant aux conditions d'exercice de l'emploi envisagé.

Auparavant, cette analyse était portée à la connaissance de la Commission de déontologie de la fonction publique lors de sa saisine par l'Agence. Les dispositions de la loi n°2019-828 du 6 août 2019 de transformation de la fonction publique ont apporté, à compter du 1^{er} février 2020, des modifications aux procédures et obligations incombant aux agents publics en cas de départ dans le privé avec notamment le transfert de la Commission de déontologie de la fonction publique à la Haute autorité pour la transparence de la vie publique^[13].

Désormais, ne sont plus automatiquement transmises à la Haute Autorité pour la transparence de la vie publique toutes les demandes mais seulement celles des agents publics occupant des emplois dont le niveau hiérarchique ou la nature des fonctions le justifient et dont la liste est fixée par décret. Pour les autres agents, le processus d'approbation est accéléré et simplifié. Néanmoins, en cas de doute sérieux sur la compatibilité entre les fonctions exercées et l'activité envisagée, l'Agence aura la possibilité de soumettre la demande à l'avis du référent déontologue. Si cet avis ne permet pas de lever le doute, la Haute Autorité pour la transparence de la vie publique pourra être saisie en dernier recours.

LE RECOURS À L'EXPERTISE EXTERNE COLLÉGIALE

Toute nomination au sein d'une instance collégiale de l'ANSM fait l'objet d'une analyse préalable par le service de déontologie des liens d'intérêts présentés par chaque membre, à partir de la déclaration publique d'intérêts (DPI) remplie par celui-ci, du CV et des informations contenues dans la base de données publique "Transparence santé", pour l'identification des éventuelles activités incompatibles avec un tel mandat ou des risques de situations de conflits d'intérêts qu'il convient de prévenir.

CONTRÔLE INTERNE RELATIF À L'APPLICATION DES RÈGLES DÉONTOLOGIQUES EN MATIÈRE D'EXPERTISE

L'ANSM a développé depuis 2012 un programme de contrôle interne de l'expertise, effectué par le service de déontologie, destiné à vérifier l'application des règles déontologiques dans différents processus décisionnels ainsi que le respect des obligations de déclaration des liens d'intérêts.

En 2020, ces opérations de contrôle ont porté sur :

- ♦ la conformité des déclarations d'intérêts du personnel de l'Agence soumis à ces obligations légales de déclaration,
- ♦ l'obligation d'élaborer un tableau de classification des liens d'intérêts des membres d'instance, préalablement à la tenue des séances de comités (comités scientifiques permanents),
- ♦ l'obligation d'établir une fiche d'évaluation des liens d'intérêts préalablement à toute sollicitation ponctuelle d'experts externes.

[13] Voir "Réorganisation du contrôle déontologique", page 34.

LE COMITÉ DE DÉONTOLOGIE

Le comité de déontologie, instance consultative placée auprès de la Directrice générale, donne un avis sur toute question relative à la déontologie de l'expertise,

notamment dans le cadre de la prévention des risques de conflits d'intérêts et en particulier sur les situations les plus sensibles et les plus complexes.

FAITS MARQUANTS

Réorganisation du contrôle déontologique

Suite aux nouvelles modalités de contrôle déontologique opérées par la loi n° 2019-828 du 6 août 2019 de transformation de la fonction publique, une réorganisation de la déontologie au sein de l'ANSM, visant à simplifier les procédures tout en renforçant le rôle du référent déontologue, a été proposée et approuvée lors de la séance du Conseil d'administration du 26 novembre 2020, mettant en particulier fin au mandat du comité de déontologie, instance consultative mise en place depuis 2012.

L'organisation du contrôle déontologique repensée fin 2020 est la suivante :

- ♦ un service de déontologie de l'expertise exerçant des missions d'expertise et de conseil en matière de déontologie. Il effectue également, selon un programme d'audits,

des contrôles du contenu des déclarations d'intérêts tant du personnel que des experts externes, au vu des informations publiques disponibles. Le chef du service de déontologie de l'expertise exerce par ailleurs les missions liées à la déontologie en matière d'expertise sanitaire telle que prévue par le code de la santé publique ;

- ♦ un référent déontologue, fonction assurée par une personnalité extérieure à l'Agence, tel un magistrat.

Ainsi, la réorganisation proposée s'inscrit à la fois dans l'objectif de simplification et de fluidité poursuivi par la loi de 2019 et dans l'objectif de renforcer substantiellement le rôle du référent déontologue.

Développement de nos outils de déontologie

L'année 2020 a été marquée par l'évolution de la charte de déontologie, la création de fiches pratiques et la mise en place d'un questionnaire d'autoévaluation sur les atteintes à la probité.

Une charte de déontologie propre à l'ANSM a été créée et diffusée en mai 2016, mise à jour en mars 2017 puis en août 2018. Elle énonce, à partir de l'expérience acquise, l'ensemble des règles et comportements à adopter par le personnel de l'ANSM dans le cadre des missions qui leur sont confiées. Cette charte est annexée au règlement intérieur de l'ANSM depuis janvier 2018. Elle est diffusée auprès de tous les agents dès leur arrivée.

Conformément aux recommandations de l'Agence française anti-corruption, établies en application de la loi du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption, et à la modernisation de la vie publique (dite loi Sapin 2), le Conseil d'administration a adopté en mars 2020 une modification importante de cette charte qui intègre désormais les définitions relatives aux atteintes à la probité [corruption, trafic d'influence, prise illégale d'intérêts, favoritisme, détournements de fonds publics, concussion, délit d'initiés], ainsi que les sanctions encourues.

Une série de fiches pratiques accompagne cette charte et décline pour chaque type d'atteinte à la probité l'article du code pénal (ou du code monétaire et financier y afférent), des exemples de situations appliqués au contexte de l'ANSM, ainsi que la conduite à tenir pour les prévenir.

Ont également été ajoutées au sein de cette charte les dispositions de la loi du 6 avril 2019 de transformation de la fonction publique relative à la déontologie des agents publics, qui concernent la prévention des situations de conflits d'intérêts avant une entrée en fonction et lors d'un départ vers le secteur privé.

Cette charte ainsi étendue à la prévention des atteintes à la probité et accompagnée de ces fiches pratiques, a été publiée sur les sites Intranet et Internet de l'ANSM en mai 2020. La version papier de la charte a été envoyée à tous les agents et membres d'instance.

Enfin, dans le cadre du dispositif anti-corruption mis en place par l'ANSM, le service de déontologie a élaboré et diffusé dans son Intranet en juin 2020 un questionnaire d'auto-évaluation, simple et pédagogique destiné à l'ensemble des directeurs et managers de l'Agence, leur permettant d'apprécier leur niveau d'acquisition des différentes situations constituant une atteinte à la probité.

Maintenir un niveau d'exigence élevé
de maîtrise des risques en matière
de déontologie et de lutte anti-corruption

indicateur n°22



97% : taux de conformité issue
du contrôle interne (Personnel / Expertise
collégiale / Expertise ponctuelle)
(socle 95% - cible 100%)

0 1 -19 0V1 - 9 COVID 1

Données 2020

175 DPI contrôlées

dont **143** candidatures d'experts parmi lesquelles **123** nominations
de membres d'instance

DOSSIERS AYANT DONNÉ LIEU À UNE ANALYSE
DU RISQUE DÉONTOLOGIQUE
PAR LE SERVICE DE DÉONTOLOGIE



ssiers

RÉPARTITION CUMULÉE
DES ANALYSES



co tribu i s
e al se

143 **Candidatures d'experts**, dont 123 nominations
de membres d'instance et 20 sollicitations d'experts
ponctuels

25 **Demandes de participation** à des manifestations
extérieures

20 **Dossiers de candidats** lors de la phase
de pré-recrutement

13 Dossiers de départs d'agents de l'ANSM

12 Dossiers d'internes en pharmacie

9 Demandes d'autorisations de cumul d'activités

38% Avis rendus portant sur l'expertise
externe (151)

32% Avis rendus portant sur l'expertise
interne (126)

28% Contributions suite à des demandes
des directions de l'ANSM (109)

2% Contributions suite à des demandes
institutionnelles (8)

3 Dialogue et partage de l'information avec les parties prenantes

Agence d'expertise et de décision, l'ANSM agit chaque jour dans l'intérêt des patients en assurant la sécurité de leurs médicaments et produits de santé. Le dialogue et le partage de l'information avec les parties prenantes, professionnels de santé, patients et plus largement le grand public, sont au cœur de l'une de ses missions : porter à la connaissance de tous, les travaux et les décisions de l'Agence.

L'ANSM a poursuivi en 2020 son engagement pour consolider et renforcer les relations tissées depuis de nombreuses années avec ses parties prenantes : patients et usagers, mais également professionnels de santé qui prescrivent ou dispensent les produits de santé. Ces relations s'inscrivent durablement dans l'ensemble de ses méthodes de travail à travers deux leviers de réciprocité :

- ♦ l'implication active des parties prenantes dans les processus d'expertise et de décision de l'Agence afin de mobiliser une compétence plurielle et de prendre les meilleures décisions, celles qui seront le mieux comprises et suivies,

- ♦ la mise à disposition en temps réel d'une information pédagogique la plus complète possible et des documents relatifs aux procédures de l'Agence.

L'ANSM aspire à des relations de confiance toujours plus constructives.

Elle s'est fortement mobilisée tout au long de l'année 2020 pour continuer, en cohérence avec son COP 2019-2023, à développer son ouverture et renforcer la transparence de ses travaux auprès de ses publics afin de mieux répondre à leurs attentes :

- ♦ des communications plus pédagogiques, notamment dans le contexte de la pandémie,
- ♦ une stratégie d'information de plus en plus proactive, à travers notamment ses relations avec la presse, une présence renforcée sur les réseaux sociaux ou encore l'évolution de son site internet.

Renforcer la pédagogie sur la sécurité des produits de santé

À partir de ses différents travaux (évaluations, décisions, études, actions en faveur de la sécurité des patients,...), l'ANSM produit une information de référence sur la sécurité des produits de santé à l'intention de ses publics : patients et grand public, professionnels de santé, communauté scientifique et professionnels de l'industrie. L'ensemble de ces informations vise à partager les

connaissances et à accompagner la mise en application de nombreuses décisions prises par l'Agence.

L'expertise des patients et des professionnels de terrain est régulièrement sollicitée afin d'améliorer la compréhension de l'information produite par l'Agence et d'en renforcer l'efficacité.



FAITS MARQUANTS

Lap sologie de votr médi a ent
est e... co prim (s) par jour
et... le soir
Ne pas re dr pend nt plus d 5 jours
Ne pas tiliser ch z f nt de oins
de 15 a s
Ne pas tiliser ch z l fe me e ceint
ou a c urs de l'allait m nt

Ne pas ss clera ec un autre
édica e t contenant n utre
vasoconstricteur (par v le rale
ou nasale)
Ne pas ss clera ec un autre
édica e t contenant u aracé amol,
de l'ibu ro én o de la cétirizine

n cas e oute, onsul ez la noti e u édica me t
i les s m t è e persiste o e cas d'ab en e 'a élératio
au bout e 5 jo rs, co sulsez un méde in

é ica e ts concer é

A tif d p hinite All rgi ue
A tif d hume
A tif d hume jour et nuit
D lir u e aracétam l
et Ps uide hâ rine
D lir u epro aracétam l
P eu oéph dri e tDox la in

Hum e hu e
Nurofen Rh m
R in dvl R umel uprof nel
P eudo ph dine
R in dvlca s hu elbu ro én /
P eu o ph dine
R in ie lex
R u agrip

Po r vous informer ur les é icame ts :
w w.base-donnee-p blique.m dicaments.g uv.fr
Po r déci rento t effe in éisable :
w w.sig alement- ante. ou fr

Contr le rhume et sa rechut , p nsez :

Vous la er
les mains
régulière e t

Utiliser
un o ch ir à
us ge ni ue

To sser et éternu r
d nvotr coude

Porter n as ue
jetabl lorsq e
vo s êtes al de



Renforcement de l'information sur les risques liés à l'utilisation des vasoconstricteurs

Utilisés de manière trop systématique et souvent sans précaution, les médicaments qui soulagent les symptômes du rhume peuvent provoquer des effets indésirables rares mais possiblement très graves, notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique.

Afin de favoriser le bon usage de ces médicaments disponibles sans ordonnance et de sensibiliser sur les risques qui leur sont associés, l'ANSM a souhaité qu'un document d'information puisse être remis à tous les patients pour lesquels une dispensation de ces médicaments est justifiée.

Nous avons donc conçu d'une part un document d'information pour les patients et d'autre part une fiche pour les pharmaciens qui rappelle les situations de contre-indication

et les questions à poser avant toute dispensation d'un vasoconstricteur oral.

Ces outils ont été distribués auprès de toutes les pharmacies une première fois en janvier 2020.

Ils ont été actualisés à l'automne à la lumière des nouvelles données de sécurité disponibles : le risque d'altération soudaine de la vue a ainsi été ajouté.

En vue de la saison hivernale, les pharmacies ont reçu un nouveau stock de documents dès le mois d'octobre 2020.

Cette campagne d'information sera reconduite régulièrement afin que l'alerte sur les risques que peuvent provoquer ces médicaments soit intégrée par chacun.

Réunion d'échange sur les ballons et stents au paclitaxel utilisés pour le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)⁽¹⁴⁾

L'ANSM a organisé le 3 mars 2020 une réunion en vue de réaliser un état des lieux des données disponibles et de communiquer sur les actions entreprises en 2019 à la suite d'un signal sur un risque possible de surmortalité chez les patients atteints d'AOMI traités avec des ballons ou des stents à élution recouverts de paclitaxel ou des stents à élution de paclitaxel comparativement à ceux traités avec des dispositifs médicaux sans paclitaxel (ballons non enduits ou stents en métal nu).

Cette rencontre réunissait des représentants de patients, des professionnels de santé du domaine ainsi que les autorités de santé.

En présence des associations APODEC (Association des porteurs de prothèses électriques cardiaques), CLCV (Association Consommation Logement Cadre de Vie), France Rein et France Assos Santé, la réunion organisée par l'ANSM avait pour objectif de mettre en garde sur l'utilisation de ballons ou de stents au paclitaxel, dans le cadre de la prise en charge de l'AOMI, qui doit toujours être réservée aux patients les plus sévères.

[14] Lire aussi "Utilisation de ballons ou de stents au paclitaxel dans le traitement de l'AOMI", page 91.

Données 2020

101 points d'information publiés



13 communiqués de presse publiés



8 newsletters "ANSM actu" diffusées



4 288 195 visiteurs uniques⁽¹⁵⁾ sur ansm.sante.fr,
soit près de **577 387** de plus qu'en 2019



ÉVOLUTION DU NOMBRE DE VISITEURS UNIQUES SUR LE SITE INTERNET DE L'ANSM



[15] Un visiteur unique = une adresse IP

Une stratégie d'information de plus en plus proactive

L'année 2020 a été bousculée par une crise sanitaire sans précédent qui a monopolisé l'espace médiatique tout au long de l'année : 51 % de la couverture médiatique de l'ANSM était en lien avec la COVID-19.

De nombreux rendez-vous (interviews, ateliers pédagogiques...) ont été organisés pour accompagner et expliquer la mobilisation et les actions menées par l'ANSM dans la gestion de cette crise sanitaire, en particulier sur les traitements et les vaccins contre la COVID-19. L'accompagnement en plusieurs séquences a permis de renforcer les échanges avec les journalistes, permettant un suivi au long cours.

L'ANSM a communiqué sur de nombreux aspects de la gestion de la crise, notamment : les essais cliniques, la sécurisation des médicaments, l'utilisation et la sécurité des traitements contre la COVID-19 et les vaccins. Ces différents sujets ont permis à l'Agence d'accentuer la stratégie d'identification dans le paysage des autorités sanitaires françaises tout en valorisant les expertises et les missions qui sont les siennes.

Le nombre de retombées médiatiques concernant l'ANSM a augmenté de 36 % par rapport à l'année 2019. L'Agence est également plus présente sur les supports *on line* qui représentent 51 % des retombées médiatiques de l'année.

FAIT
MARQUANT

Nomination de Christelle Ratignier-Carbonneil

Christelle Ratignier-Carbonneil a été nommée Directrice générale de l'ANSM par décret du 14 décembre 2020. De nombreuses actions presse ont été réalisées dans ce cadre. Lors de ses interviews, elle a souligné sa vision stratégique en tant que nouvelle Directrice générale de l'ANSM et les dispositifs mis en place dans le cadre de l'arrivée des vaccins contre la COVID-19. *Le Parisien*, *Le Monde* et bien d'autres supports lui ont ainsi accordé une pleine page d'interview constituant une belle visibilité pour un début de mandat.

Données
2020



+ de 10 356 retombées media

+ de 144 interviews données

Une concertation renforcée avec les parties prenantes

La diversification des modalités de travail avec les parties prenantes s'est poursuivie en 2020.

Des auditions publiques devant les instances consultatives, retransmises en direct, ont été organisées afin de donner accès, sur une question précise de sécurité sanitaire, à la pluralité des points de vue qui alimentent la réflexion et les débats des instances consultatives.

De même, **les réunions de concertation**, en amont ou en accompagnement des prises de décision sur des dossiers sensibles, se sont tenues avec les parties prenantes afin de les alerter, de partager l'information, de répondre à leurs interrogations et aussi de les associer à la conception des messages destinés aux publics de l'ANSM.

L'ANSM entretient des échanges réguliers et a mis en place **des partenariats avec des organismes professionnels** afin de relayer le plus efficacement possible ses informations auprès des publics spécifiques, notamment les professionnels de santé.

LE PARTENARIAT AVEC LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

Le Collège de la médecine générale (CMG) et l'ANSM partagent un objectif commun : assurer la sécurité des patients.

Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de s'inscrire dans une collaboration la plus efficace possible avec la médecine générale, le médecin généraliste étant un interlocuteur privilégié et central, notamment au travers de la relation médecin traitant / patient, pour la sécurisation des produits de santé.

Le Collège en tant que représentant de la profession constitue l'interlocuteur privilégié de l'ANSM.

Aussi, depuis 2016, un partenariat a été mis en place entre l'ANSM et le Collège. Ce partenariat prend différentes formes : comité d'interface, participation aux congrès (national et régional), organisation de journée ou d'événements sur des thématiques de travail (erreurs médicamenteuses, médicaments et grossesse, médicaments antalgiques...).

Le Comité d'interface

Le Comité d'interface, constitué de représentants du Collège et de l'ANSM, a pour but de créer un lieu d'échanges afin d'anticiper au mieux les décisions / actions qui pourraient avoir un impact fort sur la pratique des médecins généralistes et sur leurs patients. Il se réunit trois à quatre fois par an.

Ses objectifs :

- ♦ mieux connaître et prendre en compte les attentes des médecins généralistes,
- ♦ accroître la transparence des activités de l'ANSM,
- ♦ développer la contribution des médecins généralistes aux activités et missions de l'Agence,
- ♦ informer les médecins en amont pour une meilleure prise en charge des patients,
- ♦ optimiser le recueil des informations et leur évaluation pour la détection et la surveillance des risques.

En pratique :

- ♦ échanger au cas par cas sur la faisabilité des mesures proposées et la lisibilité de l'information,
- ♦ élaborer des "messages clés" et des outils pour informer des actions impactant les pratiques,
- ♦ participer à la veille sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un médicament après sa mise sur le marché,
- ♦ diffuser les informations : décisions de police sanitaire, informations sur le bon usage, enquêtes.

En 2020, le Comité d'interface s'est réuni trois fois. Lors de ces comités et des discussions sur les différents dossiers, il est apparu nécessaire d'évaluer sur le terrain l'impact des mesures prises par l'ANSM, d'identifier les difficultés rencontrées, de mieux connaître les pratiques et le vécu des professionnels de santé et des patients, afin d'adapter au mieux le dispositif. Il est important également d'avoir une vision du terrain de l'utilisation des produits de santé.

Dans ce contexte, il a été proposé au sein du comité de développer un réseau de correspondants constitué de professionnels de santé proches du quotidien des patients, médecins généralistes et pharmaciens. Ce réseau sera déployé en 2021.

Le congrès national des médecins généralistes de France

L'ANSM participe chaque année au congrès national organisé par le Collège qui rassemble près de 5 000 médecins généralistes.

Cette année, en raison de l'épidémie de la COVID-19, le congrès s'est tenu dans un format 100 % numérique. L'ANSM était présente via un e-stand mettant à la disposition des participants toute une série de documentations. Lors de ce e-congrès, l'ANSM a également co-organisé deux sessions avec le Collège : une première sur les ruptures de stock intitulée "Médicaments non disponibles : pourquoi ? Comment gérer ?" et une seconde sur le bon usage des médicaments, "*Choosing Wisely* : une campagne internationale pour choisir avec soin".

Les régionales du Collège de la médecine générale

En parallèle de son congrès annuel, le Collège organise des rencontres régionales. Ces rencontres proposent aux médecins généralistes d'échanger sur des thématiques professionnelles portées par le Collège en partenariat avec les institutions. Dans ce cadre, l'ANSM co-organise avec le Collège une des quatre sessions de la journée. En 2020, comme en 2019, cette session avait pour thématique la prise en charge de la douleur : "Même pas mal : le patient douloureux et les médicaments". L'intervention de l'ANSM portait sur la prescription, la consommation et le mésusage des antalgiques en France.

Des échanges au fil de l'eau

L'ANSM entretient une relation privilégiée avec le Collège en recueillant son avis sur des dossiers pouvant avoir un impact sur la pratique des médecins généralistes et ainsi prendre des mesures au plus près de la réalité du terrain.

FAITS MARQUANTS

Installation du Collège des conseillers

Dans le cadre de sa stratégie d'ouverture aux publics et aux usagers, l'ANSM a constitué un collège d'appui et d'interface composé de directeurs, des conseillers médicaux des directions et de la conseillère patiente.

Le Collège des conseillers médicaux et patients est une instance interne travaillant en étroite relation avec le Comité des directions opérationnelles (CODOP) pour apporter appui et conseil aux directions et aux évaluateurs. Il s'est réuni pour la première fois au mois de février 2020.

Ses trois objectifs sont :

- ◆ de définir des politiques de santé publique collectives et consensuelles sur les produits de santé
- ◆ d'être une interface en prise directe avec les préoccupations des patients et des professionnels de santé,
- ◆ de soutenir l'expertise collégiale avec un point de vue médical, scientifique et patient.

Les membres du Collège participent à l'élaboration de la politique de santé publique de l'Agence sur des problématiques jugées prioritaires, c'est-à-dire dont l'impact sanitaire et citoyen est jugé important et pour lequel l'Agence est un acteur clé. Le collège permet la remontée des sujets, aide à la définition du programme annuel et des actions

LE PARTENARIAT AVEC L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS

Un partenariat avec l'Ordre national des pharmaciens permet, en particulier, d'informer en temps réel l'ensemble des pharmaciens des mesures de sécurité et informations destinées à protéger les patients (retrait de lots, rupture d'approvisionnement de médicaments indispensables...) afin qu'ils puissent agir sans délai.

LE PARTENARIAT AVEC LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Les Travaux du comité d'interface avec les représentants des patients ont été suspendus fin 2019 à la suite de la mise en place des comités scientifiques permanents qui intègrent tous des représentants de patients et d'usagers. La refonte des missions du comité d'interface est à l'étude.

pour chaque priorité de santé publique retenue, participe à leur mise en œuvre et à leur suivi et apporte une expertise collégiale.

Les conseillers ont pour mission le conseil et l'accompagnement des directeurs afin de soutenir les initiatives de l'ANSM en matière de service public et de santé publique. Ils ont un rôle d'interface en activant leurs réseaux sur le terrain afin d'adapter les mesures de l'Agence au contexte médical et sociétal et d'être à l'écoute des parties prenantes : patients, professionnels de santé et plus globalement la société dans son ensemble. Ils peuvent ainsi optimiser le recours à l'expertise externe, développer des collaborations et des partenariats, faciliter la relation avec les parties prenantes, faire rayonner l'ANSM en partageant les décisions de l'Agence.

Le collège peut être sollicité pour apporter un appui à une expertise multidisciplinaire et collégiale. Les conseillers peuvent participer aux comités scientifiques permanents et temporaires pour apporter leur point de vue d'experts. Ils peuvent aussi être sollicités dans le cadre des situations à risque élevé mais aussi par les directions et les évaluateurs qui le souhaitent.



Création d'une délégation scientifique

L'année 2020 a été marquée par la création de la nouvelle délégation scientifique, directement rattachée à la Direction générale et répondant à 3 enjeux stratégiques de taille :

- ♦ enrichir la stratégie scientifique en favorisant l'ouverture et le développement de politiques de santé publique avec l'appui du collège des conseillers,
- ♦ impulser la politique de la valorisation des données de santé publique et aider l'Agence à prendre le virage du numérique en lien avec la politique gouvernementale (*Health data Hub* et "Ma Santé 2020"),
- ♦ confier au nouveau Conseil scientifique, nommé en octobre 2020, un rôle plus actif dans l'identification et le pilotage des orientations et politiques scientifiques de l'établissement.

La délégation scientifique a pour mission de coordonner la politique scientifique de l'Agence dans toutes ses dimensions :

- ♦ animation du Collège des conseillers,
- ♦ installation du *data office*,

- ♦ pilotage des politiques scientifiques,
- ♦ coordination des politiques de santé publique en lien avec les directions pilotes,
- ♦ pilotage de la politique de la donnée avec l'appui du *data office* et le développement de partenariats.

La délégation joue un rôle d'animation, de coordination et de propositions stratégiques transversales. Elle bénéficie de l'appui du Collège des conseillers médicaux et patients et des directeurs pour proposer les principes et les actions définissant ces politiques. Cette collégialité doit faciliter la transversalité interne, l'ouverture vers les parties prenantes et les partenariats extérieurs.

"Le renforcement de la politique scientifique de l'Agence en s'appuyant sur ces instances, les directions et les productions scientifiques, notamment en termes de données, représente un enjeu important de collégialité interne, de confiance des parties prenantes ou de légitimité de l'Agence sur des questions de santé publique et de prévention."

Patrick Maison,
responsable de la Délégation scientifique

Un renforcement du rôle des réseaux sociaux

Les réseaux sociaux sont des outils incontournables pour appréhender l'environnement et les publics concernés par les décisions de l'Agence.

En 2020, l'ANSM a réalisé des campagnes en janvier et février autour de la sécurité des produits de santé : vasoconstricteurs^[16], paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

À partir du mois de mars, l'actualité a été dominée par la COVID-19. L'Agence a dès lors diffusé des informations de sécurité sur l'hydroxychloroquine, les autres traitements utilisés dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 (comme l'Artemisia), puis sur les vaccins^[17].

Au-delà des informations liées à la crise sanitaire, l'Agence a également assuré sur Twitter et LinkedIn le relai des campagnes nationales et internationales.

Campagnes nationales en 2020 :

- ♦ Mois sans tabac (novembre),
- ♦ Campagne vaccination grippe (novembre-décembre),
- ♦ Campagne "Été sans souci" (juillet-août).

Campagnes internationales en 2020 :

- ♦ Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques (novembre),
- ♦ Journée européenne d'information sur les antibiotiques (novembre),
- ♦ *Med Safety Week* : campagne mondiale pour sensibiliser aux effets secondaires des médicaments et à leurs déclarations (novembre).

Les réseaux sociaux sont également appréhendés en tant que canal d'échange direct avec nos publics. Qu'il s'agisse de la lutte contre les infox et rumeurs en matière de santé, de détection des premiers signes de tensions d'approvisionnement ou de recommandations de bon usage d'un médicament auprès des patients et des professionnels de santé, notre présence sur les réseaux sociaux participe à renforcer la sécurité des produits de santé.

Par ailleurs, lorsque qu'il n'existe pas d'associations représentant les patients pour des pathologies données, les réseaux sociaux permettent d'identifier des interlocuteurs ou des communautés exprimant les points de vue et attentes des patients concernés. Ainsi, l'interaction avec les publics de l'ANSM sur les réseaux sociaux a permis d'intégrer des collectifs et groupes de patients informels aux réunions de concertation aboutissant à l'adoption de mesures d'information ou de réduction de risques en collaboration avec les professionnels de santé. Parmi ces réunions de concertation figurent notamment celle organisée sur l'expérimentation du cannabis à usage médical.

Ils permettent par ailleurs d'intervenir au besoin face à de fausses informations préjudiciables à la santé publique.

[16] Lire aussi "Renforcement de l'information sur les risques liés à l'utilisation des vasoconstricteurs", page 37.

[17] Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19", partie "Informer tous nos publics", page 189.

Une vision intégrée communication interne communication externe

La stratégie de communication interne s'articule autour de 4 axes institutionnels majeurs :

- ♦ donner du sens et dégager de la fierté,
- ♦ accompagner la politique de modernisation de l'ANSM et porter ses valeurs,
- ♦ favoriser la compréhension et aider à la prise de recul,
- ♦ accompagner la qualité de vie et fédérer le collectif.

Les actions de communication interne de l'Agence ont largement accompagné sa stratégie d'ouverture avec notamment la préparation de la nouvelle organisation dont les objectifs sont de placer le patient au cœur de nos décisions mais aussi l'installation du Collège des conseillers et la création de la Délégation scientifique.

L'ensemble de ces actions a visé tout au long de l'année à mieux faire partager les enjeux de cette évolution majeure de l'ANSM pour permettre aux agents de mieux comprendre les transformations en cours dans l'environnement de l'Agence et de la santé publique (création du guichet innovation, projets Data, évolution en matière de déontologie).

Les actions de communication interne ont également pour objectif d'accompagner les situations sensibles. Ce fut le cas du procès du Mediator et du plan d'actions pour renforcer notre sécurité de l'information.

De très nombreuses actions ont également été consacrées à l'accompagnement de la vie quotidienne auprès des équipes pendant la crise sanitaire à la fois pour le maintien du lien social et la protection des agents en lien avec la direction des ressources humaines et dans le contexte du plan de continuité des activités, mais aussi pour la valorisation des travaux de l'ANSM, en qualité d'acteur majeur dans la lutte contre la COVID-19 (interviews, conférences, quiz...).



Données 2020



31 822
abonnés Twitter

+ 9 100 nouveaux abonnés,
soit une augmentation de 40 %
par rapport à 2019]



67 209
abonnés LinkedIn

+ 27 124 nouveaux abonnés, soit
une augmentation de 68 % par
rapport à 2019



1 190
abonnés YouTube

+ 462 nouveaux abonnés,
soit une augmentation de 63 %
par rapport à 2019

4 Mise à disposition des données de l'Agence

La mise en place d'une politique volontariste de publications des données de l'Agence s'inscrit dans sa politique d'ouverture et dans son Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID)⁽¹⁸⁾. L'objectif est la mise en ligne proactive et progressive des données et documents de l'Agence, dans le respect des secrets légaux, afin de mieux faire connaître les actions de l'Agence, valoriser son expertise et favoriser l'exploitation de ses données. Pour cela, les données seront accompagnées d'éléments de pédagogie.

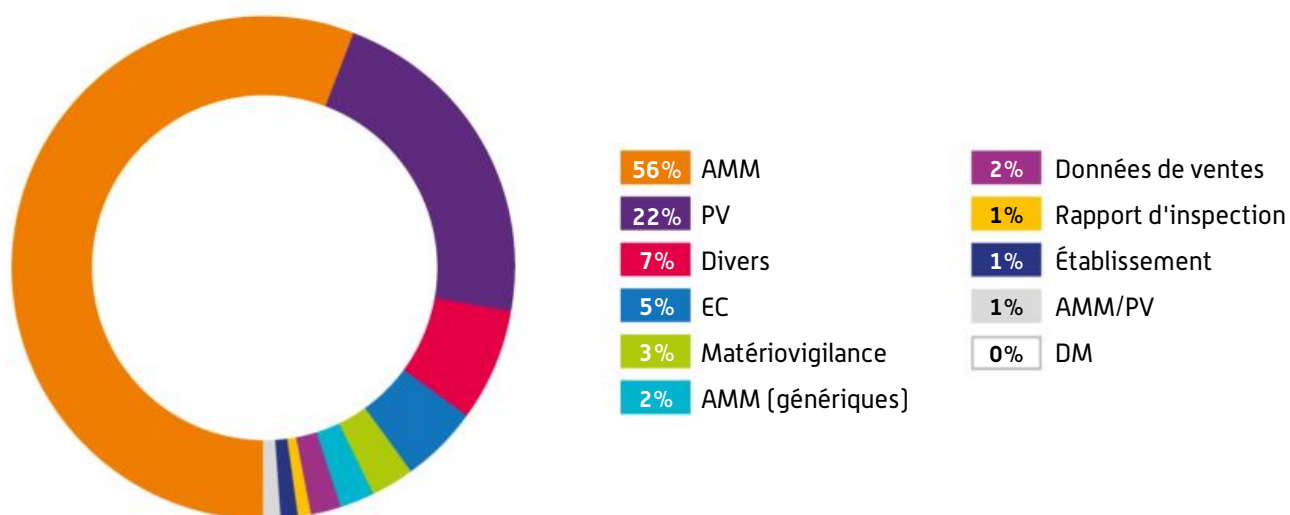
L'ANSM est aidée dans cette démarche par d'autres institutions, notamment Etalab (des services du Premier Ministre) pour les aspects méthodologiques ainsi que la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) et la CADA (Commission d'accès aux documents administratifs) pour les questions juridiques.

Demandes d'accès aux documents administratifs de l'Agence

Dans le cadre de l'application des dispositions du code des relations entre l'administration et le public, l'Agence a reçu 193 demandes de transmission de documents administratifs. Le nombre de demandes est en hausse par rapport à celui de l'année 2019. L'Agence note par ailleurs une évolution de ces demandes depuis plusieurs années, elles concernent en effet des quantités de documents de plus en plus importantes.

Données 2020

DEMANDES DE DOCUMENTS ADMINISTRATIFS PAR DOMAINE



⁽¹⁸⁾ Lire aussi "La mise en œuvre du Schéma Directeur des Systèmes d'Information et de la Donnée", page 156.

**Garantir une amélioration de la mise
à disposition publique de nos données**

indicateur n°5

**40%** du programme de travail
sur la publication des données réalisé
[socle 75% - cible 100%]FAIT
MARQUANT

Préparation à la publication de données de vigilance et surveillance

Les travaux préparatoires à la publication des données de pharmacovigilance, d'hémovigilance, d'erreurs médicamenteuses et de ruptures de stocks sur le site de l'Agence ont été menés en 2019. La CADA (Commission d'accès aux documents administratifs) et la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) ont été saisies concernant la publication des données de la BNPV (Base nationale de pharmacovigilance). Un audit des bases de données de l'Agence a été réalisé avec Etalab ainsi qu'un benchmark des publications réalisées à l'étranger.

La publication des données concernant les essais cliniques a également été préparée et plusieurs étapes ont été franchies :

- ♦ proposition de format de publication des données,
- ♦ test de faisabilité,

- ♦ projet informatique dans le cadre du nouveau site internet de l'Agence.

Ces différents travaux devraient aboutir à :

- ♦ La création d'un portail data.ansm incluant :
 - la publication de tableaux de bord sur les données de vigilances,
 - la publication de données sur les déclarations concernant les ruptures de stocks.
- ♦ La publication des données sur les essais cliniques sur le nouveau site internet de l'Agence :
 - consultation des essais cliniques de médicament autorisés en France.

5 Les activités juridiques et réglementaires

L'ANSM a une activité juridique forte puisqu'elle produit plus de 80 000 décisions chaque année, de nature soit individuelle soit réglementaire pour certaines d'entre elles, particulier à souligner pour un établissement public administratif. Elle participe par ailleurs à la rédaction des textes relatifs à son champ de compétence en appui du ministère chargé de la Santé.

PARTICIPATION À L'ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation aux niveaux national et européen^[19].

En 2020, l'Agence a participé à l'élaboration et à la publication de plus d'une cinquantaine de textes, en appui notamment du ministère en charge de la Santé, en particulier dans le cadre des mesures liées à l'état d'urgence sanitaire.

LES CONTENTIEUX JUGÉS ET LES DÉCISIONS RENDUES

En 2020, l'ANSM a reçu 36 nouvelles requêtes liées aux décisions qu'elle prend. Par ailleurs, 32 décisions ont été rendues par la juridiction administrative. Ce chiffre était de 66 pour l'année 2019. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet [25].

LES SANCTIONS FINANCIÈRES

Depuis sa mise en œuvre fin 2015, 70 procédures de sanction financière ont été initiées par l'ANSM dont 31 ont abouti au prononcé de sanctions à l'encontre d'opérateurs du dispositif médical et du médicament.

Données 2020

ÉTAT DES LIEUX DES SANCTIONS FINANCIÈRES PRONONCÉES PAR L'ANSM

Secteur	Domaine d'activité	2017	2018	2019	2020
Dispositif médical	Publicité	0	3	0	1
	Mise sur le marché	4	0	0	0
	Matéiovigilance	0	0	0	0
Établissement pharmaceutique	Bonnes pratiques de distribution	0	0	0	2
	Obligations de service public	0	5	0	0
	Bonnes pratiques de fabrication	-	-	-	1
Médicament	Publicité	4	1	1	0
	Rupture de stock	0	1	2	2
Matière première à usage pharmaceutique	Bonnes pratiques de fabrication	0	0	0	1
Total		8	10	3	7
Montant total (euros)		526 983	989 123	264 175	1 269 235

[19] Lire aussi le "Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2020", annexe 5, page 214.



1,64

Ratio des recettes et des dépenses
engagées dans l'activité européenne
[cible $\geq 1,2$]

6 Les échanges européens et internationaux

Les activités de coopération avec les agences du réseau européen

La coopération entre les agences du réseau réglementaire européen (HMA, *Heads of Medicines Agencies*), l'Agence européenne du médicament (EMA) et la Commission européenne se poursuit.

L'ANSM siège au Conseil d'administration de l'EMA et y est représentée à de nombreux groupes de travail scientifiques et réglementaires, ainsi qu'aux comités scientifiques :

- ♦ Comité des médicaments à usage humain (CHMP),
- ♦ Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT),
- ♦ Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments (PRAC),
- ♦ Comité des médicaments orphelins (COMP),
- ♦ Comité des médicaments issus des plantes (HMPC),
- ♦ Comité pédiatrique (PDCO).

Au sein du réseau HMA, l'Agence est représentée au CMDh (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*) et elle participe aux réunions des directeurs du réseau organisées à tour de rôle par l'autorité nationale compétente de l'Etat membre qui assure la Présidence du Conseil de l'Union européenne.

L'ensemble de ces activités est coordonné sous l'égide de la Direction générale de l'ANSM au sein d'une structure dédiée au pilotage de la stratégie européenne (CPSE).

En 2020, l'ANSM a participé aux différents groupes de travail européens sur le suivi de la pandémie de COVID-19, notamment aux travaux sur les ruptures de médicaments critiques et sur la stratégie vaccinale.



La coordination européenne dans le domaine des dispositifs médicaux

L'ANSM participe aux travaux européens sur la mise en œuvre de la réglementation européenne des dispositifs médicaux via sa représentation au Groupe de coordination des dispositifs médicaux (GCDM) dont les missions sont définies à l'article 105 du règlement UE 2017/745.

Le GCDM s'est réuni à cinq reprises en 2020, au cours de sessions en visioconférence de 1 à 2 jours, dont certaines ouvertes aux parties prenantes. Vingt-trois guides élaborés par les sous-groupes de travail du GCDM ont été adoptés.

Treize sous-groupes de travail sont rattachés au GCDM :

- ♦ supervision des organismes notifiés,
- ♦ normes,
- ♦ investigations et évaluations cliniques,
- ♦ surveillance et vigilance après commercialisation,
- ♦ surveillance du marché,
- ♦ dispositifs frontières et classification,
- ♦ nouvelles technologies,
- ♦ EUDAMED (base de données européenne du dispositif médical),
- ♦ identification unique des dispositifs (IUD),
- ♦ questions internationales,
- ♦ dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*,
- ♦ nomenclature,
- ♦ produits relevant de l'annexe XVI.

L'ANSM est représentée dans chacun de ces groupes qui sont présidés par la Commission européenne et co-présidés par un Etat membre pour certains d'entre eux. L'ANSM co-préside le groupe sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Plusieurs directions de l'Agence participent à ces travaux.

La coopération européenne a également lieu au sein du réseau des autorités compétentes en charge des dispositifs médicaux, le CAMD (*Competent Authorities for Medical Devices*), dont l'ANSM est un membre actif.

L'Agence dispose d'un représentant élu au comité exécutif du CAMD. Par ailleurs, elle a été à l'initiative et pilote désormais les travaux de la *Task Force on Certification Capacity Monitoring* qui porte sur l'évaluation et le suivi de la situation des organismes notifiés et de leur capacité de certification. L'ANSM participe également à l'autre groupe de travail actif au sein du réseau, l'*Operational Working Group* (suivi des travaux de mise en œuvre du règlement). Outre les multiples réunions des groupes de travail et du comité exécutif, deux réunions plénières du CAMD ont été organisées en 2020, sous les présidences croate et allemande.

Les activités de coopération multilatérale

COOPÉRATION ENTRE AGENCES INTERNATIONALES

L'ANSM est membre de la Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments (ICMRA, *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*) qui est un collectif international de chefs d'agences réglementaires du médicament (<http://www.icmra.info/drupal/>).

L'ICMRA s'est donné pour objectif de faciliter les interactions, d'identifier les domaines de synergies, de tirer parti des initiatives, outils et ressources existants, pour permettre aux responsables des autorités de réglementation des médicaments d'exercer un leadership stratégique collectif et concerté au sein des instances internationales : OMS (Organisation mondiale de la santé), ICH (International Council on Harmonisation), IPRP (*International Pharmaceutical Regulators Programme*), IMDRF (*International Medical Device Regulators Forum*), PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), APEC (*Asia-Pacific Economic Cooperation*), etc.

En 2020, l'ICMRA a recentré son activité autour de la pandémie de la COVID-19, faisant office de forum pour soutenir la coordination stratégique et la coopération internationale entre les autorités de réglementation de médicaments internationales.

L'objectif de ces activités est d'accélérer et de rationaliser le développement, l'autorisation et la disponibilité des traitements et des vaccins COVID-19 dans le monde entier. Les membres de l'ICMRA s'efforcent également d'accroître l'efficacité et l'efficience des processus réglementaires et de prise de décision.

ACTIVITÉS DE COOPÉRATION INTERNATIONALE

La pandémie de COVID-19 a marqué un point d'arrêt de l'activité de coopération avec un recentrage des ressources sur les activités liées à la crise sanitaire.



03



Notre
activité



En intégrant la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes ses décisions, l'ANSM cherche à réduire les risques pour tout patient exposé aux produits de santé. Ce principe se caractérise notamment par la priorisation, selon une analyse de risque, de toutes les activités de sécurité sanitaire, par le renforcement des études épidémiologiques, par le développement d'une stratégie de veille et d'anticipation et par la mise en place d'une coordination des situations à risque élevé (SRE)⁽²⁰⁾ et des situations de crise sanitaire.

L'ANSM effectue une analyse de risques intégrant notamment l'impact sociétal, l'acceptabilité de la situation et la maîtrise des risques, en vue d'établir rapidement les mesures immédiates de réduction des risques et de définir un plan d'action ainsi qu'un calendrier de réalisation.

Tout produit de santé présente des bénéfices mais aussi des risques : on parle de "balance bénéfice-risque". Le rôle de l'ANSM est de s'assurer que cette balance est positive,

c'est-à-dire que les bénéfices pour le patient sont supérieurs aux risques. Cette notion est fondamentale dans l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un produit de santé tout au long de son cycle de vie.

La balance bénéfice-risque est évaluée dès le stade du développement d'une innovation thérapeutique pour faciliter un accès précoce en toute sécurité pour les patients. C'est ensuite un processus continu qui a pour but de vérifier que les données d'efficacité et de sécurité initialement présentées dans le dossier de mise sur le marché sont toujours valables en vie réelle, lorsque le produit de santé est utilisé à grande échelle par la population. Cette réévaluation peut conduire, par exemple, à des modifications d'utilisation, des décisions de suspension ou de retrait du marché.

L'ANSM exerce ainsi une surveillance constante des produits de santé et intervient également sous différentes modalités pour accompagner l'innovation et encadrer sa mise à disposition de façon précoce, sûre et équitable.

Assurer la sécurité des produits de santé

p. 52

Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique

p. 120

(20) Une SRE s'entend comme un événement émergent ou inhabituel, identifié dans le cadre de la gestion courante des alertes entrantes ou des dossiers en cours de traitement, au regard notamment de son ampleur, de sa gravité ou de son caractère médiatique.

Assurer une gestion renforcée
des SRE durant tout le cycle de vie
des produits de santé

Indicateur n°6



96% des plans d'action
d'urgence des SRE réalisés
[socle 75% - cible 100%]

C VID-19

OVID-1

OVI -1

C VID-19

ASSURER LA SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

Regard sur... La gestion du signal	p. 54
1 La surveillance des médicaments	p. 56
• L'identification et le traitement des signaux	p. 56
• La surveillance renforcée des médicaments	p. 68
• Les mesures de réduction du risque	p. 69
• La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients	p. 71
• Le contrôle de la publicité	p. 76
• Médicaments et grossesse	p. 78
• Le rôle de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives	p. 81
2 La surveillance des produits sanguins	p. 84
3 La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	p. 86
• La surveillance des incidents et risques d'incident	p. 88
• Une surveillance renforcée pour certaines catégories de dispositifs médicaux	p. 91
• Le contrôle du marché	p. 96
• Le contrôle de la publicité	p. 99
4 La surveillance des autres produits de santé	p. 100
• La surveillance des produits cosmétiques	p. 100
• La surveillance des produits de tatouage	p. 101
5 L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé	p. 102
• L'inspection des essais cliniques et non cliniques	p. 104
• L'inspection des médicaments et de leurs matières premières	p. 105
• L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques	p. 108
• L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	p. 112
• L'inspection des produits cosmétiques	p. 114
6 Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire	p. 115
• Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques	p. 116
• Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux	p. 118

REGARD SUR...

La gestion du signal



Interview de Mehdi BENKEBIL,
Directeur adjoint de la surveillance

Qu'entend-on par signal ?

Le signal est le fondement de toute vigilance des produits de santé. En matière de pharmacovigilance, il existe deux catégories d'effets indésirables avec les médicaments : les effets attendus et mentionnés dans la notice ou le résumé des caractéristiques du produit et les effets non connus. Ce sont ces derniers que nous qualifions de signal. En définitive, un signal s'apparente à toute information qui mentionne un risque nouveau ou inhabituel avec un produit de santé. Il peut être quantitatif (effet connu mais dont la survenue se produit en nombre) ou qualitatif (effet nouveau ou grave).

À l'ANSM, la détection du signal provient de plusieurs sources privilégiées :

- ♦ les cas marquants transmis par les Centres régionaux de pharmacovigilance. À l'origine, il s'agit de signalements remontés directement par les professionnels de santé, les patients eux-mêmes ou les associations de patients,
- ♦ les signalements d'usage non conforme des laboratoires pharmaceutiques,
- ♦ mais aussi la littérature scientifique et médicale.

Le signal peut également provenir des informations de nos collègues européens, des registres ou des bases de données médico-administratives comme celles de l'Assurance maladie par exemple.

Par quel circuit le signal passe-t-il ?

Toute suspicion d'effet indésirable avec un médicament peut être déclarée sur le portail des signalements [www.signalement.social-sante.gouv.fr] ou directement auprès des 31 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), qui sont placés dans les Centres hospitaliers universitaires (CHU). Le CRPV est chargé de recueillir, pour chaque signalement, toutes les informations nécessaires à son analyse aux plans clinique et pharmacologique. Une fois l'analyse terminée, il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance. Parmi tous les signalements déclarés, un petit nombre constitue, ce que nous appelons, des cas marquants ou signaux potentiels, qui nécessitent une évaluation plus approfondie par les équipes de l'ANSM en raison de leur gravité, de leur fréquence ou de leur caractère nouveau. À l'Agence, c'est le pôle Gestion du signal à la direction de la surveillance qui centralise ces cas marquants, les priorise en niveau de risque et les transmet aux directions médicales pour évaluation. Ils sont discutés collégialement dans le cadre de nos comités d'experts^[21].

[21] Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 30.

Comment travaillez-vous avec nos parties prenantes ?

En 2020, environ 45 000 signalements d'effets indésirables ont été déclarés avec des médicaments. Parmi eux, 13 % ont été notifiés par des patients. Ce pourcentage est en très nette augmentation ces dernières années puisqu'il a doublé en 4 ans. Et toujours parmi l'ensemble des signalements, environ 2 % sont des cas marquants. Une fois analysés par l'ANSM, ces cas marquants font l'objet de discussions dans le cadre de notre "formation restreinte signal" du comité scientifique de surveillance et pharmacovigilance (CSP) dans lequel siègent 2 professionnels de santé, 2 représentants des associations de patients et 14 membres CRPV (7 titulaires et 7 suppléants). Ensemble, les membres du comité confirment et évaluent le niveau de risque et peuvent être amenés à proposer des actions et des mesures spécifiques émises par l'ANSM. Ces mesures sont aussi discutées au niveau européen. Elles concernent le plus souvent une information vers les professionnels de santé et les

patients. Nous pouvons aussi décider de mettre en place une enquête de pharmacovigilance réalisée par un expert CRPV dont l'objectif peut être l'évaluation d'un risque d'effet indésirable ou la réalisation d'une surveillance particulière ou globale d'un médicament. Les résultats de l'enquête sont alors discutés dans le cadre de la "formation restreinte expertise" du CSP dont la composition est similaire à la première formation citée ci-dessus. Les deux formations restreintes se réunissent mensuellement et le CSP se réunit en session plénière deux fois par an. Nous organisons également une journée d'échange avec l'ensemble des 31 CRPV. Les ordres du jour et comptes rendus sont publiés sur notre site Internet. En résumé, ce processus de traitement du signal répond à toutes les exigences de notre stratégie : ouverture aux parties prenantes, collégialité, transparence et gestion du risque comme principes d'actions à toutes nos décisions.

Quel impact la crise a-t-elle eu sur le système de gestion du signal ?

Ce travail en réseau est essentiel car les CRPV constituent pour le médicament le pilier du système de vigilance et leur analyse initiale est indispensable pour permettre la remontée de signaux et la réalisation des expertises. Il a véritablement montré son efficacité pendant la crise. Le système a même été renforcé par la mise en place d'enquêtes de pharmacovigilance sur la surveillance des traitements utilisés pour les patients atteints de COVID-19 et des vaccins et la mise en place d'un comité ANSM/CRPV hebdomadaire de revue des signaux^[22]. Nous avons su nous montrer agiles, intensifier nos modes de collaboration et renforcer notre pilotage du réseau. Le modèle utilisé pour la pharmacovigilance avec les CRPV a d'ailleurs été exporté à l'addictovigilance avec les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) puisqu'un comité de suivi a également été mis en place. Notre objectif était de surveiller de façon globale les médicaments utilisés pour le traitement des patients présentant une infection par la COVID-19 (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticoïdes, remdésivir...) et de préserver la détection des signaux sur les autres médicaments. Nous avons également resserré notre collaboration en interne avec la mise en place d'outils d'anticipation et d'alerte, un pilotage au jour le jour des dossiers et des signaux de vigilance et la réalisation de bilans mensuels pour aider les directions médicales dans leurs travaux d'évaluation.

Nous en avons aussi profité pour accélérer un dispositif que nous cherchions à développer ces dernières années, celui de la détection statistique du signal qui met en évidence des fréquences anormales dans la remontée des signalements, comme une surreprésentation d'un effet indésirable avec un médicament. Pendant l'été 2020, nous avons également réfléchi à intégrer un module d'intelligence artificielle à la base de données de pharmacovigilance afin de prioriser et pré-coder les effets indésirables des cas et ainsi anticiper l'afflux des signalements avec les vaccins compte tenu du nombre de personnes à vacciner.

En fait, cette crise nous a véritablement enseigné deux choses. La première était qu'il fallait renforcer la procédure de gestion de crise pour des situations particulièrement critiques comme celle de la COVID-19. Ce que nous avons expérimenté durant les premiers mois de l'année 2020 s'est transformé en une procédure solide qui nous a permis d'anticiper la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19 avec une transparence totale de nos travaux. Cette surveillance a été déployée le 24 décembre 2020 et a fait l'objet d'un premier point de situation le 31 décembre. La seconde est tout le bénéfice qu'il y a à dialoguer avec nos parties prenantes et l'importance de faire de la pédagogie pour être mieux compris de nos publics.

[22] Lire aussi "Dossier spécial : L'ANSM face à la COVID-19 - Assurer une surveillance renforcée des effets indésirables liés aux produits de santé utilisés chez les patients atteints de la COVID-19", page 186

1 La surveillance des médicaments

Afin que les patients puissent bénéficier de médicaments de qualité, sûrs et efficaces, l'ANSM exerce une surveillance continue de ces produits depuis leur développement et tout au long de leur cycle de vie.

L'ANSM réceptionne ou détecte des signaux potentiels issus de sources variées (signalements de pharmacovigilance, d'erreurs médicamenteuses, de mésusage, articles de la littérature scientifique, etc.). Elle catégorise chaque signal selon son niveau de risque et l'analyse en croisant les données à sa disposition pour le confirmer ou l'infirmer. Des échanges avec les réseaux de vigilance, les représentants des patients et des professionnels de santé, sont réalisés tout au long du processus d'évaluation des signaux.

En complément, l'ANSM établit un programme de surveillance renforcée sur certains médicaments basé sur une analyse des risques de certaines situations ou produits *a priori*, sans qu'il existe nécessairement un signal identifié.

Cette surveillance continue permet à l'ANSM de prendre, si nécessaire, de nouvelles mesures ou des mesures complémentaires à celles déjà existantes.

Par ailleurs, l'ANSM assure la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments "essentiels" ainsi que le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques.

Enfin, l'ANSM réalise le contrôle *a priori* de la publicité en faveur des médicaments.

Pour en savoir plus



L'identification et le traitement des signaux

La pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce sur tous les médicaments utilisés par les patients en France et s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

La pharmacovigilance repose sur un échelon régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance (au nombre de 31), un échelon national avec l'ANSM et un échelon européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et les États membres.

Pour en savoir plus



LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

La déclaration et le traitement des signalements d'effet indésirables.

Les professionnels de santé et les usagers du système de santé déclarent les effets indésirables qu'ils pensent être en lien avec la prise d'un médicament. Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes ont l'obligation de les signaler.

La déclaration est alors enregistrée, après avoir été évaluée, par un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dans une base de données nationale de pharmacovigilance, appelée BNPV. Cette base de données est accessible à l'ensemble des CRPV et à l'ANSM.

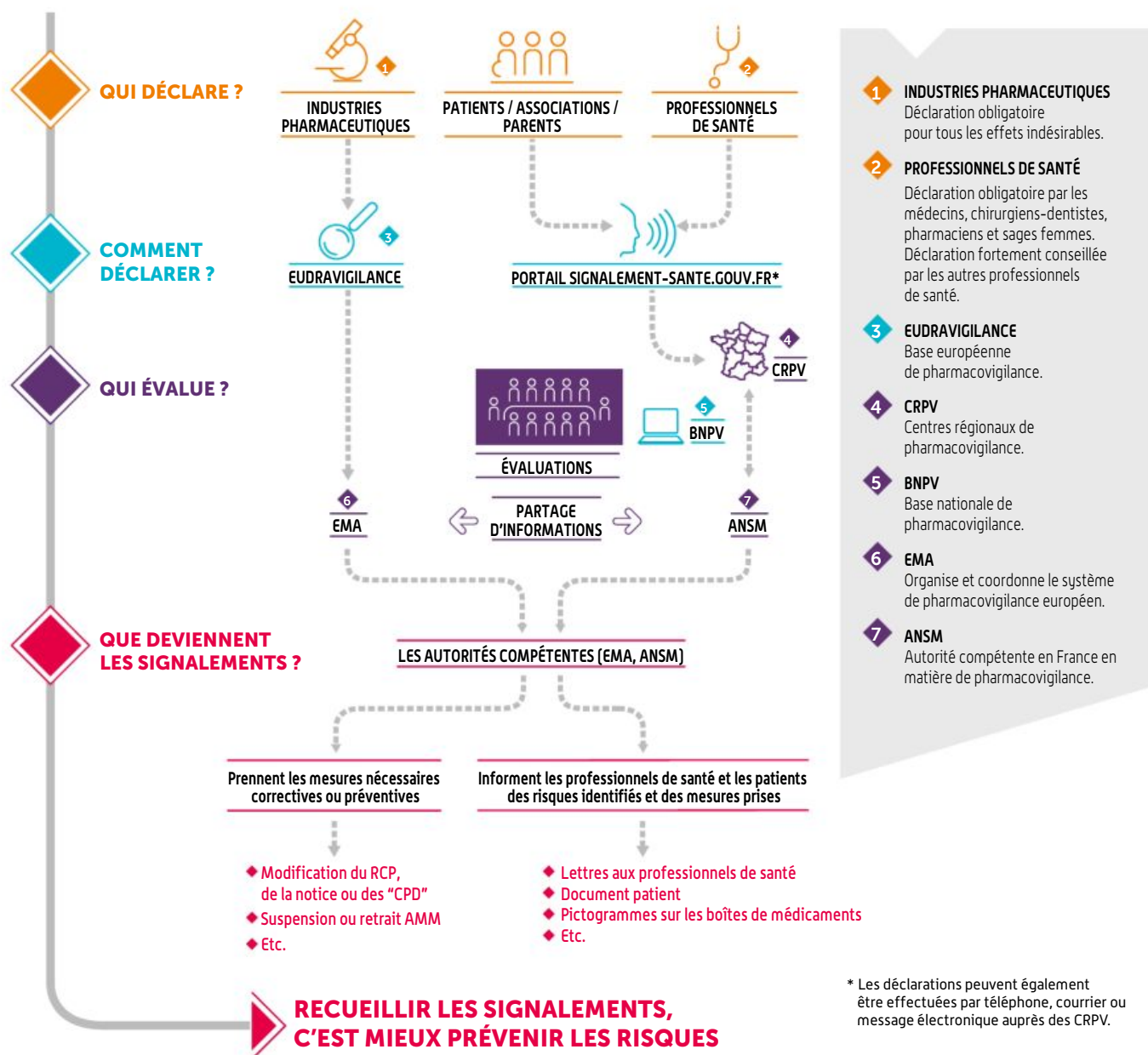
La déclaration fait l'objet d'une analyse clinique, sémiologique et médicale par le CRPV : le CRPV investigate le cas

déclaré et échange si nécessaire avec le professionnel de santé et/ou le patient qui a fait la déclaration. Il détermine par la suite l'imputabilité du médicament dans le(s) effet(s) indésirable(s) remonté(s), notamment au regard des données déjà connues, du contexte d'utilisation et du profil du patient concerné.

Les CRPV portent à la connaissance de l'ANSM les déclarations qui constituent des signaux potentiels, appelés "cas marquants", et réalisent des travaux d'expertise. Ces expertises permettent de confirmer ou d'infirmer et de caractériser le cas échéant un signal ou un risque.

En parallèle, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de transmettre directement les déclarations d'effets indésirables médicamenteux qu'ils recueillent à la base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance).

La déclaration et le suivi des effets indésirables d'un médicament



Le rôle de l'ANSM

L'ANSM veille, recueille et centralise toutes les informations relatives aux risques et utilisations susceptibles d'influer sur le rapport bénéfice-risque des médicaments. Elle les analyse en vue d'identifier tout nouveau risque ou évolution d'un risque connu. Elle échange toute information utile et coopère avec l'EMA et les autres États membres.

Elle transmet à la base européenne EudraVigilance les déclarations d'effets indésirables enregistrées par les CRPV dans la BNPV et surveille les informations enregistrées dans ces 2 bases.

L'ANSM peut également mettre en œuvre des enquêtes nationales de pharmacovigilance, en vue de mieux caractériser un risque potentiel ou connu, ou des études de pharmaco-épidémiologie afin de disposer d'une vision globale du profil d'utilisation des produits de santé en vie réelle, confirmer un signal ou quantifier un risque^[23].

Le cas échéant, l'ANSM met en place les mesures nécessaires destinées à prévenir ou réduire les risques afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments^[24], en concertation avec ses partenaires externes.

[23] Pour en savoir plus, consultez le site Internet d'EPI-PHARE, GIS (groupement d'intérêt scientifique) créé fin 2018 par l'ANSM et la CNAM. EPI-PHARE réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS), pour éclairer les pouvoirs publics dans leur prise de décision (<https://www.epi-phare.fr/>).

[24] Voir "Les mesures de réduction du risque", page 69.

FAITS MARQUANTS

Les enquêtes nationales de pharmacovigilance

Une enquête nationale de pharmacovigilance consiste à évaluer ou réévaluer de façon rétrospective et/ou prospective, le risque d'effet indésirable d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse afin de confirmer un signal potentiel, caractériser un signal avéré et surveiller le profil de sécurité d'un médicament. L'enquête est menée par un expert d'un CRPV sur demande de l'ANSM. La conduite de l'enquête doit répondre aux objectifs fixés dans les délais impartis.

Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques

Malgré les nombreuses mesures mises en place pour améliorer le bon usage des médicaments composés d'isotrétinoïne, le nombre de grossesses, chez des femmes traitées exposant les enfants à naître à des risques de malformations graves, reste constant. Des troubles psychiatriques continuent également d'être rapportés avec ces médicaments. Aussi, dans l'attente de l'organisation début 2021 d'un Comité scientifique temporaire réunissant des représentants des professionnels de santé et des patients pour

échanger sur des actions complémentaires à mettre en œuvre afin de poursuivre et de renforcer la réduction des risques liés à la prise de ces médicaments, un point d'information a été publié afin de rappeler aux professionnels de santé concernés (dermatologues, médecins généralistes et pharmaciens d'officine) ainsi qu'aux patients, et en particulier aux jeunes filles et femmes en âge d'avoir des enfants, de respecter les règles d'utilisation de ces médicaments qui ne peuvent être prescrits qu'en dernière intention.

Autres faits marquants

- ♦ **Mise en place d'une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints de la COVID-19⁽²⁵⁾.**
- ♦ **Publication des dernières données issues de l'enquête de pharmacovigilance sur les médicaments à base de lévothyroxine.** L'analyse, réalisée par le CRPV de Lyon, a porté sur les cas graves notifiés en France entre avril 2018 et août 2019. Elle conclut à une diminution importante de la notification des cas graves pour le Levothyrox (-90%) et pour les autres médicaments à base de lévothyroxine (-67%). L'analyse ne met pas en évidence de signal particulier de pharmacovigilance.
- ♦ **Rappel des précautions à prendre avec les produits de contraste (risques de réactions d'hypersensibilité immédiate).** L'ANSM est régulièrement informée de la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) avec les produits de contraste à visée diagnostique. Ces réactions d'HSI, bien que rares, peuvent engager le pronostic vital et parfois être d'issue fatale. Afin de réduire le risque de réaction d'HSI, l'ANSM a rappelé aux professionnels de santé qui réalisent des examens d'imagerie avec produits de contraste les précautions à

observer et les conduites à tenir. Les patients doivent être informés de ces risques, particulièrement les patients asthmatiques et les patients allergiques.

- ♦ **Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique et inhalée : risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques.** Une étude épidémiologique publiée en 2019 a rapporté une augmentation du risque de régurgitation mitrale et aortique d'environ 2 fois chez les patients prenant des fluoroquinolones par voie systémique par rapport aux patients prenant d'autres antibiotiques (amoxicilline ou azithromycine). De plus, plusieurs cas médicalement confirmés de régurgitation/insuffisance d'une valve cardiaque ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones, avec un lien de causalité probable ou possible. Par conséquent, une lettre d'information a été envoyée aux professionnels de santé concernés afin d'avertir que chez les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques.

(25) Lire aussi "Dossier spécial : L'ANSM face à la COVID-19 - Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus", page 186.

Données 2020

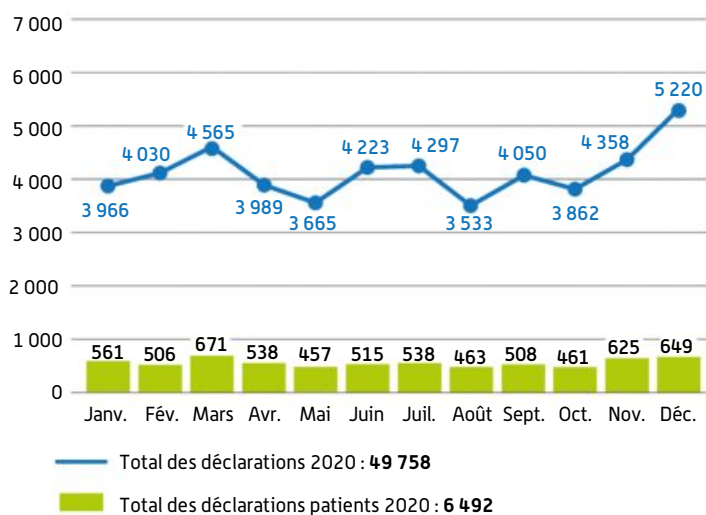
ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES DÉCLARÉS AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV*	55 761	82 077 ⁽²⁶⁾	71 130	59 177	49 758
• dont cas d'effets indésirables graves	35 622	42 715	34 387	34 237	27 920
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	3 061	31 798	20 192	7 802	6 492
Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des laboratoires pharmaceutiques**	-	-	59 371	51 807	40 258
• dont cas d'effets indésirables graves	17 109	23 433	18 436	17 192	13 486

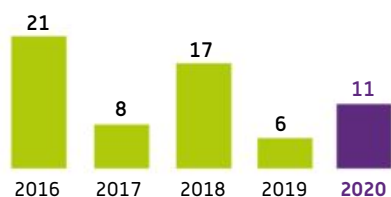
* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis

** Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux

DÉCLARATIONS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE



NOMBRE DE NOUVELLES ENQUÊTES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE



PROFIL DES DÉCLARANTS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES ENREGISTRÉS DANS LA BNPV



76 enquêtes
nationales
de pharmacovigilance
en cours en 2020



(26) En 2017 et 2018, la forte hausse constatée du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables est essentiellement due aux nombreuses déclarations rapportées avec la nouvelle formule du Levothyrox.

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE EUROPÉENNE

Le système national de pharmacovigilance s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance. Ainsi, la France travaille en étroite collaboration avec l'EMA et les autres États membres pour assurer la surveillance et la sécurité des médicaments en France et dans le reste de l'Union européenne. L'ANSM participe activement aux groupes de travail européens compétents en matière de pharmacovigilance, en particulier au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)^[27].

Au quotidien, l'ANSM s'implique dans les procédures d'évaluation commune européenne permettant de suivre et de répondre aux évolutions du rapport bénéfice-risque des médicaments : arbitrages, signaux, PSUSA, PGR, études de sécurité post-AMM, etc. Cette participation se fait notamment en produisant des rapports (lorsque la France

est rapporteur) ou en commentant les rapports des autres pays. L'ANSM participe également activement à l'évolution des bonnes pratiques de pharmacovigilance touchant de nombreux aspects de la sécurité des médicaments.

Par ailleurs, le système national de pharmacovigilance alimente quotidiennement la base de données de l'Agence européenne des médicaments (EMA), appelée EudraVigilance. Cette base de données est le point de collecte unique en Europe de tous les effets indésirables graves et, depuis novembre 2017, des effets indésirables non graves survenus en Europe, provenant des autorités compétentes nationales ou des laboratoires pharmaceutiques. La France y contribue de façon importante par le biais des données collectées par les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, que l'ANSM transmet quotidiennement à EudraVigilance, et par les laboratoires pharmaceutiques et transmises directement à EudraVigilance.

FAITS MARQUANTS

Nouvelle réévaluation du rapport bénéfice-risque d'Esmya

Esmya est un médicament contenant de l'ulipristal (5 mg) indiqué dans le traitement préopératoire ou intermittent des symptômes liés aux fibromes utérins. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée par la Commission européenne en 2012 dans le cadre d'une procédure européenne centralisée. La spécialité est commercialisée en France depuis 2013.

En novembre 2017, à la suite d'un signal européen déclenché par la France suite à un cas marquant, en raison de la survenue d'un cas d'insuffisance hépatique avec transplantation, une réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque de la spécialité Esmya (article 20) a été déclenchée par la Commission européenne (CE). À titre conservatoire, la commercialisation d'Esmya a été suspendue de février à août 2018, le temps de la finalisation de la réévaluation. Le médicament a été remis sur le marché en Europe mais avec des indications restreintes et un suivi de la fonction hépatique régulier.

En France, afin de surveiller d'éventuels autres effets hépatiques graves, une enquête de pharmacovigilance avait été ouverte en décembre 2017 à la demande de l'ANSM et confiée au CRPV de Lyon. Les résultats ne mettaient pas en évidence d'éléments nouveaux par rapport à l'évaluation en cours au niveau européen. En parallèle, l'ANSM a conduit en février 2019 une inspection du laboratoire Gédéon Richter et de son prestataire de pharmacovigilance devant des incohérences et difficultés à obtenir des données précises sur les cas.

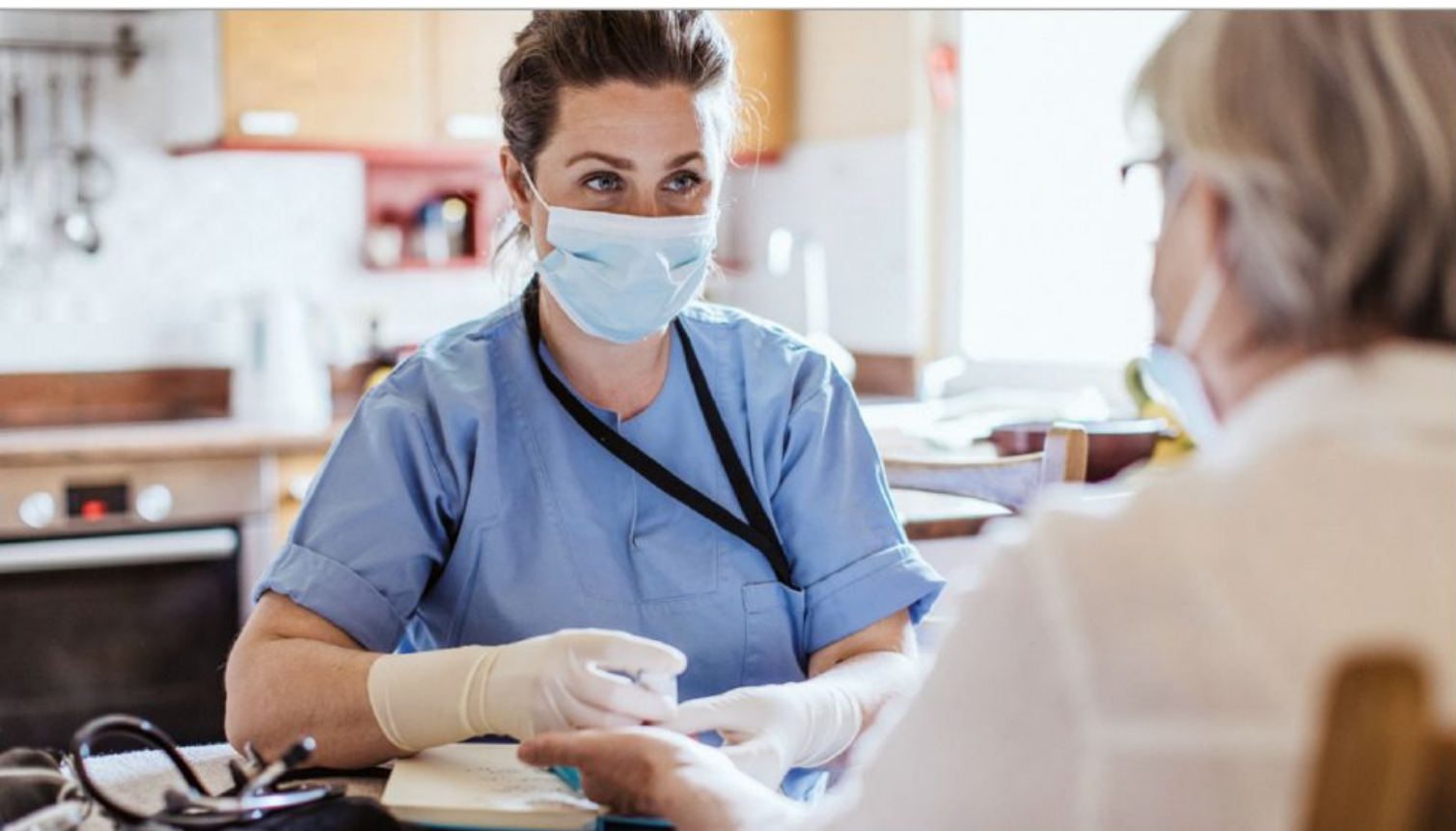
En décembre 2019, le laboratoire Gedeon Richter a reçu une nouvelle déclaration d'hépatite grave (avec transplantation) survenue en Europe et ce, malgré la réalisation des bilans hépatiques réguliers et l'arrêt du traitement dès le début des signes d'altération de la fonction hépatique. Compte tenu de ce nouveau cas, la Commission européenne a demandé une nouvelle réévaluation du rapport bénéfice-risque d'Esmya au PRAC de mars 2020.

En France, l'ANSM avait pris des mesures nationales, dès le mois de janvier 2018, pour préconiser une surveillance de la fonction hépatique chez les patientes. Une fiche d'information à destination des patientes pour les informer du risque et les alerter sur les principaux symptômes qui doivent les amener à consulter a notamment été élaborée par l'ANSM.

Ces mesures de suivi et d'information des patientes ont par la suite été appliquées en Europe dès le mois de mars 2018.

Lors de la 1^{ère} procédure européenne de réévaluation du bénéfice-risque d'Esmya, qui s'est conclue par une décision de maintenir cette spécialité sur le marché, l'ANSM a exprimé sa réserve et avait estimé que le bénéfice-risque d'Esmya était négatif. Dans un point d'information destiné aux professionnels de santé en date du 1^{er} août 2018, l'ANSM a rappelé les conclusions de la réévaluation européenne et a renforcé le message de précaution d'utilisation en recommandant qu'Esmya ne soit prescrit qu'après avoir évalué le rapport bénéfice-risque individuel du traitement chez la patiente et après discussion avec elle de l'ensemble des alternatives thérapeutiques existantes (c'est-à-dire en

[27] Lire aussi "Les échanges européens et internationaux", page 47.



traitement de dernière ligne). Les préconisations de l'ANSM communiquées étaient donc plus restrictives que celles recommandées à l'issue de la réévaluation européenne de 2018. L'ANSM a informé la HAS de ces modifications de l'AMM liées à un problème de sécurité. La HAS a statué en février 2019 sur un avis défavorable de maintien du remboursement de cette spécialité. Le déremboursement est devenu effectif depuis août 2020.

En mars 2020, compte tenu du nouveau cas d'hépatite et du démarrage de la 2^e procédure de réévaluation du bénéfice-risque d'Esmya, l'ANSM prévenait de la suspension temporaire de son AMM dans un nouveau point d'information.

Bien que le PRAC ait recommandé le retrait de l'AMM d'Esmya en septembre 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a suivi l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui s'est prononcé, en novembre 2020, en faveur du maintien de l'AMM sous réserve d'une nouvelle restriction des indications d'Esmya.

L'ANSM a alors exprimé son désaccord avec cet avis en raison de données limitées sur le bénéfice d'Esmya sur le long terme dans cette indication et du risque d'atteinte hépatique, certes rare, mais grave et non maîtrisable.

La Commission européenne a suivi l'avis de l'EMA en janvier 2021 et a ainsi validé le maintien sur le marché d'Esmya avec une indication restreinte chez les femmes adultes qui n'ont pas atteint la ménopause et chez qui l'embolisation des fibromes utérins et / ou les options de traitement chirurgical ne conviennent pas ou ont échoué.

En janvier 2021, le laboratoire Gedeon Richter a informé l'ANSM de son intention de cesser la commercialisation d'Esmya en France. Les autres laboratoires titulaires de spécialités génériques à base d'ulipristal acétate 5 mg, qui n'étaient pas encore commercialisées en France, ont également informé l'Agence de leur intention de ne pas commercialiser ces médicaments en France. Ainsi, plus aucun médicament à base d'ulipristal n'est commercialisé sur le territoire français dans la prise en charge des fibromes utérins.

Acétate de cyprotérone : finalisation de l'évaluation sur le risque de méningiomes

Au regard du risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone et à la suite des mesures mises en place en France, l'ANSM a déclenché en juillet 2019 une réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone. Lors de sa réunion de février 2020, le PRAC a recommandé de restreindre les conditions d'utilisation de l'acétate de cyprotérone.

Au regard des recommandations du PRAC :

- ♦ L'indication de l'acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur et ses génériques) a été restreinte aux hirsutismes sévères après échec des alternatives. L'indication de l'acétate de cyprotérone 50 mg et 100 mg dans le cancer de la prostate est restée inchangée.
- ♦ Par précaution, les médicaments à base d'acétate de cyprotérone à dosages faibles, éthinylestradiol/acétate de cyprotérone (Diane 35 et ses génériques) et estradiol/acétate de cyprotérone (Climene), ont été contre-indiqués en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.





- ◆ Les principaux résultats de l'étude d'EPI-PHARE^[28], qui détaillent le risque de méningiome en fonction de la dose et de la durée d'utilisation, ont été mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit de tous les produits contenant de l'acétate de cyprotérone.
- ◆ Les conditions de prescription et les recommandations sur le suivi des utilisateurs d'acétate de cyprotérone (50 et 100 mg) émises par l'ANSM en 2018 et 2019 sont restées inchangées. Une attestation d'information doit obligatoirement être signée chaque année par le patient et son médecin prescripteur et être remise au pharmacien pour toute délivrance de ces médicaments.

Le lancement de cette réévaluation européenne du bénéfice-risque avait fait suite à la publication de l'étude pharmaco-épidémiologique réalisée par le GIS EPI-PHARE en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière. Cette étude a permis de préciser en vie réelle la relation entre la prise de l'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiome.

Médicaments à base de 5-fluorouracile (voie parentérale), capécitabine, tégafur et flucytosine : finalisation de la procédure d'arbitrage de sécurité sur le déficit en DPD

Le fluorouracile (administré par voie injectable), la capécitabine et le tégafur sont des médicaments anticancéreux, tandis que le fluorouracile topique (appliqué sur la peau) est utilisé pour diverses affections cutanées et la flucytosine est un médicament utilisé pour des infections fongiques graves. Des toxicités sévères, parfois d'évolution fatale, ont été rapportées en lien avec une surexposition au médicament dont le métabolisme et la dégradation dans l'organisme dépendent d'une enzyme appelée : dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). En effet, certains patients présentent un déficit enzymatique en DPD qui peut être partiel ou total (le pourcentage est estimé respectivement entre 3 et 10 % et 0,1 et 0,5 % au sein de la population caucasienne).

Constatant l'absence de consensus sur les modalités de dépistage, l'ANSM avait partagé avec les autres autorités européennes les recommandations nationales établies dans le cadre des travaux initiés conjointement avec la

Haute autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa) et portant sur les modalités de recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) dans le cadre de chimiothérapies comportant des fluoropyrimidines.

Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé une contre-indication chez les patients présentant un déficit complet en DPD connu et une dose initiale ajustée chez les patients présentant un déficit partiel. Des tests de déficience en DPD sont également recommandés avant le début du traitement. Le PRAC a considéré le génotypage et le phénotypage (et dosage de l'uracilémie) comme étant les méthodes de dépistage les plus appropriées au vu des connaissances actuelles. Les RCP des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafur devront donc contenir des informations sur ces deux méthodes de dépistage en tenant compte des recommandations cliniques applicables.

Autres faits marquants

- ◆ **Picato (mébutate d'ingénol) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché en raison d'un risque potentiel de cancer de la peau**

La Commission européenne a décidé, sur recommandation de l'EMA, de suspendre, par mesure de précaution, l'autorisation de mise sur le marché européenne du médicament Picato gel. Cette décision fait suite à la réévaluation du rapport bénéfice-risque de ce médicament, engagée au mois de septembre 2019 au regard de nouvelles données disponibles sur le risque potentiel de cancer cutané dans la zone traitée par ce médicament. La France était co-rapporteur pour cette procédure.

- ◆ **Traitement hormonal substitutif : conclusion de l'évaluation des nouvelles données sur le risque connu de cancer du sein (procédure de signal)**

Lors de sa réunion de mai 2020, le PRAC a recommandé de mettre à jour les informations produit (Résumé des caractéristiques produit et notice patient) des médicaments utilisés comme traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause. Les mises à jour ont été basées sur une large méta analyse publiée dans le *Lancet* en août 2019, qui a confirmé le risque augmenté, déjà connu, de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS. Le risque est plus élevé pour les combinaisons œstro-progestatives que pour les œstrogènes seuls.

[28] Voir www.epi-phare.fr

♦ **Leuproréline injectable (Eligard, Enantone LP, Leptoprol) : injections à réaliser exclusivement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des étapes de reconstitution/administration**

Ces médicaments ont fait l'objet d'une évaluation européenne suite à des signalements d'erreurs de manipulation notamment remontés par la France. Ce risque d'erreur médicamenteuse est augmenté lorsque la reconstitution/administration implique de nombreuses étapes qui exposent à un risque d'inefficacité du traitement. Ces médicaments doivent être préparés et administrés uniquement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des instructions de reconstitution/administration. Les patients ne doivent ni préparer, ni s'administrer ces médicaments eux-mêmes.

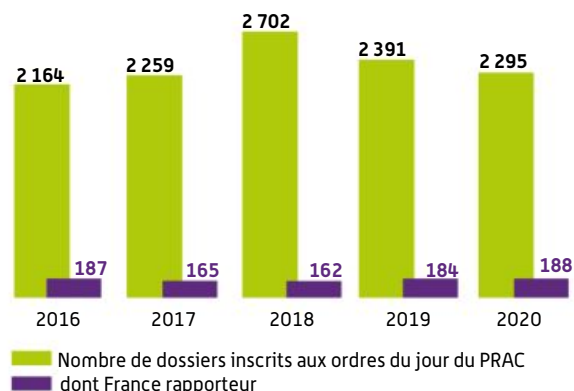
Pour réduire le risque d'erreurs de manipulation, l'EMA a également demandé au laboratoire commercialisant Eligard de modifier le dispositif de reconstitution/administration afin de réduire le nombre élevé d'étapes.

♦ **Suspension de l'autorisation du médicament Ifosfamide EG**

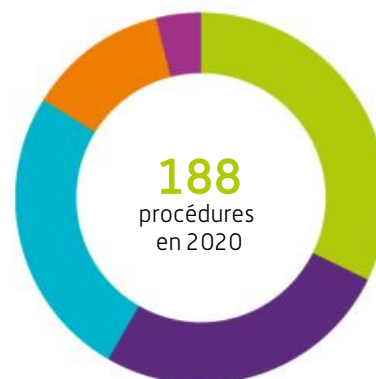
L'ANSM a suspendu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ifosfamide en solution (Ifosfamide EG) dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque qui a débuté en mars 2020. Cette réévaluation a été demandée par l'ANSM en raison du risque d'encéphalopathie potentiellement plus important sous ifosfamide en solution (Ifosfamide EG) que sous ifosfamide en poudre (Holoxan), observé dans une enquête de pharmacovigilance. Le laboratoire EG LABO avait alors arrêté la distribution en France de la spécialité Ifosfamide EG. Ce dernier ayant exprimé son intention de distribuer à nouveau son médicament aux pharmacies, avant la fin de l'évaluation européenne, l'ANSM a décidé de suspendre l'AMM en raison du sur-risque potentiel pour les patients. La spécialité Holoxan doit être utilisée à la place d'Ifosfamide EG.

Données 2020

NOMBRE DE DOSSIERS INSCRITS AUX ORDRES DU JOUR DU PRAC



RÉPARTITION PAR TYPE DE PROCÉDURE (FRANCE RAPPORTEUR)



- 61 Rapport Périodique de Sécurité (PSUR)
- 49 Plan de Gestion des Risques (PGR)
- 48 Étude de Sécurité Post-Autorisation (PASS)
- 23 Renouvellement d'AMM
- 7 Signaux
- 0 Arbitrage

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

Au niveau international, l'Organisation mondiale de la Santé a mis en place en 1968 une base de données internationale de pharmacovigilance : VigiBase. C'est la banque de données la plus importante et complète dans le monde. Elle est maintenue par le centre de surveillance d'Uppsala (UMC) sous mandat de l'OMS. Plus de 150 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance.

La France participe au programme depuis 1986, elle est le 6^{ème} pays contributeur, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

Données 2020

ICSR⁽²⁹⁾ CUMULÉES PAR PAYS CONTRIBUTEURS DANS VIGIBASE

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR cumulées au 31/12/2019
États-Unis	11 018 305
Corée	1 938 218
Chine	1 702 053
Royaume-Uni et Irlande du Nord	1 126 008
Allemagne	976 756
France	943 675
Canada	710 415
Italie	605 417
Inde	472 739
Japon	468 070
Autres	4 425 751
Total	24 387 407

La gestion des erreurs médicamenteuses

Depuis 2005, l'ANSM organise avec le réseau des CRPV le recueil et le traitement des signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs en lien direct avec un médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), de sa dénomination ou de toute autre information qui lui est relative (notice, RCP, document accompagnant). Les erreurs liées à son utilisation ou aux pratiques des professionnels de santé n'entrent pas dans le champ de compétence de l'ANSM.

Cette activité porte sur les erreurs médicamenteuses qui ont donné lieu à des effets indésirables (en coordination avec la pharmacovigilance), mais aussi sur les erreurs sans effets indésirables. Il peut s'agir d'une erreur potentielle (c'est-à-dire une erreur interceptée juste avant l'administration du médicament au patient), d'une erreur avérée (qui a eu lieu) ou d'un risque suspecté d'erreur médicamenteuse.

Les CRPV réceptionnent et traitent tous les signalements d'erreurs qui leur sont déclarés par les patients et les professionnels de santé. Ils portent ensuite à la connaissance de l'ANSM les signalements qui constituent des signaux potentiels, sous la forme d'erreurs médicamenteuses marquantes.

L'Agence effectue une analyse de risque de ces signaux, les évalue et les analyse. Le cas échéant, elle peut mettre en place des mesures afin d'éviter que l'erreur ne se reproduise :

- ♦ une action immédiate, nationale ou européenne, sur le produit : demande de modification de l'AMM, modification de la notice, des conditionnements primaires ou extérieurs (boîte du médicament), communication auprès des professionnels de santé et/ou du public...
- ♦ un traitement dans le cadre d'une réflexion plus globale sur les médicaments (par exemple : amélioration et harmonisation des étiquetages des solutions injectables de petits volumes, recommandations et campagne d'information concernant les dispositifs d'administration des solutions buvables...).

Pour en savoir plus



(29) ICSR : individual case safety report (déclaration de cas d'effets indésirables).

FAITS MARQUANTS

Nouvelles présentations de spécialités à base de trioxyde d'arsenic : attention au risque d'erreur médicamenteuse

Du fait de la coexistence de plusieurs présentations et de plusieurs concentrations du trioxyde d'arsenic (Trisenox) utilisé dans le traitement de certaines leucémies, l'ANSM a attiré l'attention des professionnels de santé sur le risque d'erreur médicamenteuse. La nouvelle présentation de Trisenox en flacon est deux fois plus concentrée (2 mg/mL

contre 1 mg/mL) que les ampoules en verre qui vont progressivement disparaître. Par ailleurs, plusieurs spécialités génériques qui arrivent sur le marché, sous forme d'ampoules ou de flacons, conservent des concentrations de 1 mg/mL.

Lynparza dans les cancers gynécologiques : un document pour guider les patientes lors du passage des gélules aux comprimés

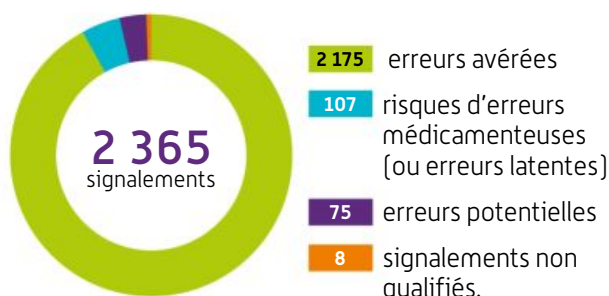
Progressivement, le médicament Lynparza sera disponible uniquement sous forme de comprimés alors qu'il existe actuellement à la fois sous forme de gélules et sous forme de comprimés.

Cet arrêt de commercialisation des gélules au profit des seuls comprimés a pour objectif de limiter le risque de confusion entre les deux formes et de réduire les contraintes

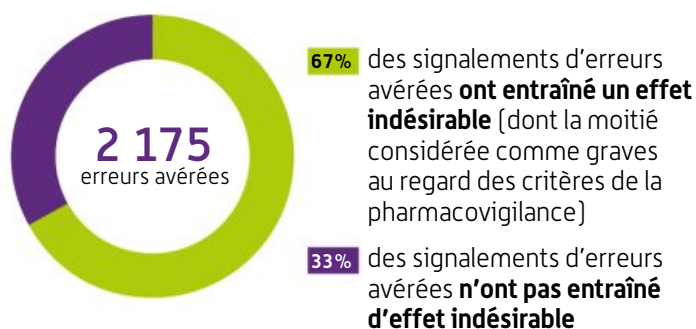
liées aux conditions d'utilisation et de conservation des gélules. Les comprimés permettent par ailleurs de réduire le nombre de prises quotidiennes de ce médicament et simplifient donc le quotidien des femmes concernées. L'ANSM a élaboré un document explicatif à l'intention des patientes afin de les accompagner dans ce changement.

Données 2020

SIGNALEMENTS RAPPORTÉS À L'ANSM



PROPORTION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUITE AUX SIGNALEMENTS D'ERREURS AVÉRÉES



ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES

er rs vérées



La surveillance de l'usage non conforme des médicaments

La surveillance de l'usage des médicaments a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle et de détecter, quantifier et évaluer les conséquences potentielles de tout usage non conforme (mésusage) aux termes de l'AMM ou d'une RTU afin notamment de prévenir toute pratique qui pourrait exposer l'utilisateur à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés.

Les signaux d'usages médicamenteux non conformes émanent de sources multiples :

- ◆ le réseau des CRPV qui recueille des informations sur les pratiques de terrain auprès des professionnels de santé et des patients,
- ◆ les associations de patients ou d'utilisateurs du système de santé, ainsi que les organisations représentatives de professionnels de santé (sociétés savantes, ordres...), sources d'informations privilégiées sur les pratiques en vie réelle,
- ◆ les échanges que l'ANSM entretient avec ses partenaires institutionnels et notamment avec l'Assurance maladie,
- ◆ les activités de surveillance et d'évaluation de l'ANSM,
- ◆ les industriels, qui doivent surveiller et collecter des informations sur l'usage des médicaments dont ils sont responsables, notamment au travers des activités de pharmacovigilance et d'information médicale, et en informer l'ANSM.

Pour les industriels, la législation stipule que l'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière et doit prendre toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de

santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité. Elle doit également en aviser sans délai l'ANSM.

Les signalements d'usage non conforme avec effet indésirable sont enregistrés, après évaluation, dans la BNPV par les CRPV. L'Agence effectue une analyse approfondie des signalements et évalue le bénéfice et le risque de la pratique hors AMM et son impact en termes de santé publique, afin de mettre en place les mesures adaptées pour prévenir ou réduire cet usage.

En 2020, l'ANSM a défini et commencé à déployer **sa politique publique de prévention du mésusage du médicament** afin de :

- ◆ créer un environnement de coopération et d'échanges entre les différents acteurs institutionnels pour permettre, à terme, une meilleure efficacité des actions auprès des différents acteurs de la chaîne de prescription et la mise en commun de moyens pour des campagnes de communication et d'information,
- ◆ partager et faire connaître la politique au niveau institutionnel,
- ◆ créer, au travers de concertations, une prise de conscience collective sur les risques et les enjeux du mésusage,
- ◆ développer, en collaboration avec les partenaires institutionnels, des outils pédagogiques et d'information pour promouvoir la culture du bon usage des médicaments,
- ◆ élaborer et pérenniser un processus d'anticipation et de maîtrise des risques.

FAIT MARQUANT

Mise en garde sur l'utilisation potentiellement dangereuse de médicaments chez des enfants atteints d'autisme

L'ANSM a été alertée sur la prescription par certains médecins de médicaments en dehors de leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) pour traiter des enfants atteints d'autisme. Il s'agit, en particulier, de prescriptions de médicaments anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires et antiviraux) sur des périodes longues de plusieurs mois mais également de médicaments destinés au traitement des intoxications aux métaux lourds (chélateurs).

En l'absence de données cliniques, ces médicaments, utilisés en dehors de leur AMM, ne sont pas recommandés dans la prise en charge des troubles du spectre de l'autisme par la HAS. De plus, les anti-infectieux présentent des risques de

survenue d'effets indésirables en particulier lors d'une exposition au long cours. Ils peuvent se caractériser, outre les effets digestifs, par des troubles cardiovasculaires, cutanés, ainsi que par d'autres troubles spécifiques à chaque antibiotique utilisé. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques sur une durée longue va contribuer à l'émergence d'une antibiorésistance qui diminuera l'efficacité du traitement en cas d'infection avérée.

Suite à cette alerte, après investigations, l'ANSM a informé le conseil de l'Ordre des médecins, le conseil de l'Ordre des pharmaciens, la CNAM et a saisi le procureur de la République de ces faits.

Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°9



85% des crédits d'intervention affectés à la pharmacoépidémiologie consommés (socle 80% - cible 100%)

Indicateur n°10



60% du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs réalisé (cible 50%)

CO ID-19

C VID 1

C VID 1

CO I - 9

Données 2020



36 SITUATIONS D'USAGE NON CONFORME AUX TERMES DE L'AUTORISATION EXPOSANT À UN RISQUE AVÉRÉ OU POTENTIEL ONT ÉTÉ IDENTIFIÉES.

75% des situations étaient en cours d'évaluation au **31 décembre 2020**

25% des situations ont fait l'objet de mesures de réduction des risques ou d'actions au cours de l'année

La surveillance renforcée des médicaments

En complément de l'approche basée sur l'évaluation des signaux, l'ANSM réalise une surveillance proactive de certains médicaments. Afin de prévenir et anticiper au mieux les risques, elle établit un programme de surveillance renforcée qui identifie et permet de surveiller les situations potentiellement dangereuses et de s'assurer que des mesures de réduction du risque préventives soient mises en place. Ce programme est basé sur une analyse de risque combinant l'exposition et la gravité de certaines situations, le type de population concernée et les caractéristiques de certaines classes ou produits sans qu'il existe nécessairement un signal identifié.

L'ANSM dispose de plusieurs outils de surveillance : enquêtes de pharmacovigilance^[30], études de pharmaco-épidémiologie^[31], suivi des ventes et remboursements de médicament, suivi des cas de la BNPV ou des résultats de la détection statistique du signal, mise en place de registres ou exploitation des registres existants... Un registre a pour objectif de recueillir d'une manière continue et exhaustive les données relatives à un ou plusieurs événements de santé (par exemple une pathologie) dans une population définie par une équipe ayant les compétences appropriées.

Pour en savoir plus



FAIT
MARQUANT

La détection statistique des signaux

La détection de signal s'appuie essentiellement sur les signalements déclarés en pharmacovigilance. Si l'analyse qualitative est indispensable, une approche statistique peut participer à la détection de signal. Elle consiste à identifier des couples médicament/effet anormalement fréquents.

Cette détection a été mise en place par l'ANSM sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) en collaboration avec l'INSERM^[32]. Cette approche est ensuite consolidée avec le croisement des autres données disponibles pour confirmer le risque identifié et éviter tout biais.

Sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans en 2018 (bilan au 30 juin 2019)

Depuis l'entrée en vigueur de la loi sur l'extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1^{er} janvier 2018, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée sur les vaccins sur les onze valences vaccinales obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans. Elle s'est traduite par la mise à disposition des professionnels de santé et du grand public des données de sécurité sur les vaccins concernés. L'ANSM publie ainsi chaque année un rapport portant sur l'analyse des cas notifiés d'effets/d'événements indésirables (Ei/Evi) survenus chez des enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans.

Le deuxième rapport a été publié en 2020. Les données de pharmacovigilance disponibles à ce jour concernant les vaccins obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans confirment leur sécurité d'emploi. Comme pour les enfants vaccinés entre 2012 et 2017, avant la mise en œuvre de l'extension de l'obligation vaccinale, aucun signal particulier de sécurité n'a été observé à ce jour pour les enfants vaccinés en 2018. Néanmoins, afin de disposer d'un recul nécessaire, le suivi sera poursuivi au cours des années à venir.

[30] Lire aussi "Les enquêtes de pharmacovigilance" page 58.

[31] Pour en savoir plus, consultez le site Internet d'EPI-PHARE, GIS (groupement d'intérêt scientifique) créé fin 2018 par l'ANSM et la Cnam. EPI-PHARE réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS), pour éclairer les pouvoirs publics dans leur prise de décision (<https://www.epi-phare.fr/>).

[32] HiDiBiostat, Biostatistique en grande dimension pour la sécurité des médicaments et la génomique, <https://cesp.inserm.fr/fr/equipe/biostatistique-en-grande-dimension>

Les mesures de réduction du risque

Des mesures systématiques encadrent la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament dès sa mise sur le marché et tout au long de son autorisation. Il s'agit des informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (pour les professionnels de santé) ou dans la notice (pour les patients) ainsi que le conditionnement du médicament ou encore l'instauration de conditions de prescription et de délivrance particulières.

Des mesures complémentaires peuvent être mises en œuvre au regard de l'évaluation des signaux afin de prévenir ou réduire la survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou

l'impact sur le patient : demande de modification de l'AMM, modification des conditions de prescription et de délivrance, communication auprès des professionnels de santé et/ou du grand public, etc.

Ces mesures peuvent être prises au niveau national ou européen et être combinées entre elles.

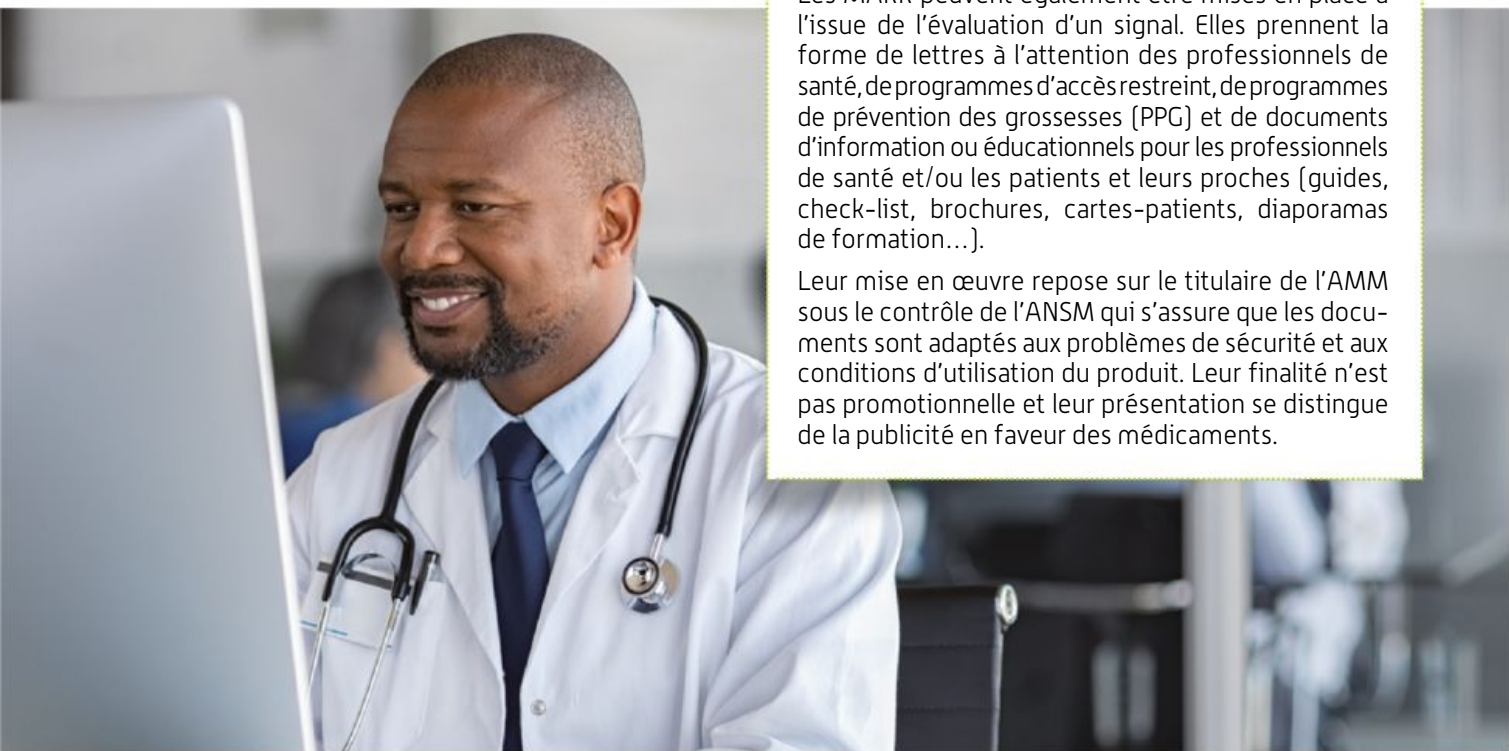
Pour en savoir plus



Cas particulier : Les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)

Les MARR peuvent également être mises en place à l'issue de l'évaluation d'un signal. Elles prennent la forme de lettres à l'attention des professionnels de santé, de programmes d'accès restreint, de programmes de prévention des grossesses (PPG) et de documents d'information ou éducationnels pour les professionnels de santé et/ou les patients et leurs proches (guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation...).

Leur mise en œuvre repose sur le titulaire de l'AMM sous le contrôle de l'ANSM qui s'assure que les documents sont adaptés aux problèmes de sécurité et aux conditions d'utilisation du produit. Leur finalité n'est pas promotionnelle et leur présentation se distingue de la publicité en faveur des médicaments.



Données 2020

44 lettres aux professionnels de santé diffusées

21 substances actives ont fait l'objet de nouvelles mesures (52 documents)

65 substances actives mises à jour (152 documents)



Rappel des risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques avec Montélukast (Singulier et génériques), médicament indiqué dans le traitement de l'asthme

Les effets indésirables neuropsychiatriques liés aux médicaments à base de montélukast sont connus et figurent déjà dans la notice du médicament. Cependant, l'établissement d'un lien entre la survenue de troubles neuropsychiatriques chez certains patients (rêves anormaux, troubles de l'attention, désorientation...) et la prise de ce médicament utilisé dans le traitement de l'asthme est parfois tardif.

Ces situations retardent la bonne prise en charge de ces patients, qui doit inclure la réévaluation du traitement par montélukast. Afin d'augmenter la vigilance sur ces risques, la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP des spécialités à base de montélukast, ainsi que la notice-patient du médicament ont été renforcées afin de souligner la possibilité de survenue d'événements neuropsychiatriques lors de l'utilisation du médicament.

Renforcement de l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs par voie orale⁽³³⁾



Afin de sécuriser l'utilisation des vasoconstricteurs par voie orale, une fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens ainsi qu'un document d'information pour les patients ont été mis à disposition et distribués par les pharmacies.

Après avoir sollicité l'ensemble des parties prenantes, l'ANSM a élaboré ces documents afin de renforcer l'information sur le bon usage et les risques d'effets indésirables (persistance de cas d'effets indésirables rares mais graves, notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique), associés à ces médicaments très largement utilisés et plus précisément ceux sous forme de comprimés et à base de pseudoéphédrine, accessibles sans ordonnance.

Autres faits marquants

- Fin du libre accès pour le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les alpha-amylases

Afin de sécuriser l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de l'alpha-amylase, l'ANSM a décidé qu'à compter du 15 janvier 2020, ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès dans les pharmacies. Cette mesure vise à favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, en renforçant le rôle de conseil du pharmacien au moment de leur délivrance. Ces médicaments sont toujours disponibles sans ordonnance.

- ◆ **Extension de la contre-indication pour Mécasermine**

[Increlex]

La mécasérmine (Increlex), utilisée chez les enfants de très petite taille, est dorénavant contre-indiquée aux patients de tous âges présentant une affection ou un antécédent favorisant l'apparition de tumeurs (néoplasie). Jusqu'à présent, la contre-indication concernait uniquement les patients avec une tumeur active ou suspectée. Le renforcement de cette contre-indication fait suite à l'observation de rares cas de tumeurs bénignes ou malignes survenues lors d'une utilisation de ce médicament.

[33] Lire aussi "Renforcement de l'information sur les risques liés à l'utilisation des vasoconstricteurs", page 37.

La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients

La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Dans le cadre des risques de rupture et ruptures de stock de médicaments, l'ANSM veille à la disponibilité des médicaments "essentiels" appelés MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) et de ceux dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique.

Les missions de l'ANSM sont d'évaluer, de valider et de coordonner, si nécessaire, les actions qui doivent être menées par les laboratoires pharmaceutiques afin de sécuriser l'accès à ces médicaments pour les patients. En effet, les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent.

L'ANSM associe, en lien avec les signalements déclarés par les industriels, les professionnels de santé et les patients le plus en amont possible des situations de ruptures de stock ou de risques de ruptures notamment :

- ♦ en diffusant une information régulière sur la situation de l'approvisionnement de certaines spécialités indispensables,
- ♦ en généralisant les échanges avec les représentants des professionnels de santé et des patients et les industriels sur certaines situations de ruptures ou de risques de ruptures.

Pour en savoir plus



FAITS MARQUANTS

Leucémie aiguë lymphoblastique : actualisation des préconisations de traitement de l'enfant et de l'adulte dans un contexte de tensions d'approvisionnement en Erwinase

L'asparaginase est un traitement essentiel de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), en particulier chez l'enfant. La L-asparaginase étant d'origine protéique, l'apparition d'anticorps anti L-asparaginase est fréquente. Une hypersensibilité clinique est observée, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie. Une réponse immunologique sans signes cliniques peut également être visible, appelée inactivation silencieuse.

Erwinase (crisantaspase) est utilisé en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue.

De très fortes tensions d'approvisionnement en Erwinase sont rencontrées depuis plusieurs années et ce d'ampleur mondiale. Celles-ci ont conduit en 2017 à l'élaboration d'un avis d'experts par l'Institut national du cancer (INCa), émettant les préconisations de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte dans un contexte de tension d'approvisionnement en Erwinase.

Depuis le 13 décembre 2018, le niveau 3 maximal des préconisations émises dans l'avis d'experts de l'INCa est appliqué sur le marché français. La distribution est contingentée, de façon nominative.

Une rupture totale était attendue en novembre 2020. De plus, à compter du 1^{er} janvier 2021, la société Porton Biopharma (PBL) a décidé d'attribuer les droits de distribution de la spécialité Erwinase à Clinigen et non plus à Jazz Pharmaceuticals. En l'absence de transfert de l'AMM entre ces laboratoires, une rupture d'accès à la crisantaspase pendant le 1^{er} semestre 2021 en France devait être anticipée.

L'ANSM a ainsi sollicité l'INCa en vue d'une actualisation de son avis d'experts. Ce document a été mis à jour suite à une réunion collégiale avec l'INCa, le panel d'experts et l'ANSM, le 28 octobre 2020. Cette mise à jour a permis d'identifier les stratégies permettant de minimiser le recours à Erwinase par le biais de prophylaxies primaire et secondaire des réactions d'hypersensibilité / allergies. Les experts ont également fait évoluer le contenu du niveau de priorisation n°3.



Sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur

Indicateur n°7



78% : taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais
[socle 80% - cible 100%]

Indicateur n°8



60% : progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence [cible ≥ 15%]

CO 10-9

C VID 1

C VID 1

CO 1-9



En parallèle, l'ANSM a pris contact avec les trois sociétés impliquées dans le changement de contrat de distribution afin de s'assurer du maintien de la distribution du dernier lot produit en 2020 par Jazz Pharmaceuticals et de mettre en place l'importation de 2 000 flacons *via* Clinigen/Medipha dès le 15 février 2021.

Cette gestion proactive du risque de rupture d'accès à la crisantaspase, en lien d'une part avec l'INCa et le groupe d'experts afin de limiter les besoins en crisantaspase et,

d'autre part, en lien avec les laboratoires afin d'assurer l'approvisionnement en France, a permis d'éviter une rupture totale d'accès au traitement et de maintenir la prise en charge des patients prioritaires. Cette situation était d'autant plus critique qu'un risque de rupture d'accès aux asparaginases natives, utilisées en première ligne en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, a également été identifié et géré par l'ANSM en 2020.

Autres faits marquants

◆ Tumeurs de la vessie : point sur les recommandations de prise en charge par BCG thérapie

L'ANSM, en concertation avec l'Association française d'urologie, la Société française de pharmacie oncologique et la Société française de pharmacie clinique, a suspendu temporairement le contingentement des BCG thérapies (basé sur le score de gravité de chaque patient), afin de faciliter la prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie.

◆ Tensions d'approvisionnement sur les stylos d'adrénaline

En raison de tensions d'approvisionnement sur les stylos d'adrénaline (Anapen, Emerade, Epipen et Jext), l'ANSM et l'AFPRAL^[34] ont demandé aux patients de conserver leurs stylos jusqu'à leur date de péremption avant de les renouveler en pharmacie.

◆ Indisponibilité de Minirin Spray 10 µg/dose

Afin de permettre la prise en charge des patients dans le contexte d'indisponibilité de Minirin Spray 10 µg/dose, des flacons pulvérisateurs de Minirin 0,1 mg/ml ont été importés d'Espagne. Ce médicament est utilisé dans le traitement du diabète insipide.

◆ Recommandations pour l'utilisation des alternatives de la ranitidine

Suite à l'arrêt de commercialisation des spécialités Azantac comprimés et Azantac en solution injectable (ranitidine, laboratoire GSK) ainsi que de la spécialité Nizaxid (nizatidine, laboratoire Norgine), des recommandations à destination des professionnels de santé pour l'utilisation des alternatives ont été publiées.

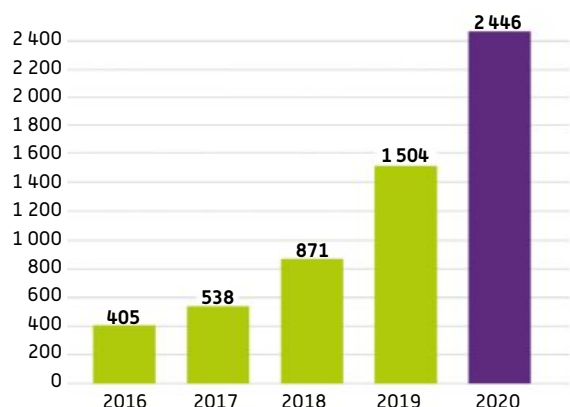
◆ Indisponibilité du médicament Octim (desmopressine) : mise à disposition des patients d'un guide pratique pour l'utilisation de l'alternative Octostim

Compte tenu de l'indisponibilité du médicament Octim 150 µg/dose (solution pour pulvérisation nasale) au moins jusqu'à fin 2021, en raison de difficultés liées à la production, le médicament Octostim 15 µg/mL est importé d'Autriche et peut être délivré aux patients par les pharmacies hospitalières. Ces médicaments sont indiqués dans la prise en charge de l'hémophilie A mineure et la maladie de Willebrand à l'exception des formes sévères. Afin d'accompagner les patients dans l'utilisation de ce traitement à domicile, un guide pratique présentant les modalités de conservation, de préparation, d'administration et les précautions d'emploi du médicament a été élaboré par l'ANSM.

[34] AFPRAL : Association Française pour la Prévention des Allergies

Données 2020

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RISQUES DE RUPTURES ET DE RUPTURES DE STOCK



Depuis 2019, dans le cadre la feuille de route ministérielle et de la loi de financement de la sécurité sociale qui renforce ses pouvoirs, l'ANSM demande aux industriels de déclarer le plus en amont possible tout risque de rupture.

Cette politique d'anticipation maximale a pour conséquence une augmentation du nombre de signalements reçus.

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RISQUES DE RUPTURES ET DE RUPTURES DE STOCK PAR CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Classe thérapeutique	Proportion			Nombre de signalements			Part de la classe thérapeutique
	2018	2019	2020	2018	2019	2020	
Système digestif et métabolisme	3,89%	7,38%	8,67%	34	111	212	11,67%
Sang et organes hématopoiétiques	12,69%	6,58%	4,21%	111	99	103	7,03%
Système cardio-vasculaire	21,71%	22,61%	26,70%	190	340	653	20,51%
Dermatologie	1,71%	0,73%	1,10%	15	11	27	3,42%
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2,40%	2,86%	2,45%	21	43	60	5,46%
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	3,09%	5,72%	2,25%	27	86	55	1,86%
Anti-infectieux (usage systémique)	13,49%	15,29%	11,90%	118	230	291	8,58%
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	8,23%	9,38%	7,11%	72	141	174	6,50%
Système musculo-squelettique	3,20%	3,26%	3,48%	28	49	85	3,61%
Système nerveux	18,97%	18,28%	25,55%	166	275	625	18,88%
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	1,14%	0,80%	0,65%	10	12	16	0,43%
Système respiratoire	2,74%	1,46%	2,41%	24	22	59	4,39%
Organes sensoriels	4,23%	3,59%	2,04%	37	54	50	1,92%
Divers	2,51%	2,06%	1,47%	22	31	36	5,74%

La gestion des défauts qualité

L'ANSM réalise le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques. Ces défauts qualité peuvent notamment survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives.

En fonction de différents critères et en prenant toujours en considération le risque patient associé, un traitement adapté à chaque signalement est réalisé.

Plusieurs mesures peuvent être mises en œuvre :

- ♦ **Rappel de lots** : dans les cas notamment de défauts de stabilité, de contaminations croisées ou de non-conformités aux spécifications des produits. Le rappel de lots est alors réalisé par le laboratoire, en concertation avec l'ANSM.

- ♦ **Mise en quarantaine** : lorsque des lots pas encore distribués sont concernés par un défaut qualité, leur mise en quarantaine peut être demandée en attendant les résultats des investigations.
- ♦ **Alertes aux utilisateurs potentiels** : en cas de nécessité, l'ANSM peut diffuser une alerte aux patients et aux professionnels de santé.
- ♦ **"RapidAlerts" Défauts Qualité** : l'ANSM peut émettre des "RapidAlerts" Défauts Qualité pour informer les autorités compétentes des autres pays de l'Union européenne des évaluations et des décisions prises sur un signalement.

Pour en savoir plus



Données 2020

 **1 854** signalements de défauts qualité en 2020

 **632** signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie

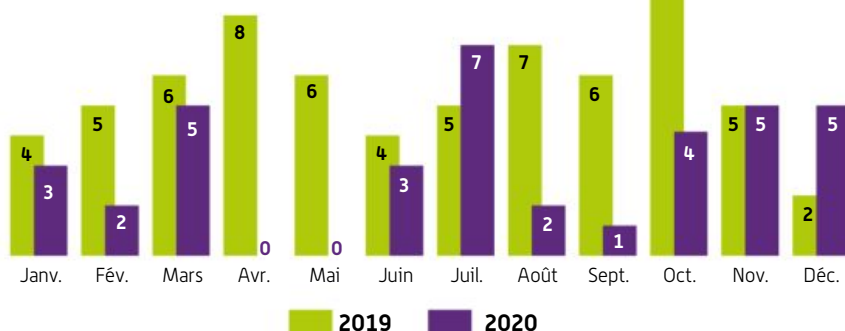
 **62** rappels de lots réalisés

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SIGNALEMENTS DE DÉFAUTS QUALITÉ ET DE RAPPELS DE LOTS

	Nombre de signalements	Nombre de rappels
2005	824	61
2006	948	38
2007	930	46
2008	937	57
2009	1 095	37
2010	1 223	49
2011	1 395	129
2012	1 518	87
2013	1 595	76
2014	1 699	76
2015	1 703	56
2016	1 790	76
2017	1 930	68
2018	1 987	52
2019	2 102	70
2020	1 854	62

NOMBRE DE RAPPELS DE LOTS SUITE À UN DÉFAUT QUALITÉ

Comparaison des données 2019 vs 2020



Défaut qualité concernant des lots de Respreeza 1 000, 4 000 et 5 000 mg poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Au cours d'une maintenance de la ligne de production en novembre 2020, un problème a été relevé au niveau des filtres à air sur la chaîne de production de la spécialité Respreeza. L'enquête n'a pas permis de déterminer la période durant laquelle ce défaut était présent. Aussi, des investigations ont été menées pour vérifier si la stérilité de l'environnement avait été maintenue tout au long du processus de remplissage des flacons pour chaque lot non périmé encore potentiellement sur le marché.

Pour l'ensemble de ces lots, les tests de stérilité réalisés pour permettre leur libération étaient conformes. De

même, aucun cas d'effet indésirable en lien avec ce défaut qualité n'a été signalé à ce jour. Par mesure de précaution, la distribution de ces produits a été suspendue le temps des investigations qui ont permis d'exclure le risque de contamination pour un certain nombre de lots. Les autres lots ont été rappelés.

Par ailleurs, pour les prochains lots produits, des mesures correctives sont actuellement en cours d'implémentation sur le site de fabrication, notamment le changement de tous les filtres à air.

Défaut qualité de la Protamine Choay 1 000 UAH/ml

En juin 2020, l'ANSM a été informée d'un défaut qualité concernant la spécialité Protamine Choay 1 000 UAH/ml, solution injectable (sulfate de protamine) portant sur un sous-dosage en principe actif, de l'ordre de 25% en lien avec une erreur de fabrication. Ce sous-dosage ne pouvait pas être détecté par les méthodes analytiques en vigueur lors des analyses à libération des lots. L'erreur s'est donc répétée de manière constante sur les 26 lots.

Les lots alors sur le marché présentaient donc une activité de neutralisation anticoagulante de l'héparine réduite d'environ 25% par rapport à l'activité attendue.

Les données de pharmacovigilance analysées sur la période concernée n'ont pas montré de lien de causalité avec le sous-dosage en principe actif.

Compte tenu de l'intérêt thérapeutique majeur du produit et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante, il a été décidé de ne pas procéder à un rappel des lots immédiat. Une lettre à l'attention des professionnels de santé (pharmaciens hospitaliers, anesthésistes réanimateurs, médecins urgentistes, etc.) pour les informer de la problématique et de la conduite à tenir a été élaborée en coordination avec les sociétés savantes et les experts du Comité de surveillance des produits de cardiologie (CSP).

À partir du 23 octobre 2020, de nouveaux lots conformes de la spécialité Protamine Choay 1 000 UAH/ml (avec une activité conforme de neutralisation anticoagulante de l'héparine) ont été disponibles, ce qui a permis de déclencher le rappel des lots non conformes sans créer de rupture.

Autres faits marquants

◆ Rappel de certains lots d'anneaux vaginaux contraceptifs Etoring et Etonogestrel / éthinylestradiol Mylan

Ce rappel fait suite à une augmentation du nombre de cas de rupture des anneaux signalés en France et en Europe.

◆ Rappel de tous les lots de OCTIM 150 µg/dose (desmopressine) et de tous les lots de Minirin Spray 10 µg (desmopressine) présents dans le circuit de distribution pharmaceutique

Ces rappels ont été effectués par précaution suite à la détection de plusieurs flacons contenant une concentration en substance active au-dessus de la normale, due à un défaut d'étanchéité du flacon, entraînant un risque de surdosage pour le patient en desmopressine.

◆ Rappel du lot N° DM0059 de Micropakine LP 500mg (valproate de sodium)

Après la découverte par des patients dans deux boîtes, à la fois de sachets vides et de sachets trop remplis en granulés de valproate, le rappel d'un lot (n°DM0059 - péremption 03/2022) de Micropakine LP 500mg (granulés à libération prolongée en sachet-dose, boîte de 30 sachets) a été réalisé.

Le contrôle de la publicité

Pour tous les médicaments, qu'ils soient soumis à prescription médicale ("sur ordonnance") ou non, l'ensemble des documents promotionnels destinés aux professionnels de santé et au public est soumis à un contrôle *a priori* par l'ANSM, c'est-à-dire avant toute diffusion.

Le rôle de l'Agence tient dans la sécurisation du message promotionnel qui doit être objectif et favoriser le bon usage afin de ne pas induire de mauvaises habitudes de prescription ou d'utilisation. L'ANSM veille également à la conformité et à la cohérence des supports promotionnels avec :

- ◆ les évaluations et recommandations des autorités de santé,
- ◆ les campagnes de bon usage ou programmes de santé publique.

Les modalités de contrôle varient en fonction de la cible des campagnes promotionnelles : professionnels de santé (publicité PM) ou grand public (publicité GP). Les demandes d'autorisation doivent être soumises à l'ANSM en respectant un calendrier annuel fixant les périodes de dépôts. Celles-ci sont au nombre de 4 par an pour la publicité PM et de 8 par an pour la publicité GP. Les dossiers sont traités dans un délai maximum de 2 mois (délai réglementaire).

L'ANSM fonde ses décisions en fonction notamment de la conformité de la publicité aux critères suivants :

- ◆ le respect des dispositions de l'AMM et des stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS,
- ◆ une présentation objective du médicament et de nature à favoriser son bon usage,
- ◆ la publicité ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique.

En cas d'avis favorable, la demande se traduit par l'octroi d'une autorisation préalable dénommée visa GP pour la publicité à destination du public et visa PM pour la publicité à destination des professionnels de santé. En cas de manquements à ces critères, l'ANSM refusera la demande de visa de publicité.

Pour en savoir plus



FAITS MARQUANTS

Dématérialisation des dépôts

Depuis le mois de juin 2020, l'ANSM a mis en place la dématérialisation des demandes de visas, par l'intermédiaire de la plateforme nationale *demarches-simplifiées.fr*.

Des phases test ont été initiées en 2019 et la crise sanitaire a nécessité d'accélérer le déploiement du dispositif.

Désormais, l'ANSM recommande que près de 10 000 demandes de visas de publicité annuelles fassent l'objet d'une soumission électronique.

Les principaux avantages résident en une importante simplification pour la constitution des dossiers (abandon du papier), une réduction notoire des délais d'enregistrement et une notification des décisions de l'ANSM directement *via* la plateforme.

Fin 2020, les dossiers au format papier représentaient moins de 0,5% des dépôts, preuve de l'adhésion des industriels à la dématérialisation.

Autres faits marquants

- ◆ Ajout d'une "mention Covid-19" dans les publicités à destination du public en faveur de certains médicaments^[35]

[35] Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 - Encadrer le bon usage et lutter contre les dérives", page 22.



Données 2020

de

DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (VISA PM)



DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AU GRAND PUBLIC (VISA GP)



5% de ces demandes (293) ont fait l'objet d'un refus
NB : durant la crise sanitaire l'ANSM a adapté à titre exceptionnel ses processus. 500 dossiers ont ainsi fait l'objet de demandes de modifications avant l'octroi des visas.

62% de ces demandes (549) ont fait l'objet de demandes de corrections
13% de ces demandes (111) ont fait l'objet d'un refus

LE NOMBRE DE DOSSIERS DÉPOSÉS EN 2020 EST INFÉRIEUR D'ENVIRON 25% À L'ANNÉE 2019 EN RAISON :

- ◆ de l'instauration d'une période juridiquement protégée liée à la situation sanitaire entraînant la fusion de périodes de dépôts,
- ◆ de la limitation du nombre de dépôts recommandée par l'ANSM pour les périodes débutant à partir de juin 2020.

Médicaments et grossesse

Les activités de surveillance et d'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments lors de la grossesse, de l'allaitement et sur la reproduction reposent sur la cellule "Reproduction - Grossesse - Allaitement" (RGA), en appui des directions médicales de l'Agence. Cette entité multidisciplinaire, mise en place en 2017 au sein de la direction de la surveillance, a pour mission d'apporter une expertise spécifique en préclinique, en clinique et en pharmaco-épidémiologie.

L'activité de la cellule RGA repose principalement sur :

- une activité d'évaluation des nouvelles AMM, des demandes de modifications de l'information des AMM, des rapports périodiques de sécurité, des signaux tant aux niveaux national qu'europpéen,
- une surveillance des produits susceptibles de présenter des risques tératogènes ou fœtotoxiques au travers notamment d'une cartographie des risques régulièrement mise à jour, une harmonisation des informations relatives à la grossesse, l'allaitement et la fertilité des RCP et des notices, une veille bibliographique et la réalisation de méta-analyses et revue systématique des données de la littérature scientifique sur les risques liés à une utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement en lien avec des réseaux spécifiquement dédiés à la grossesse,
- une activité transverse pour répondre à des problématiques plus globales telles que la communication "médicaments et grossesse", la mise à disposition de documents généraux à destination des professionnels de santé et des patients, la rédaction de rapports scientifiques donnant un état des connaissances sur une classe médicamenteuse, le pilotage de réseaux et/ou partenaires spécialisés en RGA.

FAITS
MARQUANTS

Pour en savoir plus



L'ANSM et les Hospices Civils de Lyon signent un partenariat dans le cadre du projet metaPreg

Dans le cadre de la surveillance des risques liés à une exposition aux médicaments pendant la grossesse, l'ANSM doit disposer d'une vue d'ensemble des données disponibles permettant de garantir la sécurité des mères et des enfants à naître. Une des sources privilégiée de connaissances est la littérature scientifique.

L'ANSM a donc signé le 24 mars 2020 une convention de partenariat de 4 ans avec le Service Hospitalo-Universitaire de Pharmaco-Toxicologie du Pôle de santé publique des Hospices civils de Lyon (HCL) et de l'université Lyon 1 qui a créé et développé une base de connaissances présentant les résultats des études analytiques (cohortes et cas-témoins) portant sur la sécurité d'utilisation des médicaments pendant la grossesse, nommée metaPreg.

Cette base de données permet un accès direct en ligne à la revue systématique et à la méta-analyse de toutes les études analytiques évaluant les conséquences d'une exposition *in utero* à un traitement donné.

L'interface est conçue pour faciliter la navigation au sein d'une masse d'informations souvent importante et permet une exploration allant du synthétique au détail (études, critères...). Elle propose une évaluation de l'hétérogénéité des résultats, une évaluation du risque de biais et de la possibilité d'un biais de publication.

L'enrichissement de cette base de données est réalisé au sein des HCL par du personnel formé, biocurateur, à l'aide d'une plateforme qui automatise une partie des opérations comme la recherche et la sélection des articles. Ce travail est supervisé par des personnes ayant une expérience à la fois sur le plan méthodologique et sur la pharmacovigilance spécifique à la grossesse.

L'ANSM apporte à ce projet le financement permettant de réaliser l'enrichissement de l'outil et accompagne l'implémentation de cette base de données en finançant des ressources dédiées et en y apportant son expertise : établissement des priorités et du programme de travail en fonction des problématiques de santé publique ou signaux en cours, analyse critique des résultats, croisement avec d'autres sources de données, etc.

La robustesse et l'impact de tous les résultats sont discutés au sein d'un comité scientifique auquel participent les responsables du projet des HCL et l'ANSM.

Mises à jour en temps réel, les informations issues de cette base de données permettront à l'ANSM d'identifier rapidement des signaux issus de la littérature nécessitant des investigations complémentaires et pouvant conduire à la mise en place de mesures visant à réduire les risques.



Par ailleurs, une présentation simplifiée des données fournies par l'outil metaPreg sera proposée au sein d'une rubrique dédiée du site Internet de l'ANSM, ces informations seront ainsi disponibles au plus grand nombre.

Une montée en puissance est prévue durant les trois années à venir, l'objectif étant à l'issue de cette période de disposer de l'ensemble des données de la littérature sur toutes les substances actives des médicaments commercialisés en France.

Valproate et grossesse : renforcement de l'information

Dans le cadre du programme européen de prévention des grossesses des femmes exposées au valproate, un QR code doit être apposé sur les boîtes de tous les médicaments contenant du valproate ou l'un de ses dérivés (valpromide, divalproate de sodium). En France, ce QR code, déployé fin 2020, renvoie vers une page "valproate" dédiée du site Internet de l'ANSM.

Elaborée en concertation avec le Comité scientifique permanent "Reproduction, grossesse et allaitement" de l'ANSM^[36], composé de professionnels de santé, d'associations de patients et de professionnels de la pharmacovigilance, cette page donne accès à des informations présentées selon la pathologie pour laquelle ces médicaments ont été prescrits (épilepsie ou épisodes maniaques du trouble bipolaire) et selon que les patientes sont en âge d'avoir des enfants, qu'elles ont un souhait de grossesse ou qu'elles sont enceintes. Des conseils pratiques sont alors proposés selon la situation qui les concerne. Cette page, qui rappelle les risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse, donne également accès aux différents documents

mis à disposition dans le cadre du programme de prévention des risques en lien avec la grossesse, notamment le guide d'information pour les patientes et la carte patiente.

Par ailleurs, une fiche pratique rappelant les étapes clés de la dispensation a été mise à disposition des pharmaciens. Elaborée en lien avec les représentants des pharmaciens, cette fiche pratique rappelle les points que le pharmacien doit vérifier et les actions qu'il doit mettre en place afin d'assurer une dispensation adéquate des médicaments à base de valproate de sodium ou de ses dérivés chez les filles et femmes en âge d'avoir des enfants : que dois-je vérifier ? Que dois-je faire ? Quelles informations dois-je communiquer ? Elle liste ainsi les documents obligatoires que la patiente doit présenter avant la dispensation, les documents à remettre à la patiente lors de cette dernière ainsi que les informations et conseils pratiques à lui délivrer.

Pour en savoir plus



[36] Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 30.

Autres faits marquants

♦ Rappel des conditions de prescription et de délivrance de Mycophénolate car son utilisation pendant la grossesse persiste

Une étude épidémiologique conduite par EPI-PHARE montre une augmentation constante de l'utilisation du mycophénolate chez les femmes en âge de procréer entre 2010 et 2017 en France (+44 % sur la période) et un nombre persistant de grossesses exposées à ce produit (de l'ordre de 50 par an). Compte tenu du risque accru de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse, cet immunosuppresseur est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace.

♦ Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques

En dépit des nombreuses mesures mises en place pour améliorer le bon usage des médicaments composés d'isotrétinoïne, le nombre de grossesses, chez des femmes traitées exposant les enfants à naître à des risques de malformations graves, reste constant (de l'ordre de 200). Des troubles psychiatriques continuent également d'être rapportés avec ces médicaments. L'ANSM rappelle de respecter les règles d'utilisation de ces médicaments qui ne peuvent être prescrits qu'en dernière intention. Elle réunira début 2021 des représentants des professionnels de santé et des patients pour discuter d'actions à mettre en œuvre afin de poursuivre et de renforcer la réduction des risques liés à la prise de ces médicaments.

Données 2020

129 évaluations portant sur la modification de la rubrique 4.6 (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - reprotoxicité) des RCP et notices



31 signaux transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance dont **9** avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures



7 signaux issus de la littérature ont été reçus et traités dont **29%** concernaient des signaux ayant des actions déjà finalisées (n=2)



22 analyses de plans d'investigation pédiatrique



58 sollicitations sur des dossiers d'AMM étudiés



10 participations aux réunions du PDCO (Pediatric Committee)



15 participations aux réunions du SWP (Safety Working Party)



Le rôle de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives

La régulation des flux des stupéfiants et psychotropes

L'ANSM est l'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits psychoactifs, qu'il s'agisse de médicaments ou non.

L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France. Sur le plan réglementaire, elle surveille la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes et établit des rapports qui sont transmis chaque année à l'Organe

international de contrôle des stupéfiants (OICS). Elle utilise dans ce cadre le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'ONUDC (Organisation des Nations Unies contre la Drogue et le Crime).

À noter que la France est l'un des principaux pays producteurs licites d'opiacés au niveau mondial.

L'ANSM participe chaque année à la Commission des Stupéfiants des Nations Unies au sein de la délégation française.

Données 2020

Nombre d'autorisations relatives aux stupéfiants et psychotropes délivrées

+ de **10 600** autorisations d'importation et d'exportation

environ **800** autorisations d'activité

+ de **1 700** autorisations d'import/export (mi-mars à mi-mai)

À noter que dès le début de la crise sanitaire liée à la COVID-19, l'ANSM a dématérialisé en urgence l'activité relative aux stupéfiants et psychotropes afin de pouvoir assurer et prioriser notamment la délivrance des autorisations d'import/export, particulièrement essentielle pendant cette crise.



L'addictovigilance

L'ANSM surveille et évalue le potentiel d'abus et de dépendance et les risques pour la santé publique liés à l'utilisation des substances psychoactives, qu'elles soient licites ou illicites (à l'exclusion de l'alcool et du tabac), contenues dans des médicaments ou non. La mission de l'ANSM est d'assurer le bon usage des médicaments contenant ces substances et, le cas échéant, de mettre en place des mesures de réduction du risque et de contrôle supplémentaires comme l'inscription sur la liste des stupéfiants/psychotropes ou la modification des conditions d'accès des médicaments faisant l'objet d'abus ou d'usage détourné. L'ANSM évalue ainsi les médicaments contenant des substances psychoactives avant de rendre leur accès possible aux patients (demande d'EC, d'ATU, d'AMM), et

elle les surveille également une fois sur le marché. L'ANSM pilote le système national d'addictovigilance avec le concours du réseau des 13 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) implantés en régions dans les Centres hospitalo-universitaires.

Pour réaliser ces missions, l'ANSM et les CEIP-A ont mis en place plusieurs outils de surveillance adaptés : un recueil des signalements des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné, des enquêtes ciblées pour certains médicaments ou substances psychoactives non médicamenteuses et des enquêtes annuelles spécifiques conduites auprès de structures spécialisées dans la prise

en charge des addictions (OPPIDUM^[37]), de pharmaciens d'officine (OSIAP^[38] et ASOS^[39]) ou d'experts toxicologues (DRAMES^[40], DTA^[41] et Soumission chimique). L'ANSM veille également à informer les professionnels de santé et les patients de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances psychoactives.

L'ANSM participe également à la mise en œuvre de la politique de lutte contre les drogues et les conduites addictives, coordonnée par la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives)

et travaille en partenariat avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Les travaux de l'ANSM sont également transmis à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA), en particulier les données sur les décès par overdose dans un contexte d'usage de drogues.

Pour en savoir plus



Le comité scientifique permanent "Psychotropes, stupéfiants et addictions"

Ce comité, composé de professionnels de santé, de représentants du réseau d'addictovigilance et de représentants de patients et d'usagers^[42] a pour missions :

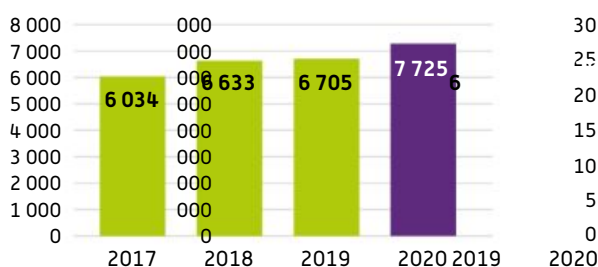
- ♦ d'évaluer les risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs, et la prise en charge des addictions (excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool),
- ♦ de proposer à la Directrice générale de l'ANSM les enquêtes et travaux utiles à l'accomplissement de ses missions,
- ♦ de donner à la Directrice générale des avis sur les mesures visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits.

Ce comité peut être consulté et rendre des avis sur les dossiers des substances et médicaments psychoactifs pour :

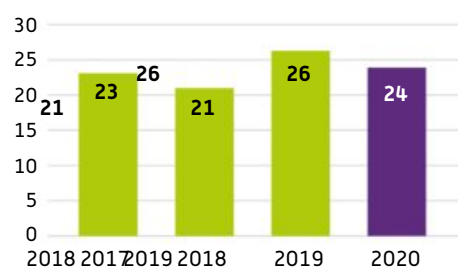
- ♦ proposer leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes,
- ♦ déterminer (au moment de la demande de l'AMM) ou modifier des conditions de prescription et de délivrance (après la mise sur le marché),
- ♦ réévaluer le rapport bénéfice-risque des médicaments psychoactifs,
- ♦ participer à la mise en place ou à la modification des plans de gestion des risques des médicaments psychoactifs,
- ♦ proposer des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou encore à prévenir, réduire les risques ou à traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses.

Données 2020

NOMBRE TOTAL DE NOTIFICATIONS SPONTANÉES DE CAS D'ABUS, DE PHARMACODÉPENDANCE ET D'USAGE DÉTOURNÉ RAPPORTÉ PAR LE RÉSEAU DES CEIP-A



NOMBRE DE RAPPORTS D'ENQUÊTE NATIONALE D'ADDICTOVIGILANCE



[37] OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).

[38] OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible).

[39] ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées).

[40] DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances).

[41] DTA (Décès Toxiques par Antalgiques).

[42] Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 30.

Mésusage de la prégabaline

Les dernières enquêtes du réseau des centres d'addictovigilance montrent une importante augmentation des notifications d'abus, de dépendance et d'usage détourné. En 2020, la prégabaline devient la première substance citée dans l'enquête sur les ordonnances falsifiées (OSIAP).

Les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont : un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion.

Par ailleurs, des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont également été rapportés chez des patients traités par prégabaline et opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central. La prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes⁽⁴³⁾.

Limitation de la durée maximale de prescription du tramadol

Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol (voie orale) a été réduite de 12 mois à 3 mois, pour limiter leur

mésusage ainsi que les risques de dépendance. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par tramadol (voie orale) nécessite une nouvelle ordonnance.

Autres faits marquants

♦ Addictovigilance dans le contexte de la COVID-19 : une surveillance renforcée⁽⁴⁴⁾

♦ Rappel sur les risques liés à la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone

La méthadone fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance depuis plus de 10 ans. Traitement de la dépendance aux opioïdes, elle est de plus en plus prescrite, témoignant d'une amélioration de la prise en charge des usagers de drogues. Cependant, elle ne doit pas être banalisée en raison de sa toxicité propre, induisant un risque important de dépression respiratoire pouvant conduire au décès. L'ANSM rappelle également l'intérêt pour les patients et leur entourage de disposer sur soi d'un kit de naloxone prête à l'emploi, antidote des overdoses aux opioïdes.

♦ Publication des données sur l'usage détourné de protoxyde d'azote non médicamenteux ("gaz hilarant")

L'ANSM et l'ANSES ont publié une mise à jour des cas de détournement d'usage du protoxyde d'azote signalés aux Centres d'addictovigilance et aux Centres antipoison. Les données, qui portent sur les années 2017, 2018 et 2019, confirment la tendance à l'augmentation des cas d'intoxication, chez un public jeune (22 ans en moyenne) avec plus d'une quarantaine de cas sévères rapportés en 2019.

♦ Inscription du kratom sur la liste des psychotropes

Une enquête confiée par l'ANSM au réseau national d'addictovigilance (CEIP-A) sur la période 2007-2018 avait rapporté vingt cas de consommation de kratom à l'origine de dépendance, de syndrome de sevrage, d'anorexie, de perte de poids, d'une décompensation psychotique et d'une hépatite toxique. Un décès a également été signalé dans un contexte de polyconsommation de drogues et médicaments. En conséquence, kratom et ses composés sont désormais inscrits sur la liste des psychotropes et leurs consommation et détention interdites.

♦ Inscription du phénibut sur la liste des psychotropes

Compte tenu des risques graves pour la santé publique liés à la consommation de cette drogue de synthèse, le phénibut a été inscrit sur la liste des psychotropes. Sa consommation et sa détention sont désormais interdites.

⁽⁴³⁾ Afin de limiter ce mésusage et les risques associés, un arrêté ministériel du 12 février 2021 limite à 6 mois la durée de prescription des médicaments à base de prégabaline (Lyrica et génériques) et rend la prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire. Cette mesure entrera en vigueur le 24 mai 2021.

⁽⁴⁴⁾ Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 - Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus", page 186.

2 La surveillance des produits sanguins

L'ANSM intervient dans le recueil, le suivi et l'analyse :

- ♦ des effets indésirables pouvant survenir à la fois chez les donneurs de sang et chez les receveurs de produits sanguins labiles (PSL),
- ♦ des incidents de la chaîne transfusionnelle,
- ♦ des informations post-don,
- ♦ des données d'activité transfusionnelle.

L'hémovigilance rassemble l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des effets indésirables survenant chez les receveurs de produits sanguins labiles (PSL), des effets indésirables graves survenant chez les donneurs de sang, des incidents graves de la chaîne transfusionnelle et des informations post-don susceptibles de compromettre la qualité ou la sécurité des produits sanguins issus de ces dons ou des dons antérieurs.

Elle s'applique à l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, allant de la collecte de sang et de ses composants - y compris la surveillance épidémiologique des donneurs - jusqu'à la transfusion des PSL aux receveurs.

Piloté par l'ANSM, le système d'hémovigilance s'appuie sur le réseau des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (CRH-ST) et des correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (CHV-ST) des établissements de santé et de transfusion sanguine ainsi que sur le système national de télé-déclaration e-FIT⁽⁴⁵⁾.

Cette base de données permet aux membres du réseau (CRH-ST, CHV-ST, pôle des vigilances de l'Établissement français du Sang (EFS), pôle d'hémovigilance du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) et ANSM) d'intervenir rapidement et de communiquer sur tout événement pouvant avoir un impact sur la sécurité transfusionnelle, celle des PSL et celle des donneurs de sang.

L'ANSM peut également effectuer des enquêtes épidémiologiques avec l'EFS, le CTSA, le Centre national de référence (CNR) du VIH et des virus des hépatites B et C en transfusion sanguine de l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS). Ces enquêtes épidémiologiques permettent d'observer et d'analyser les problèmes de santé au sein de la population ainsi que d'en déterminer les causes et les facteurs de risque.

L'ANSM peut également réaliser des études, par exemple des études relatives aux conditions d'utilisation des produits sanguins labiles.

Enfin, l'ANSM participe au groupe "Sécurité des produits du corps humain" (SECPROCH) du Haut conseil de la santé publique (HCSP). Ce groupe est en charge d'émettre des recommandations sur les mesures préventives à mettre en place pour éviter la transmission par la transfusion ou la greffe, d'agents infectieux (principalement des arbovirus : virus West Nile, chikungunya, dengue, zika) suite à des alertes épidémiologiques en France et à l'étranger.

FAIT
MARQUANT

Pour en savoir plus



Publication du 17^e rapport d'activité hémovigilance

L'ANSM a publié le dix-septième bilan annuel des données nationales d'hémovigilance relatives à l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte de sang au suivi des receveurs, constituées à partir des déclarations des professionnels de santé. L'analyse de ces déclarations montre que la majorité des effets indésirables survenus chez les receveurs ou chez les donneurs sont peu sévères et aucun

nouveau signal n'a été identifié. L'augmentation du nombre de déclarations (+1,4% de cas déclarés par rapport à 2018), essentiellement d'effets indésirables déclarés chez les receveurs et les donneurs de sang, s'explique par l'implication de plus en plus marquée des professionnels de santé dans la surveillance et la sécurité de la chaîne transfusionnelle.

⁽⁴⁵⁾ E-Fit est la base de données sur la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle, des effets indésirables graves survenus chez le donneur de sang, des informations post-don de sang et des effets indésirables survenus chez le receveur ainsi que des données d'activité transfusionnelle.



Données 2020

DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DONNEURS EN HÉMOVIGILANCE

	Nombre d'effets indésirables graves donneurs	Dont sévères
Janvier	538	142
Février	1 071	283
Mars	1 603	391
Avril	2 069	501
Mai	2 431	587
Juin	3 066	733
Juillet	3 657	896
Août	4 158	1 045
Septembre	4 696	1 203
Octobre	5 273	1 352
Novembre	5 838	1 501
Décembre	6 399	1 636

DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES RECEVEURS EN HÉMOVIGILANCE

	Nombre d'effets indésirables receveurs	Dont sévères
Janvier	663	58
Février	1 335	109
Mars	1 933	169
Avril	2 420	216
Mai	2 887	258
Juin	3 562	316
Juillet	4 217	383
Août	4 798	431
Septembre	5 392	482
Octobre	6 017	526
Novembre	6 688	565
Décembre	7 599	646

Les bilans présentés concernent les déclarations en hémovigilance avec une imputabilité possible, probable ou certaine.

En 2020, le nombre de déclarations d'effets indésirables graves chez les donneurs de sang, d'imputabilité possible, probable ou certaine a diminué d'environ 6% en comparaison avec 2019. On constate que près de 75 % des effets indésirables déclarés sont de gravité modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des malaises vagues sur le lieu de prélèvement ou un hématome au point de prélèvement.

3 La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Un dispositif médical (DM) correspond à tout instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine), y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

Un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est un produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, notamment sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale. Les produits dénommés "réactifs" appartiennent notamment à cette catégorie.

La réglementation des DM et DMDIV est encore régie pour l'année 2020 par trois directives européennes, dites de "nouvelle approche", qui fixent les "exigences essentielles" de santé et de sécurité auxquelles doivent répondre la conception et l'utilisation des dispositifs.

L'ANSM est l'autorité compétente pour la France pour les DM et les DMDIV. De par la réglementation applicable, la mission principale de l'ANSM est d'exercer la surveillance du marché des dispositifs médicaux. Elle n'autorise pas la mise sur le marché des DM et DMDIV, des organismes dits notifiés sont en charge de mener les évaluations nécessaires avant la mise sur le marché pour s'assurer de la conformité des dispositifs. Les directives imposent alors aux fabricants d'apposer sur le dispositif, avant sa commercialisation, un marquage CE, garant de sa conformité.

Dans le cadre de ses missions de surveillance du marché, l'ANSM s'assure que les DM et DMDIV disponibles en France sont sûrs, efficaces et bien utilisés. À ce titre, elle autorise les essais cliniques^[46], inspecte les sites de fabrication^[47], mène des actions de contrôle du marché et assure également une activité de régulation importante tant en France qu'au niveau européen.

Pour en savoir plus



Consultez nos 3 vidéographies



Qu'est-ce-qu'un
dispositif médical ?



La mise sur le marché
du dispositif médical



Le rôle de l'ANSM
dans le cycle de vie des
dispositifs médicaux



[46] Lire aussi "Les essais cliniques", page 129.

[47] Lire aussi "L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*", page 112.

Base de données EUDAMED pour les dispositifs médicaux : lancement du module destiné à l'enregistrement des opérateurs

EUDAMED est une nouvelle base de données européenne sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Elle permettra au public d'avoir accès à des informations relatives à ces dispositifs commercialisés en Europe, de connaître les incidents déclarés ainsi que l'avancée des investigations cliniques. Un identifiant unique (IUD ou UDI) sera attribué à chaque DM / DMDIV commercialisé en Europe pour améliorer leur traçabilité.

La Commission européenne a annoncé le lancement le 1^{er} décembre 2020 du premier module d'EUDAMED. Ce module, appelé ACTEURS, est destiné aux opérateurs économiques et aux autorités sanitaires européennes. Il permet de préparer l'entrée en application du nouveau règlement [UE] 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, dont la date d'application initialement prévue en 2020 a été reportée au 26 mai 2021, du fait de la COVID-19.

L'enregistrement des opérateurs concernés dans le module ACTEURS s'effectue à compter de décembre 2020 sur une base volontaire en vue de la délivrance par l'ANSM du numéro d'enregistrement unique (ou SRN). L'approbation par l'ANSM des demandes d'enregistrement est nécessaire pour l'obtention du SRN.

Tous les fabricants, mandataires assembleurs (art. 22) et importateurs de dispositifs médicaux, y compris ceux qui se seraient déjà déclarés auprès de l'ANSM, sont invités à s'enregistrer dans le module ACTEURS, afin de se préparer aux exigences du règlement [UE] 2017/745.

Ces enregistrements permettent à ces opérateurs de répondre à leurs obligations de déclaration d'activité au titre des articles L. 5211-3-1 et R. 5211-65 du Code de la santé publique et les exonèrent, pour ces activités, d'un enregistrement au niveau national.

Toutefois, pour les activités pour lesquelles les opérateurs n'ont pas à s'enregistrer dans EUDAMED (par exemple les distributeurs, les fabricants de DM sur mesure...), la déclaration d'activité dédiée de ces opérateurs auprès de l'ANSM se poursuit conformément aux dispositions des articles L.5211-3-1, R. 5211-52, R. 5211-65 du Code de la santé publique, dans l'attente des nouvelles dispositions nationales et ce en sus des déclarations EUDAMED pour les autres activités le cas échéant.

L'ANSM a publié un guide pratique pour l'enregistrement des acteurs français dans EUDAMED. Il détaille, à chaque étape de l'enregistrement, les informations nécessaires à l'ANSM pour la vérification et l'approbation des demandes d'enregistrement.



La surveillance des incidents et risques d'incident

La matériovigilance

La matériovigilance recueille et évalue les incidents et les risques d'incident mettant en cause un dispositif médical.

Le système de matériovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et un échelon local constitué de correspondants locaux de matériovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, de professionnels de

santé et des fabricants, tous tenus de signaler à l'ANSM les incidents ou risques d'incident graves dont ils ont connaissance.

Pour en savoir plus



La réactovigilance

La réactovigilance recueille et évalue les incidents et les risques d'incident liés à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Le système de réactovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et un échelon local constitué de correspondants locaux de réactovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, de professionnels de

santé et des fabricants, tous tenus de signaler à l'ANSM les incidents ou risques d'incident graves dont ils ont connaissance.

Pour en savoir plus



Depuis 6 ans, l'ANSM finance un échelon expérimental régional de matério/réactovigilance qui va être pérennisé dans le cadre de la réforme ministérielle des vigilances (décrets du 6 décembre 2019 et du 5 février 2021). Les principaux objectifs de cette organisation régionale visent à :

- ◆ renforcer le système de matériovigilance et réactovigilance en consolidant l'organisation des réseaux de vigilance,
- ◆ favoriser la remontée et la qualité des déclarations,
- ◆ développer l'expertise régionale en termes de dispositifs médicaux et mettre en place une pré-évaluation du niveau de risque des signalements au plus près du terrain,
- ◆ faciliter le partage d'informations entre professionnels de santé,
- ◆ animer le réseau local des correspondants,
- ◆ faciliter les échanges d'informations ascendants et descendants entre l'échelon local, le niveau régional et le niveau national,
- ◆ participer à la réponse aux besoins de formation et d'information des correspondants locaux.

Recommandations pour assurer la sécurité des patients nécessitant une contention médicale

L'ANSM a publié un bilan des incidents liés à l'utilisation de dispositifs de contention en milieu médical, observés sur la période du 1^{er} janvier 2011 au 10 décembre 2019. La contention médicale au fauteuil et au lit est un moyen d'ultime recours, qui doit être mis en place lorsque tous les autres moyens possibles visant au maintien du patient, ont été essayés et se sont avérés inefficaces. Sur la base des 130 incidents analysés, et en concertation avec des experts du domaine, ces recommandations ont été élaborées à l'attention des professionnels de santé pour les aider et assurer la sécurité des patients lors de l'utilisation des dispositifs de contention, qui ne sont pas sans risque.

La contention médicale (ceinture, gilet, harnais ou drap) est notamment utilisée pour limiter le risque de chute ou permettre l'administration d'un soin en empêchant le patient d'atteindre les sondes et/ou les perfusions. Elle peut également être utilisée pour les patients qui veulent se déplacer mais qui ont une interdiction d'appui suite à

une opération chirurgicale ou une fracture (membres inférieurs, bassin...).

La contention médicale n'est pas sans risque. Elle peut par exemple conduire à des blessures chez le patient, en cas d'agitation, de chutes si le patient se détache, ou bien à des escarres, une constipation et des phlébites, lorsque cette contention est utilisée trop longtemps. Entre 2011 et 2019, 130 incidents ont ainsi été déclarés à l'ANSM, dont 99 impliquant un dispositif médical de contention au fauteuil ou au lit (hors couchage de contention), et 31 un couchage de contention. Ces incidents ont principalement eu lieu en milieu hospitalier ou en EHPAD.

Afin d'aider les professionnels de santé lors de l'utilisation des dispositifs de contention, 3 fiches de recommandations pour diminuer les risques liés à la contention au lit, dans un fauteuil ou avec un dispositif de couchage, sont désormais disponibles en complément du bilan.

Autres faits marquants

♦ **Diabète : prudence avec les applications permettant de créer soi-même un système de délivrance automatisée d'insuline**

Suite à des signalements remontés par des professionnels de santé, l'ANSM a appelé les patients diabétiques à ne pas utiliser les logiciels et applications offrant la possibilité d'élaborer soi-même un système de gestion automatisée de la glycémie. Appelés systèmes en boucle fermée ou pancréas artificiel à faire soi-même, ces programmes sont proposés en libre accès en dehors de tout cadre réglementaire et sont sans garantie de sécurité pour les patients. Les utilisateurs de ces systèmes s'exposent à des complications potentiellement graves (hyper ou hypoglycémies sévères, acidocétoses, rétinopathies foudroyantes) induites par l'administration de mauvaises quantités d'insuline.

♦ **Recommandations de suivi des patients porteurs du système endovasculaire de scellage aortique Nellix**

Le 28 mai 2020, l'ANSM rappelait, en collaboration avec la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire (SFICV) et la Société de chirurgie vasculaire et endovasculaire de langue française (SCVE), l'importance d'un suivi régulier des patients porteurs d'endoprothèses de scellage aortique Nellix de la société Endologix.

Cette recommandation faisait suite à plusieurs incidents signalés en France, bien qu'aucune problématique particulière n'ait été identifiée, ainsi qu'à une alerte de

l'autorité compétente anglaise faisant état d'un nombre anormalement élevé d'événements graves au Royaume-Uni.

Les patients concernés en France sont suivis par leur centre implanteur.

♦ **Rappel de la conduite à tenir en cas de suspicion de stérilet défectueux**

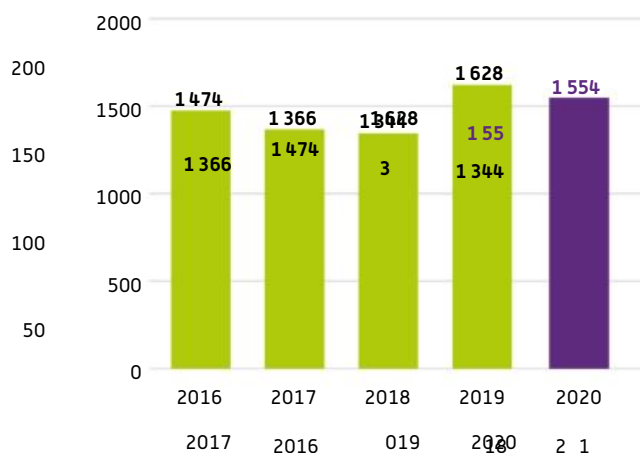
Les stérilets Novaplast et Ancora, y compris quand ils étaient intégrés aux kits de pose Sethygyn, ont fait l'objet d'un rappel en novembre 2019 pour un défaut de documentation sur la résistance à la rupture lors du retrait, et d'information des patientes en cas d'expulsion spontanée. À cette occasion, l'ANSM et les sociétés savantes ont émis des recommandations destinées aux femmes exposées comme aux professionnels de santé concernés par la pose ou le suivi. Des déclarations d'expulsions spontanées, entraînant ou non des grossesses, persistant chez les femmes porteuses de ces DIU, il a été recommandé d'informer toutes les femmes porteuses de DIU Ancora ou Novaplast, y compris quand ils étaient intégrés aux kits de pose Sethygyn, du risque d'expulsion spontanée et de la conduite à tenir le cas échéant, afin qu'elles se rapprochent de leur professionnel de santé pour discuter du maintien ou non du dispositif, si le DIU avait été posé depuis plus de 3 ans, tout en recherchant la meilleure contraception en fonction de leur situation. Les professionnels qui assurent un suivi gynécologique sont également invités à se reporter aux recommandations diffusées au moment du rappel. L'ANSM maintient sa surveillance sur ces dispositifs.

Données 2020

SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE

Matéριοvigilance	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de signalements	15 961	18 208	18 838	18 994	19 871
• Dont graves	749	1 015	1 133	1 206	1 086
• Dont reçus de patients et associations de patients	129	1 432	682	553	794

SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE



- 48%** Fabricants
- 34%** Établissements de santé
- 18%** Autres acteurs (associations distribuant des dispositifs à domicile, particuliers, professionnels de santé non hospitaliers, institutionnels français et européens)

ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



- 69%** Fabricants
- 15%** Établissements de santé
- 16%** Autres acteurs

Une surveillance renforcée pour certaines catégories de dispositifs médicaux

En complément de la surveillance régulière des incidents et risques d'incidents, l'ANSM surveille particulièrement certaines catégories de dispositifs médicaux. Cette surveillance s'appuie sur l'exploitation d'autres données comme par exemple des déclarations de mise sur le marché, des questions reçues de professionnels de santé ou de patients, des données techniques provenant des fabricants, de communications d'autres autorités de santé ou encore de données issues de la littérature scientifique. Cette surveillance peut être strictement documentaire mais peut aussi

être réalisée par le biais de contrôles en laboratoire ou par la réalisation d'inspections de sites de fabrication. Des experts indépendants sont sollicités lorsque nécessaire. Elle a pour objectif d'identifier et de surveiller des situations potentiellement dangereuses et de s'assurer que des mesures préventives soient mises en place pour assurer la sécurité des patients et des professionnels de santé. L'ANSM peut également être amenée à prendre des mesures ou émettre de l'information ou des recommandations.

Utilisation de ballons ou de stents au paclitaxel dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)⁽⁴⁸⁾

L'ANSM a conduit en 2019 des investigations suite à une méta-analyse qui suggère un risque possible de surmortalité, à partir de la deuxième année après implantation, chez les patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) traités avec des ballons recouverts ou des stents à élution de paclitaxel comparativement à ceux traités avec des dispositifs médicaux sans paclitaxel (ballons non enduits ou stents en métal nu).

Dans ce cadre, l'ANSM avait réuni un groupe d'experts et auditionné des sociétés savantes en cardiologie, en médecine et chirurgie vasculaires et en radiologie vasculaire interventionnelle.

Suite à l'avis des experts, l'ANSM avait considéré que le risque possible de surmortalité à long terme devait être pris en compte lors du choix du traitement de l'AOMI. Des recommandations avaient été émises.

Les recommandations de 2019 de ne réserver l'utilisation des ballons ou des stents au paclitaxel qu'aux patients les plus sévères ont été confirmées lors d'une réunion organisée par l'ANSM le 3 mars 2020, rassemblant des représentants de patients, des professionnels de santé ainsi que les partenaires institutionnels de l'ANSM (DGS, HAS, DGOS).

Cette réunion, qui a permis de dresser un état des lieux des données disponibles, a également été l'occasion d'exposer les actions entreprises par l'ANSM, notamment :

- ◆ demande auprès des fabricants de ces dispositifs médicaux au paclitaxel d'inclure dans leurs notices une information sur ce risque et de prolonger le suivi des patients inclus dans les essais cliniques terminés, en cours ou à venir ;
- ◆ prise en compte des recommandations de l'ANSM dans les indications retenues dans les avis rendus par la HAS et pour l'inscription des dispositifs au paclitaxel sur la Liste des produits et prestations remboursables ;

- ◆ échanges avec des professionnels de santé concernés sur l'évolution des pratiques depuis les recommandations de mai 2019 et sur l'intérêt de ces dispositifs en cas de risque élevé de resténose dans certaines indications ;
- ◆ suivi de l'utilisation de ces dispositifs en France, en collaboration avec le GIS-Epiphare ;
- ◆ échanges au niveau européen pour partager les différentes actions mises en œuvre.

Ces éléments ont permis d'informer de nouveau les patients ainsi que les professionnels de santé.

Il a été rappelé la nécessité de délivrer aux patients une information complète et détaillée, notamment sur les bénéfices et les risques, lors du choix du traitement de revascularisation, qui tiendra compte du profil individuel ainsi que de l'importance de continuer le suivi médical.

Des recommandations ont également été émises pour les professionnels de santé :

- ◆ utiliser préférentiellement les options thérapeutiques alternatives aux ballons recouverts de paclitaxel et aux stents à élution de paclitaxel ;
- ◆ réserver l'utilisation de ces dispositifs aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé dans la méta-analyse de Katsanos et être associé à la prise de décision ;
- ◆ maintenir une surveillance des patients traités avec des ballons recouverts et des stents à élution de paclitaxel. En l'absence de données sur l'origine du risque de surmortalité suggéré par la méta-analyse et dans l'attente de données complémentaires, cette surveillance doit se focaliser particulièrement sur un suivi cardiovasculaire ;

[48] Lire aussi "Réunion d'échanges sur les ballons et stents au paclitaxel utilisés dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)", page 37.

- veiller à ce que les patients reçoivent un traitement médical optimal pour la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires selon les recommandations en vigueur des sociétés savantes, incluant des conseils d'adaptation du mode de vie visant la lutte contre la sédentarité par la pratique d'une activité physique régulière, le contrôle du poids avec notamment une alimentation équilibrée et le sevrage tabagique.

Il est important de rappeler que les patients et les professionnels de santé assurant leur suivi doivent être informés de la nature des dispositifs utilisés au cours des interventions.

Implants mammaires

Depuis l'apparition en 2011 des premiers cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM), l'ANSM a mené de nombreuses investigations afin d'étudier le lien entre la survenue de cas de LAGC-AIM et la texture des implants mammaires.

Plusieurs comités d'experts se sont tenus à l'ANSM depuis 2015, mettant en avant la prédominance des cas de LAGC avec des implants mammaires à enveloppe texturée. L'ANSM a également poursuivi une surveillance renforcée des cas de matériovigilance en coordination avec les autres autorités de santé, notamment européennes.

La déclaration de cas de LAGC-AIM en lien avec des implants mammaires à surface texturée ayant persisté depuis, l'ANSM a réuni un CSST les 7 et 8 février 2019. Ce comité a auditionné des patientes, des professionnels de santé, des autorités sanitaires européennes et internationales et des fabricants. L'objectif était d'émettre un avis sur la place des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice dans le cadre de la survenue de LAGC-AIM.

Les auditions des parties prenantes étaient accessibles au public *via* une diffusion en direct sur internet.

Le groupe d'experts a rendu son avis le 8 février 2019, préconisant notamment : *"Dans le contexte de la recommandation faite par l'ANSM d'utiliser préférentiellement des implants lisses et compte tenu des doutes émis par les professionnels de santé, il convient d'interdire le recours à la texture Biocell d'Allergan. La plus grande prudence doit être réservée aux implants mammaires de textures équivalentes et aux implants polyuréthanes. Le comité ne recommande toutefois pas d'explantation préventive de ces implants texturés."*

Au regard de cet avis et de l'ensemble des informations dont elle disposait sur l'utilisation des implants mammaires en France, l'ANSM a considéré que plus l'implant est texturé et rugueux, plus le risque de survenue de LAGC-AIM est important. Par mesure de précaution et afin de réduire l'exposition des femmes au risque de LAGC-AIM, l'ANSM a pris la décision le 2 avril 2019 de retirer du marché certains implants macrotexturés de texture équivalente aux implants de marque Allergan ayant une enveloppe de type Biocell et les implants à enveloppe en polyuréthane. L'ANSM n'a pas recommandé l'explantation préventive pour les femmes déjà porteuses de ce type d'implants. En complément de cette décision, des documents d'information synthétiques ont été rédigés à l'attention des femmes souhaitant avoir recours à la pose d'implants mammaires en reconstruction ou à visée esthétique synthétique.

Plusieurs autorités de santé internationales ont également pris des décisions similaires.

En 2020, l'ANSM a assuré le suivi de la mise en œuvre de la décision de police sanitaire d'avril 2019, en continuant d'analyser les cas de LAGC déclarés en matériovigilance. Une surveillance particulière a été mise en œuvre pour les nouvelles familles d'implants notifiés par les fabricants lors de leur première mise sur le marché en France. Dans ce cadre, huit familles d'implants mammaires mis sur le marché ont fait l'objet de vérifications quant à leur texture, procédé de fabrication et documents d'accompagnement.

Pour en savoir plus



Implants de renfort pour le traitement de l'incontinence urinaire et pour le traitement des prolapsus pelviens

Les dispositifs médicaux pour le traitement du prolapsus (descente d'organes) et de l'incontinence urinaire, aussi appelés "mesh", se présentent sous la forme de bandes-lettes et d'implants de renfort pelvien implantables. L'ANSM surveille depuis plusieurs années ces dispositifs implantables.

La surveillance renforcée de l'ANSM se décline sous différents axes :

♦ Surveillance du marché

- Un état du marché en France sur la période 2014-2017, publié sur le site internet de l'ANSM en 2018, a permis d'identifier les implants vendus en France ainsi que la réalisation d'une évaluation clinique sur ces implants. Environ 50 000 implants, répartis sur une centaine de gammes commerciales, sont vendus annuellement en France. Sur cette période, les volumes de ventes sont en expansion. L'investigation sur la qualité de l'évaluation clinique va se poursuivre pour certains dispositifs.
- L'ANSM participe également avec ses homologues européens à une task-force de contrôle de ces dispositifs. L'objectif est de s'assurer que les fabricants remplissent leur devoir de surveillance après la mise sur le marché.

♦ Matériorivigilance

- Un suivi rapproché des incidents remontés dans le cadre de la matériorivigilance est réalisé.
- Les résultats de l'enquête de matériorivigilance réalisée par l'ANSM en 2016 ont été publiés en 2018 : le taux de complications observé sur la période du 1^{er} octobre au 31 décembre 2016 est de 1,43%.

♦ Inspection

Une campagne d'inspection des fabricants mettant sur le marché ce type de dispositifs en France a été réalisée en 2018 et 2019 afin de vérifier la conformité des processus de fabrication et des produits. 11 fabricants en France et à l'étranger ont été inspectés.

♦ Étude clinique

À la suite d'un appel à projet, l'ANSM a financé l'étude clinique Vigi-mesh coordonnée par le CHU de Poitiers. Il s'agit d'un observatoire visant à recenser, dans plusieurs établissements de santé, les complications à court et long terme après chirurgie, avec ou sans pose d'implants. Les premières inclusions ont débuté en février 2017. L'étude a été prolongée de 3 ans et le recrutement des patients se poursuit jusqu'en février 2022. L'augmentation du nombre de patients permettra de faire des analyses plus poussées, notamment en fonction du type de chirurgie, du type de complication, voire des implants posés.

Au vu de ces éléments, l'ANSM avait organisé en janvier 2019 une réunion de concertation sur le traitement des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire entre les patients, les professionnels de santé (urologues, gynécologues, médecins généralistes, infirmiers, sages-femmes...) et les autorités de santé (DGS, HAS, DGOS). L'objectif était d'échanger sur l'intérêt de ces dispositifs médicaux et les risques liés à leur utilisation. Cette rencontre a permis d'élaborer un plan d'action adapté à la situation en France afin de mieux cadrer l'utilisation de ces dispositifs médicaux implantables et, plus globalement, la prise en charge des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire, et garantir ainsi la sécurité des patients à chaque étape du parcours de soins.



Une des pistes d'actions qui avait émergé lors de cette réunion était la poursuite de l'étude Vigi-mesh, coordonnée par le CHU de Poitiers (Pr Xavier Fritel). L'objectif de cette étude est de recenser dans plusieurs centres hospitaliers les complications à court et long terme après chirurgie de renfort pelvien avec ou sans pose d'implants. L'ANSM avait donc décidé de renouveler son financement, son premier financement arrivant à échéance en décembre 2019. Ce prolongement de l'étude pour 3 ans permettra notamment de collecter plus d'informations cliniques, y compris à long terme, et de comparer le devenir des femmes après chirurgie de traitement de l'incontinence urinaire et/ou des prolapsus pelviens, avec ou sans la pose d'un implant de renfort.

Une autre piste d'action identifiée est l'évaluation individuelle de ces catégories de dispositifs par la HAS. Conformément aux arrêtés du 22 février 2019 et du 26 novembre 2019, cette évaluation avait commencé par les dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus des organes pelviens, puis s'est poursuivie sur les bandelettes pour incontinence urinaire et continue avec les dispositifs implantables destinés au traitement par voie haute du prolapsus des organes pelviens. L'ANSM a répondu aux sollicitations de la HAS pour mener à bien son action.

De plus, le suivi des incidents reçus dans le cadre de la matériovigilance à l'ANSM se poursuit.

Au niveau européen, l'ANSM participe activement depuis 2017 à une *task-force* de contrôle de ces dispositifs médicaux, dont l'objectif est de s'assurer que les fabricants remplissent leur devoir de surveillance après la mise sur le marché. Dans ce cadre, une revue d'une partie de la documentation technique des dispositifs (évaluation clinique, surveillance après mise sur le marché, management des

risques, notice d'utilisation...) a été initiée par les autorités compétentes européennes. L'ANSM a procédé à l'évaluation de plusieurs dispositifs. Lorsque des manquements ont été identifiés dans les dossiers évalués, ceux-ci ont été partagés avec les fabricants et leur organisme notifié. Il leur a été demandé de les prendre en compte pour mise à jour de la documentation technique. La mise en commun du résultat des évaluations au niveau de la *task-force* européenne a conduit à rédiger des recommandations sur les attendus en termes d'évaluation clinique et de surveillance après mise sur le marché de ces dispositifs. Ces recommandations ont été diffusées à tous les organismes notifiés européens qui ont également été incités à programmer au plus vite une réévaluation des dossiers techniques des fabricants. Dans ce cadre, l'ANSM a sollicité le G-MED, organisme notifié en France.

Depuis fin 2019, l'ANSM participe à une seconde *task-force* européenne, dédiée aux modalités d'évaluation des incidents de matériovigilance liés à l'utilisation de ces dispositifs médicaux.

Outre-Atlantique, le FDA a publié sur son site internet en avril 2019 un communiqué demandant à tous les fabricants d'implants pour le traitement du prolapsus par voie vaginale d'arrêter la vente et la distribution de ces produits. Les deux seuls fabricants concernés aux États-Unis, Boston Scientific et Coloplast, ont pris la décision d'arrêter la commercialisation de ces dispositifs en Europe également, même s'ils étaient bien marqués CE.

Pour en savoir plus



Dispositifs médicaux d'aphérèse utilisés lors du prélèvement de certains composants du sang d'un donneur^[49]

Dans la continuité de la réévaluation du bénéfice-risque des procédés d'aphérèse qu'elle a engagée en 2017 dans le cadre notamment des signalements sur les machines d'aphérèse de la société Haemonetics, l'ANSM a recommandé un certain nombre de mesures visant d'une part, à poursuivre la surveillance renforcée des dispositifs médicaux utilisés pour prélever et séparer les composants du sang d'un donneur et, d'autre part, à compléter l'information générale des donneurs sur l'aphérèse en y intégrant les risques liés à la présence de particules.

L'ANSM avait, dans ce contexte, décidé le 12 septembre 2018 de suspendre la mise sur le marché en France des dispositifs médicaux à usage unique d'aphérèse de

référence 782HS-P-SL fabriqués et mis sur le marché par la société Haemonetics ainsi que l'utilisation de ses séparateurs MCS + et PCS2.

L'ANSM veille à garantir la sécurité des donneurs de plasma ou de plaquettes lors de l'utilisation des machines d'aphérèse et elle met en place tous les moyens pour que les patients receveurs disposent des produits sanguins dont ils ont besoin.

L'ANSM réalise ainsi un suivi périodique des signalements de matériovigilance sur la présence de particules dans les circuits d'aphérèse.

[49] Lire aussi : "Produits sanguins labiles (PSL) : campagne de suivi des aphérèses en collecte", page 110.

Pompe à insuline implantable Minimed 2007D

En juin 2017, la société Medtronic a informé l'ANSM, les professionnels de santé et les patients de l'arrêt de la production de sa pompe à insuline implantable Minimed 2007D suite à l'arrêt de la fabrication de certains composants. Il s'agit de la seule pompe implantable disponible sur le marché, destinée aux patients diabétiques de type 1, et utilisée notamment pour ceux dont le diabète est hautement instable et ceux résistants à l'insuline par voie cutanée.

En France, ce dispositif est utilisé depuis les années 90 et est à ce jour implanté chez environ 260 patients.

Le fabricant Medtronic s'est engagé à fabriquer une quantité résiduelle de 100 pompes avant l'arrêt définitif de sa fabrication et à maintenir la mise à disposition des consommables associés à leur utilisation.

Des collectifs et associations de patients sont mobilisés en France pour que ce dispositif reste disponible.

En l'absence d'alternatives équivalentes, et au vu de l'impact sanitaire lié à l'arrêt de la fabrication de la pompe Minimed 2007D, un comité de suivi piloté par la DGS avec

l'ensemble des parties prenantes, a été mis en place en février 2020 pour permettre de trouver des solutions alternatives pour les patients concernés.

L'ANSM participe à ce comité qui s'est réuni 5 fois et interagit étroitement avec le fabricant Medtronic pour à la fois suivre les problématiques associées aux difficultés de maintien de cette production dans des conditions de sécurité optimales pour les patients concernés, et également pour apporter son support dans toutes les initiatives permettant de trouver des alternatives de traitement.

L'ANSM a délivré 32 dérogations au titre de l'article 59 du Règlement 2017/745 pour assurer la continuité des soins pour les patients concernés.

L'ANSM apporte également un accompagnement réglementaire aux sociétés qui travaillent sur le développement de dispositifs alternatifs à la pompe Minimed 2007D avec l'objectif de permettre une continuité des soins pour les patients concernés, soit par la mise en œuvre d'essais cliniques soit par la disponibilité de produits disposant du marquage CE réglementaire.

Dispositif de contraception définitive Essure

Bien que le dispositif médical de stérilisation tubaire Essure ne soit plus commercialisé en France depuis août 2017, l'ANSM maintient la surveillance renforcée qu'elle avait mise en place pour ce dispositif au moyen :

- ♦ d'un suivi de tendance mensuel des incidents rapportés en matériovigilance. Ainsi entre janvier 2013 et décembre 2020, l'ANSM a reçu un total de 3 835 signalements relatifs à Essure. Parmi ces signalements, 2 695 décrivaient la survenue de symptômes multiples ;
- ♦ d'une veille de la littérature scientifique et des medias et réseaux sociaux sur le sujet, afin d'évaluer la qualité de vie des femmes après explantation de l'implant Essure et de disposer des analyses histologiques des tissus après explantation en vue d'obtenir des données sur l'évolution dans le temps de l'implant Essure ;
- ♦ du maintien du lien important avec les associations représentant les femmes porteuses ou anciennes porteuses de l'implant Essure pour être à l'écoute de leurs préoccupations et prendre en compte leurs demandes.

Dans ce contexte, une réunion d'échanges s'est tenue le 1^{er} octobre 2020. L'objectif de cette réunion était de faire un état des lieux des connaissances scientifiques acquises sur le dispositif implantable Essure depuis le CSST organisé à l'ANSM en 2017, puis de transmettre les conclusions au Comité de suivi mis en place par la DGS.

Cette réunion a rassemblé :

- ♦ deux associations représentant des femmes porteuses du dispositif (Alerte contraception, Resist) ;
- ♦ des scientifiques et/ou médecins porteurs d'études sur Essure en France ;
- ♦ des experts ponctuels mobilisés par l'ANSM et d'anciens experts du CSST de 2017 ;
- ♦ des représentants institutionnels (DGS).

Onze études françaises ont été présentées, ainsi que 3 expertises.

Les 3 principaux constats issus de la réunion d'échanges ont été que :

- ♦ l'information des femmes porteuses d'Essure et des professionnels de santé devait être renforcée ;
- ♦ dans la plupart des cas, l'explantation permettrait d'améliorer la santé des femmes qui présentent des effets indésirables importants ;
- ♦ la recherche scientifique devrait être poursuivie.

Pour en savoir plus



Le contrôle du marché

Les opérations d'évaluation et de contrôle du marché des DM et DMDIV par l'ANSM ont pour but de vérifier la conformité des produits mis sur le marché en France pour garantir la sécurité des patients et des utilisateurs. Elles s'appuient notamment sur l'examen de la déclaration CE de conformité établie par le fabricant, la revue de la documentation technique, la vérification du système qualité du fabricant et la réalisation de contrôles en laboratoire.

Elles sont mises en œuvre suite à l'analyse :

- ♦ des déclarations de vigilance reçues,
- ♦ des données et informations issues du marché ou publiées,
- ♦ des données issues des déclarations et communications obligatoires réalisées par les fabricants, mandataires et distributeurs,

- ♦ de saisines reçues de tiers (patients, institutions, fabricants, professionnels de santé, autres autorités sanitaires internationales, etc.).

Ces opérations de contrôle du marché concernent :

- ♦ un dispositif ou un groupe de dispositifs concernés par une problématique particulière,
- ♦ une catégorie ou famille de dispositifs dans le cas d'un contrôle préventif sur une thématique précise.

Dans ce cadre, l'ANSM peut être amenée à prendre des décisions, à réaliser des enquêtes, à communiquer ou encore à réunir des experts pour répondre à la problématique.

Pour en savoir plus



Identification des DM et des DMDIV sur le marché

L'ANSM recense chaque année l'arrivée sur le marché des nouveaux dispositifs médicaux.

Outre les fabricants français de dispositifs de classe I et de dispositifs sur mesure qui doivent établir une déclaration obligatoire de leur activité, les fabricants, mandataires ou distributeurs de dispositifs des autres classes doivent effectuer obligatoirement une communication à l'ANSM.

Cette communication, préalable à la mise sur le marché sur le territoire français, permet de connaître les dispositifs utilisés sur le territoire national, ainsi que les acteurs du marché. Elle est importante dans le cadre des activités de surveillance du marché que l'ANSM serait amenée à engager.

Pour les DMDIV, cette déclaration par les fabricants français est obligatoire, quelle que soit la classe du produit.

Campagnes thématiques par gammes de produits

L'ANSM peut procéder, de façon proactive, à tout moment de la vie d'un dispositif médical, à une évaluation de la conformité réglementaire et du rapport bénéfice-risque dans le cadre de la surveillance du marché, en complément de la gestion des signalements de vigilance.

Pour cela, elle mène des opérations de contrôle sur des gammes de produits, destinées à vérifier la démonstration de la conformité aux exigences essentielles, la qualité de la procédure suivie par le fabricant et, le cas échéant, celle suivie par l'organisme notifié.

Contrôle de qualité des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements

Le contrôle sur les dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants concerne environ 60 000 appareils, qui sont à ce jour en service en France.

Les modalités de ce contrôle de qualité ont été progressivement fixées par l'ANSM, qui s'appuie actuellement sur 13 organismes indépendants agréés chargés de vérifier sur site la conformité aux 11 référentiels de contrôle établis par l'ANSM.

Par ailleurs, les organismes de contrôle, ainsi que les utilisateurs, doivent signaler à l'ANSM les non-conformités constatées lors des contrôles de qualité. En cas de non-conformité grave, l'ANSM notifie aux exploitants de l'installation la nécessité de cesser l'exploitation jusqu'à remise en conformité.

Pour en savoir plus



Publication d'un rapport sur les performances des tests rapides oro-pharyngés de dépistage des angines à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A

La lutte contre l'antibiorésistance est un enjeu mondial de santé publique, celle-ci étant estimée par l'OMS comme l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. L'antibiorésistance est directement liée à la surconsommation et au mésusage des antibiotiques.

Dans le cadre de la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance lancée en France en 2016, le recours aux tests rapides est encouragé, notamment le test rapide d'orientation diagnostique (TROD) angine, qui permet de différencier angines

virales et bactériennes. Un état des lieux des tests commercialisés a été publié en novembre 2019.

L'ANSM a réalisé une étude des performances effectives de certains TROD, c'est-à-dire leur sensibilité analytique, qui est la probabilité d'avoir un résultat positif chez les sujets porteurs du streptocoque responsable de l'angine bactérienne. Sur la base des échantillons transmis par les fabricants, les performances de 17 TROD ont été évaluées dans les laboratoires de contrôle de l'ANSM.

Suspension de la mise sur le marché des produits dentaires de la société Easy System

L'ANSM a pris une décision de police sanitaire à l'encontre de la société Easy System Implant, qui suspend la mise sur le marché de ses implants dentaires, composants prothétiques, vis d'ostéosynthèses et ancillaires

associés. Cette décision a été prise en raison de non-conformités réglementaires (absence de certificat CE depuis août 2017).



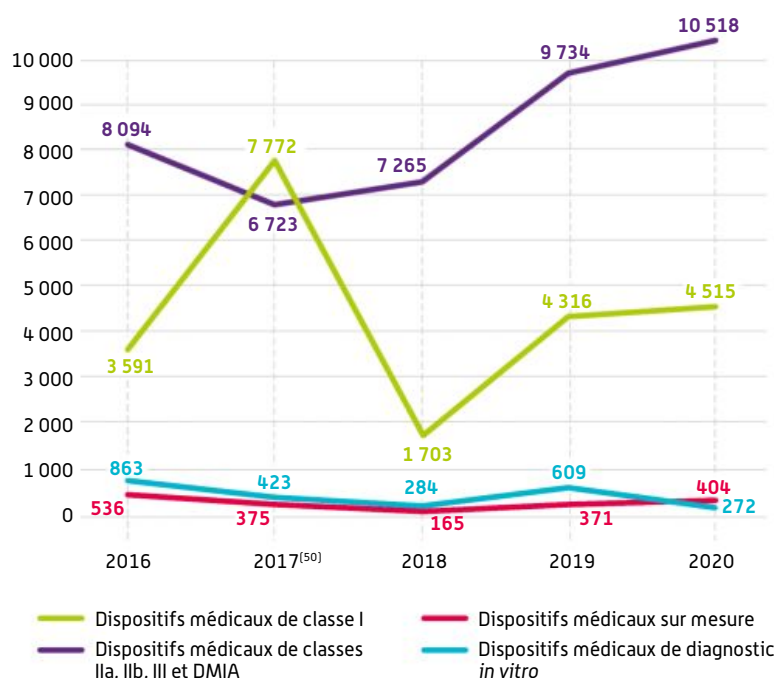
Contrôle national de qualité des examens de biologie médicale

Le contrôle national de qualité des examens de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 800 laboratoires de biologie médicale (LBM) exerçant en France.

Ce contrôle permet l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire, ainsi que l'évaluation de la performance globale des laboratoires interrogés sur la réalisation d'un examen. Il permet également de contrôler les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés dans les laboratoires.

Données 2020

ENREGISTREMENT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX



CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ÉMETTEURS DE RAYONNEMENTS

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de nouveaux référentiels	2	0	0	1	0
Nombre de non-conformités déclarées	1 176	726	730	923	846

CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ DES EXAMENS DE BIOLOGIE MÉDICALE

Discipline	Opération	Mois	Examen contrôlé	Nombre maximum de laboratoires / experts contrôlés par opération
Dosage de la plombémie	20PLO1	Octobre	PLO-20-01, PLO-20-02, PLO-20-03, PLO-20-04, PLO-20-05 : plombémie	25

[50] Une déclaration importante d'environ 4 000 DM a été reçue en 2017. Dans cette déclaration, toutes les déclinaisons de gamme ont été saisies de manière individuelle, ce qui a contribué à augmenter fortement les chiffres d'enregistrement. Désormais, les déclinaisons de gamme sont enregistrées ensemble et comptent pour 1 enregistrement. En 2018, l'ANSM a reçu et enregistré moins de déclarations et le nombre de DM par déclaration était moins important.

Le contrôle de la publicité

Depuis 2011, le champ d'application du contrôle de la publicité a été élargi aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. C'est un outil complémentaire pour encadrer leur sécurité d'emploi.

La publicité doit présenter le DM ou le DMDIV de façon objective, notamment en termes de performance ou de conformité aux exigences essentielles de sécurité, et favoriser son bon usage. En outre, la publicité auprès du public est interdite pour les DM des classes II b et III remboursables.

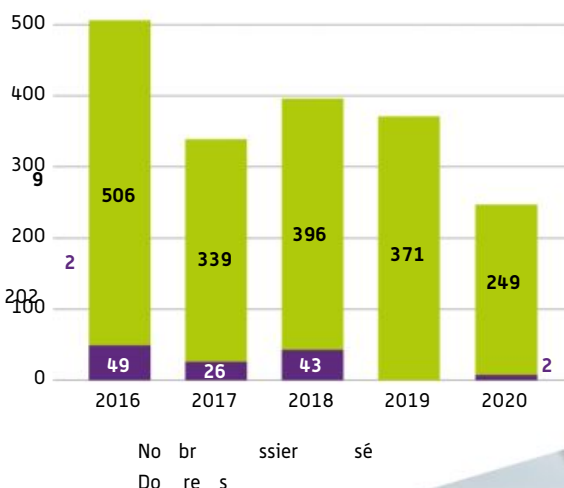
Le contrôle de la publicité s'exerce *a priori* pour certaines catégories de dispositifs médicaux (présentant un risque important pour la santé humaine) dont la liste est définie par un arrêté ministériel. La publicité des autres DM ou DMDIV fait l'objet d'un contrôle *a posteriori*, sans dépôt systématique à l'ANSM.

Pour en savoir plus



Données 2020

CONTRÔLE DE LA PUBLICITÉ EN FAVEUR DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*



4 La surveillance des autres produits de santé

La surveillance des produits cosmétiques

Comme pour les dispositifs médicaux, la mise sur le marché des produits cosmétiques s'effectue dans un cadre réglementaire européen. Celle-ci se fait sous la responsabilité du fabricant ou de son représentant, sans autorisation préalable, sous réserve de ne pas nuire à la santé humaine dans les conditions normales d'emploi et avec mention de leur composition pour l'information des consommateurs.

Les opérateurs, notamment les fabricants et les responsables de la mise sur le marché, sont tenus de constituer un dossier comprenant une évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, tenant compte du profil toxicologique des substances entrant dans sa composition et de leur niveau d'exposition. Ce dossier doit être tenu en permanence à la disposition des autorités.

L'ANSM assure avec la direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) la surveillance du marché des produits cosmétiques.

Quatre leviers d'action principaux peuvent être mobilisés par l'ANSM :

- ◆ l'évaluation du risque dans le cadre d'expertise toxicologique à partir des déclarations de cosmétovigilance,
- ◆ l'inspection des opérateurs^[51],
- ◆ le contrôle des produits en laboratoires,
- ◆ l'information des professionnels et du grand public.

L'ANSM peut élaborer des recommandations et peut prendre des mesures de police sanitaire en cas de danger pour la santé humaine.

Pour en savoir plus



La cosmétovigilance

L'ANSM assure la surveillance des effets indésirables survenus avec l'utilisation des produits cosmétiques et prend les mesures nécessaires destinées à mieux encadrer l'utilisation de ces produits et des substances qui entrent dans leur composition.

Le système de cosmétovigilance repose sur :

- ◆ la déclaration par les professionnels de santé, les industriels ou les utilisateurs des effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit cosmétique,

- ◆ le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'analyse de ces incidents par l'ANSM, et l'éventuelle prise de mesures correctives.

L'ANSM participe également au système européen de cosmétovigilance.

Pour en savoir plus



La surveillance du marché

L'ANSM exerce une surveillance des produits cosmétiques présents sur le marché français. Le plus souvent, ces activités donnent lieu à des coopérations avec d'autres institutions, en particulier avec la DGCCRF et l'Anses.

Pour en savoir plus



[51] Lire aussi "L'inspection des produits cosmétiques", page 114

La surveillance des produits de tatouage

La réglementation applicable aux produits de tatouage se rapproche de celle des cosmétiques. Ils ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur mise sur le marché. Il incombe à la personne responsable de la mise sur le marché de garantir des produits satisfaisant aux exigences législatives, réglementaires et ne présentant aucun danger pour la santé.

Les produits de tatouage sont traités dans le cadre du Conseil de l'Europe par le comité d'experts sur les produits cosmétiques.

L'ANSM assure la surveillance des effets indésirables survenus avec l'utilisation de ces produits et prend les mesures nécessaires destinées à mieux encadrer leur utilisation et les substances qui entrent dans leur composition. Elle coordonne son action avec la DGCCRF.

Pour en savoir plus



Données 2020

230 signalements de cosmétovigilance traités par l'ANSM (contre 228 en 2019), dont près de la moitié classés en graves.



5 L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé

Au travers de son activité d'inspection, l'ANSM veille à la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais cliniques, investigateurs, installations d'essais...) ainsi qu'à la qualité et à la sécurité des produits de santé, y compris des matières premières.

Ainsi l'ANSM :

- ♦ contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques), aux niveaux national, communautaire et/ou international,
- ♦ gère les établissements (autorisations, agréments, déclarations...),
- ♦ s'assure que les dispositions réglementaires opposables sont mises en œuvre, par des inspections sur le terrain (en France ou à l'étranger) dans le cadre d'un programme annuel ou inopinées.

L'objectif d'une inspection est :

- ♦ d'apprécier la conformité des opérateurs aux bonnes pratiques ou référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique,
- ♦ de s'assurer de la capacité des opérateurs à produire des données et/ou des produits de santé de qualité,
- ♦ de mener des investigations techniques à la suite d'un signalement,
- ♦ de recueillir le cas échéant des faits permettant la conduite d'actions administratives ou judiciaires.

Le programme annuel d'inspection est organisé selon une approche par le risque qui associe :

- ♦ les requis réglementaires,
- ♦ le risque intrinsèque lié aux activités exercées par les opérateurs,
- ♦ l'historique d'inspection des opérateurs,
- ♦ les signalements reçus par l'ANSM,
- ♦ les saisines internes ou externes,
- ♦ des campagnes sur une thématique,
- ♦ le suivi des suites administratives.

La direction de l'inspection de l'ANSM est accréditée par le COFRAC (Comité français d'accréditation) selon le référentiel ISO/CEI 17020. Cette accréditation constitue une reconnaissance de la qualité des activités d'inspection de l'ANSM, de leur conformité à la déontologie et aux règles internationales d'impartialité, d'indépendance et de compétence.

Pour en savoir plus



Données 2020

441

inspections
réalisées par l'ANSM
(660 en 2019) dont :

15%

d'inspections
documentaires

3%

d'inspections
inopinées

2%

d'inspections
réalisées à l'étranger

Le nombre d'inspections est en baisse par rapport aux années précédentes compte tenu des contraintes liées au confinement et de la gestion de la crise de la COVID-19.

DÉCISIONS ADMINISTRATIVES PRONONCÉES

L'année a été marquée par une confirmation du nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspection



40 injonctions prononcées
par l'ANSM (50 en 2019)

3 décisions de police sanitaire
(8 en 2019)

4 sanctions financières
(2 en 2019)

Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°11

87% : taux de suites d'inspections sensibles contrôlées
(socle 85% - cible 100%)

COVID-19

O I -1

O I -19

COVID-19

FAITS
MARQUANTS

Accélération de la dématérialisation des démarches administratives via l'outil "Démarches simplifiées" (DS)

Qu'est-ce que l'outil "Démarches simplifiées" ?

Il s'agit d'une application en ligne prête à l'emploi, développée, hébergée, maintenue par la Direction interministérielle du numérique (Dinum) et mise à la disposition de l'ensemble des organismes publics. Elle permet de dématérialiser des démarches administratives grâce à un générateur de formulaires et une plateforme d'instruction de dossiers.

Les démarches de la direction de l'inspection dans DS

L'outil "Démarches simplifiées" répondant aux besoins des utilisateurs, la direction de l'inspection a poursuivi en 2020 la dématérialisation de ses démarches par son intermédiaire. Son utilisation a notamment été étendue :

- ♦ à la gestion des activités liées aux médicaments de thérapie innovante,
- ♦ à la déclaration des responsables de pharmacovigilance,
- ♦ à la déclaration des établissements de fabrication ou de conditionnement des produits cosmétiques,
- ♦ à la soumission en vue de l'exportation vers des pays tiers des demandes de certificats de conformité aux BPF pour les établissements de fabrication ou de conditionnement des produits cosmétiques.

La direction de l'inspection compte aujourd'hui 26 démarches dématérialisées via "Démarches simplifiées", dans presque tous les secteurs inspectés. Elle poursuit sa politique de dématérialisation en 2021, avec la mise en ligne prévue de 5 nouvelles démarches.

Un exemple : la dématérialisation des demandes relatives aux établissements pharmaceutiques

Les demandes d'autorisation mentionnées à l'article L.5124-3 du CSP, relatives aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP, dans le cas de leur ouverture ou de leur modification, sont envoyées à l'ANSM par le pharmacien responsable au moyen de la plateforme "Démarches simplifiées" (DS). Ces demandes, adressées à la Directrice générale de l'ANSM, contiennent des éléments permettant d'évaluer la conformité à la réglementation pharmaceutique des projets d'ouverture ou de modification des établissements et d'apprécier l'adéquation entre la nature des activités et les moyens mis en œuvre.

Les différentes demandes sont adressées à l'ANSM par le dépôt exclusif d'un dossier sur la plateforme DS. La soumission d'un dossier comporte la saisie en ligne de données dans un formulaire spécifique et un dépôt au format PDF de pièces justificatives. Un accusé de réception du dossier est adressé automatiquement par voie électronique à chaque soumission initiale.

L'utilisation de "Démarches simplifiées" a permis au pôle inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes de :

- ♦ gérer et instruire, y compris à distance, les dossiers soumis à l'ANSM par les demandeurs,
- ♦ échanger facilement avec les demandeurs, par la messagerie dédiée de la plateforme.

Depuis le 1^{er} janvier 2020, seuls les dossiers soumis sur la plateforme DS sont acceptés.

Depuis le 1^{er} octobre 2019, près de 422 dossiers ont pu être traités au moyen de DS.

Autre fait marquant

- ♦ Adaptation des modalités d'inspection en 2020^[52]

[52] Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 – S'adapter face à la crise sanitaire", page 193.

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

L'inspection des essais précliniques

L'ANSM inspecte les installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain, les produits cosmétiques, les produits de tatouage et, sur saisine, les dispositifs médicaux.

Les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent le référentiel appliqué par l'ensemble des installations d'essais des pays membres de l'OCDE pour assurer la qualité et l'acceptation mutuelle des données des essais de sécurité non cliniques.

L'inspection des essais cliniques

L'ANSM inspecte les sites où sont réalisés les essais cliniques ainsi que les promoteurs de ces recherches ou les sous-traitants de ces promoteurs (CRO). Ces inspections portent sur la sécurité et les droits des personnes qui

participent à des essais et sur la vérification de la qualité et la crédibilité des données obtenues.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent le référentiel pour les essais portant sur les médicaments.

Données 2020

27 inspections d'essais **précliniques** réalisées par l'ANSM en France



18 inspections d'essais **cliniques** réalisées par l'ANSM en France



Essais précliniques	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	36	29	31	30	27
Injonctions	0	0	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	1	0

Essais cliniques	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	38	41	37	33	18
• dont en France	28	32	26	27	18
• dont à l'étranger	10	9	11	6	0
Injonctions	0	1	0	0	1
Décisions de police sanitaire	0	0	0	2	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	2	0	5	1

L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

Les opérateurs qui mettent en œuvre des activités participant à la mise sur le marché français ou européen de médicaments sont soumis à une autorisation préalable de la part de l'ANSM en tant qu'établissement pharmaceutique.

L'inspection des établissements pharmaceutiques permet de vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux bonnes pratiques de distribution

en gros (BPDG) des médicaments, ainsi que la conformité aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV).

Les opérateurs qui exercent des activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives sont soumis à un régime d'autorisation par l'ANSM. Les opérateurs qui exercent ces mêmes activités pour les excipients sont soumis à un régime déclaratif.

Les inspections de ces opérateurs visent notamment à vérifier la conformité aux BPF et aux bonnes pratiques de distribution (BPD).

FAITS MARQUANTS

Lancement du comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont au cœur d'enjeux majeurs sur le plan thérapeutique, notamment pour le traitement de maladies rares et graves. Les CAR-T cells sont un exemple de MTI. Ils sont utilisés notamment en hématologie pour le traitement de pathologies réfractaires, comme certains lymphomes et leucémies. L'utilisation des MTI se développe et de nombreux essais cliniques sont en cours pour de nouvelles indications thérapeutiques et le placement en lignes thérapeutiques plus avancées.

Les MTI se distinguent des médicaments chimiques et biologiques traditionnels par leur nature, leur origine humaine et sont issus de procédés de production complexes, qui nécessitent des expertises techniques et des lieux de production spécifiques. Leur fabrication est possible aujourd'hui grâce à des filières de R&D et de production adaptées, parmi les plus innovantes dans le milieu de la santé. L'ANSM est l'autorité compétente pour ces produits, elle attribue les autorisations d'activité et surveille la mise à disposition de ces innovations thérapeutiques, au plus près des besoins des patients.

En France, plusieurs établissements publics et privés sont reconnus comme des leaders dans ce domaine et s'appuient sur des compétences, des expertises et des infrastructures de pointe pour mettre à disposition ces traitements. L'industrialisation de la production de ces MTI est le fruit de collaborations étroites entre la recherche hospitalo-universitaire, des start-up et les industriels.

Le contexte réglementaire de ce domaine est très évolutif et depuis 2019, la partie IV des bonnes pratiques de fabrication s'applique aux MTI disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), aux MTI expérimentaux (y compris ceux préparés par des établissements de santé) et aux MTI préparés ponctuellement (MTI-PP). Ces bonnes pratiques définissent les exigences de qualité, de traçabilité et de gestion du risque pour ces médicaments. L'ANSM a activement contribué à l'élaboration de ces règles européennes et s'assure de leur bonne application.

Dans ce contexte et avec l'objectif de favoriser les échanges directs et d'instaurer des partages d'informations réguliers et constructifs, l'ANSM a installé en octobre 2020 un comité d'interface dédié aux MTI qui se réunit trois fois par an. Il permettra notamment d'aborder les sujets en lien avec les évolutions réglementaires, les autorisations (essais cliniques/produits/établissements) et les bonnes pratiques. Les ordres du jour et les comptes rendus sont publiés sur le site internet de l'ANSM.

Un large panel d'acteurs du domaine des MTI participe à ce comité :

- ♦ les centres hospitaliers universitaires disposant d'unités de fabrication s'appuyant sur les travaux de leur recherche et l'expérience acquise dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique,
- ♦ d'autres établissements publics comme l'Établissement français du sang et le Centre de transfusion sanguine des armées,
- ♦ le secteur industriel privé, riche d'un écosystème varié allant de la start-up à des établissements désormais intégrés aux grands groupes pharmaceutiques. Ils sont représentés par les associations et les organisations professionnelles que constituent France Biotech et le LEEM.

Du côté de l'ANSM, la direction de l'inspection, la direction de l'Europe et de l'innovation, qui inclut le Guichet innovation et orientation et essais précoces, la direction médicale médicaments 1 et la direction des affaires juridiques et réglementaires contribuent à ce comité. Cette initiative s'intègre aux politiques publiques visant à soutenir et développer les acteurs nationaux dans l'objectif de favoriser la mise à disposition des thérapies innovantes pour les patients français et européens.



Gestion des dispositifs de sécurité

Depuis février 2019, l'industrie pharmaceutique doit appliquer le règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain.

Les opérateurs ont ainsi l'obligation de mettre en place sur chaque boîte de médicaments des dispositifs de sécurité comprenant un dispositif antieffraction ("stick d'inviolabilité") et un identifiant unique (sérialisation) pour les médicaments à prescription médicale obligatoire afin de sécuriser la chaîne de distribution pharmaceutique et prévenir l'introduction de médicaments falsifiés. L'identifiant unique de chaque boîte est chargé au niveau du répertoire européen (EMVS) par le titulaire de l'AMM et est contrôlé lors de sa dispensation par l'utilisateur final (hôpitaux, officines...).

L'ANSM contribue au déploiement du processus de sérialisation au niveau européen en participant aux réunions de la Commission européenne. Au niveau national, l'ANSM participe aux réunions de coordination avec les parties prenantes, notamment avec FRANCE-MVO (*France Medicines Verification Organisation*) qui gère le répertoire national de sérialisation, les opérateurs et leurs représentants (Leem, Gemme, CSRP...).

Depuis janvier 2020, la gestion des dispositifs de sécurité des médicaments est intégrée dans le planning d'inspections des opérateurs. Ainsi, une campagne d'évaluations documentaires à distance de 6 dépositaires a été réalisée sur cette thématique. Elle a permis de mettre en évidence 57 non-conformités, portant principalement sur les systèmes informatisés, la gestion des destinataires nécessitant une désactivation de l'identifiant unique et le traitement des retours.

Autres faits marquants

- ◆ **Mise en place d'un portail de télé-enregistrement des personnes de référence en matière de pharmacovigilance en France (RPV)**

Ce télé-enregistrement concerne l'ensemble des RPV et est réalisé *via* l'application Démarches simplifiées. Ce télé-enregistrement se substitue à la déclaration réalisée au préalable par voie postale ou courrier électronique. Contact : declarationRPV@ansm.sante.fr

- ◆ **Partage d'expériences avec la Belgique concernant les inspections des médicaments biologiques**

La collaboration de l'ANSM avec l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), autorité compétente belge, permet un partage d'expérience entre les deux agences dans le domaine de la supervision de la fabrication des médicaments biologiques, en particulier des vaccins. Cette collaboration couvre aussi bien la mise en pratique de la réglementation européenne que les

spécificités méthodologiques et techniques des inspections. Elle s'est concrétisée en 2020 par une observation des missions réalisées par l'inspectat belge concernant ces produits à haute valeur ajoutée et d'une importance particulière dans la période pandémique.

- ◆ **Réflexion sur la mise en place d'une nouvelle stratégie d'inspection des fabricants d'excipients**

Depuis 2020, l'ANSM a engagé cette réflexion en s'appuyant sur les principes de la réglementation européenne en vigueur (lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain). Dans ce cadre, un projet de doctrine a été initié et a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'ANSM du 16/12/2020 au 31/01/2021.

Données 2020

760 établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France

170 inspections dans le domaine du médicament réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

67 inspections dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES RECENSÉS EN FRANCE⁽⁵³⁾



dont :

- 426** fabricants et/ou importateurs
- 408** distributeurs en gros
- 271** exploitants

INSPECTION DES OPÉRATEURS MATIÈRES PREMIÈRES

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	96	98	110	105	67
• dont en France	81	81	90	84	62
• dont à l'étranger	15	17	20	21	5
Injonctions	2	3	3	7	3
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	2	0	2	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES (exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	209	231	238	227	154
• dont en France	191	211	227	213	150
• dont à l'étranger	18	20	11	14	4
Injonctions	19	19	24	19	14
Décisions de police sanitaire/suspensions	4	1	1	2	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	5	4	1	1	1

INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	27	29	27	32	16
• dont en France	27	29	27	31	16
• dont à l'étranger	0	0	0	1	0
Injonctions	5	0	3	3	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS

	2016	2017	2018	2019	2020
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	59	48	43	57	44
Décisions de fermeture	70	60	44	43	45
Autorisations de modification	-	-	110	130	146
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	267	288	197	228	121
Établissements "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les substances actives délivrés suite à inspection	61	111	79	65	41

(53) Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

La préparation, l'importation et la conservation de produits issus du corps humain (produits sanguins, tissus, cellules, lait maternel) et des autres produits biologiques

(micro-organismes et toxines) font l'objet d'un encadrement par un régime d'agrément ou d'autorisation préalable pour les établissements concernés.

Les cellules et les tissus

L'Agence autorise les activités de préparation, conservation, distribution, cession, importation et exportation de cellules et de tissus d'origine humaine à des fins de greffe.

Elle mène également des inspections visant à évaluer la conformité aux bonnes pratiques.

Les produits sanguins labiles

L'Agence contrôle, par des inspections réalisées sur les sites de l'Établissement français du sang (EFS) et du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA), la conformité du déroulement des activités transfusionnelles en lien avec les produits sanguins labiles.

Toutes les étapes de la chaîne transfusionnelle sont ainsi inspectées régulièrement aux niveaux local, régional et

national. En parallèle, l'Agence instruit les dossiers des établissements de transfusion sanguine de l'EFS et du CTSA et délivre des agréments qui autorisent leur fonctionnement et leurs modifications en conformité avec les schémas régionaux d'organisation de la transfusion sanguine (SROTS) issus du Schéma directeur national de la transfusion sanguine (SDNTS)

Le lait maternel à usage thérapeutique

Depuis 2005, la compétence sur le lait maternel collecté et traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé dans la prise en charge des grands prématurés a été confiée à l'ANSM.

L'Agence intervient au moment de l'instruction technique des demandes d'autorisation de fonctionnement des lactariums, délivrées par les ARS. Elle mène également des inspections visant à évaluer la conformité aux bonnes pratiques.

Le régime d'autorisation des micro-organismes et toxines

Cette mission implique deux niveaux d'intervention : 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.

La détention, la mise en œuvre, le transfert entre établissements, l'importation, l'exportation de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (MOT) nécessitent une autorisation de l'ANSM. Les autorisations sont délivrées après évaluation des risques en matière de sécurité et de sûreté biologiques.

Les inspections ont pour but de vérifier que les activités exercées au sein des laboratoires sont conformes aux autorisations délivrées par l'ANSM et que le fonctionnement des installations répond bien aux exigences de maîtrise de sécurité et de sûreté biologiques.

L'ANSM réalise également le suivi des personnes autorisées et habilitées à détenir et manipuler des MOT ainsi que la collecte des déclarations administratives et de tout fait susceptible d'engendrer la dissémination des MOT.



FAITS MARQUANTS

Comité scientifique temporaire “Contrôles microbiologiques du lait maternel issu des lactariums”

Le lait maternel pasteurisé issu des lactariums est un produit de santé administré aux nourrissons sur prescription médicale. Préalablement à son administration, des contrôles réglementaires doivent être réalisés afin de prévenir la contamination microbiologique des nourrissons par ce lait.

Parmi ces mesures de sécurité sanitaire, des contrôles sérologiques des candidates au don et des tests bactériologiques effectués sur le lait sont déjà réalisés de façon systématique depuis 2006.

Toutefois, l'amélioration des connaissances sur la prématurité et sur les agents biologiques pathogènes, le progrès des techniques d'analyses et l'évolution de la nature et de la perception des risques biologiques, conduisent à reconsidérer les mesures de sécurisation du lait issu des lactariums.

Dans ce contexte, l'ANSM, en lien avec la DGS et la DGOS, a réuni un Comité scientifique temporaire (CST) dont les travaux se sont déroulés de juin 2019 à novembre 2020.

Ce comité, composé de spécialistes dans les domaines de la microbiologie et de la néonatalogie dont des experts internationaux, a permis à l'ANSM de consulter la communauté médicale et scientifique sur le sujet. Des représentants d'associations constituées autour de l'allaitement et de la prématurité ont également été invités à suivre les séances du comité.

Les travaux du CST se sont déroulés en trois étapes :

1. caractériser les populations auxquelles est prescrit le lait maternel pasteurisé (nourrissons, prématurés ou grands prématurés) et identifier les risques en fonction du développement des systèmes digestif et immunitaire de ces nourrissons ;
2. analyser les risques présentés par les différents agents microbiologiques pouvant affecter les nourrissons (bactéries, virus, champignons, toxines, etc.) ;
3. définir, sur ces bases, les meilleures modalités du contrôle microbiologique.

L'avis du CST relatif aux contrôles microbiologiques du lait maternel issu des lactariums constitue une base solide et impartiale à une évolution de la réglementation sur le lait maternel issu des lactariums, prévue en 2021.



Autres faits marquants

• Publication des bonnes pratiques de prélèvement tissus-cellules

L'ANSM a révisé les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, en collaboration étroite avec l'Agence de la biomédecine. Ces règles sont destinées aux professionnels de santé réalisant les prélèvements de tissus et de cellules à des fins de greffe et renforcent la sécurité des donneurs et la qualité des produits prélevés. La révision s'est appuyée sur les retours d'expérience des banques de tissus et des unités de thérapie cellulaire, ainsi que sur une large consultation publique.

• Intégration au groupe d'experts sur les inspections des produits sanguins, des tissus et des cellules de la Commission européenne

Le groupe de travail des autorités nationales compétentes chargées de la supervision des substances d'origine humaine a pour mission d'harmoniser les pratiques d'inspection des produits sanguins labiles, des produits de thérapie cellulaire et des tissus au sein de l'Union européenne. La participation de l'ANSM vise à contribuer à la qualité et la sécurité de ces produits d'intérêt et de leurs flux en Europe.

• MOT : poursuite des travaux de révision de la réglementation

L'ANSM, la DGS et le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN) ont conjointement identifié la nécessité de faire évoluer la liste des MOT. Ce processus, démarré en 2019, s'est poursuivi en 2020 pour incrémenter 3 étapes successives :

- En 2019, un Comité scientifique temporaire de 13 experts externes, organisé par l'ANSM, a proposé une liste actualisée des bactéries, toxines et virus.

- L'Agence a ensuite saisi le Haut conseil des biotechnologies (HCB) et son avis a contribué à élaborer une nouvelle définition des parties de MOT (séquences nucléotidiques des micro-organismes et séquences peptidiques des toxines, qui sont également soumises à la réglementation). La démarche a été étayée en saisissant également cinq Centres nationaux de référence (CNR).

- En 2020, l'ANSM a invité le Conseil national consultatif pour la biosécurité (CNCB) à déterminer si les changements envisagés sur la liste des MOT, sont compatibles avec les enjeux de défense et de sûreté nationale, notamment en tenant compte des progrès de la biologie de synthèse. Le CNCB prévoit de rendre son avis en 2021.

• Produits sanguins labiles (PSL) : campagne de suivi des aphérèses en collecte^[54]

L'activité d'aphérèse a fait l'objet de signalements ponctuels de matériovigilance depuis 2016 qui ont donné lieu à des investigations détaillées sur les séparateurs utilisés en collecte pour les prélèvements de plasma et de plaquettes, ainsi que sur les dispositifs médicaux à usage unique (DMU) associés.

Pour s'assurer de la robustesse des conclusions des expertises réalisées, l'Agence a mis en place depuis mi-2020 un programme de suivi sur le terrain de l'utilisation des séparateurs et de leurs DMU. Ainsi, lors des inspections réalisées sur les sites de collecte fixe ou mobile, a été systématiquement décliné un plan spécifique d'examen de l'organisation de la maintenance de tous les séparateurs utilisés en France et des modalités du contrôle à réception des DMU. Ce plan de surveillance se poursuivra *a minima* jusqu'à la fin 2021.

[54] Lire aussi "Dispositifs médicaux d'aphérèse utilisés lors du prélèvement de certains composants du sang d'un donneur", page 94.

Données 2020

77 inspections dans le domaine des produits sanguins et des produits biologiques réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger



INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections des unités de thérapie cellulaire et banques de tissus	37	28	26	24	20
Inspections des produits sanguins labiles	26	17	27	32	35
Inspections des lactariums	15	7	10	14	7
Injonctions	5	5	6	2	0
Décisions de police sanitaire/suspensions	0	0	2	0	0

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ, EFS (NON EP), ASSOCIATIONS, ORGANISMES PRIVÉS (MTIpp, MTI ex, TC)

	2016	2017	2018	2019	2020
Autorisations d'ouverture	31	37	5	4	8
Décisions de fermeture	2	6	0	4	3
Autorisations de modification	24	66	110	118	97

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES

	2016	2017	2018	2019	2020
Autorisations d'ouverture et renouvellements	0	3	13	0	0⁽⁵⁵⁾
Décisions de fermeture	0	0	0	0	0
Autorisations de modifications	30	36	50	42	31

SURVEILLANCE DES LACTARIUMS

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de dossiers instruits	26	3	3	2	4

MICRO-ORGANISMES ET TOXINES

	2016	2017	2018	2019	2020
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	662	827	1 069	983	810
Nombre de dossiers de demandes reçus pour la détention de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	41	44	50	50	41
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	2
Laboratoires et établissements					
Nombre d'établissements	110	109	112	103	102
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	152	146	129	120	120
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	32	30	33	30	15
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires (hors consignations)	1	1	0	1	0

(55) L'ordonnance n° 2016-1406 du 20 octobre 2016 portant adaptation et simplification de la législation relative à l'établissement français du sang et aux activités liées à la transfusion sanguine a supprimé la durée limitée des agréments des Établissements de transfusion sanguine en introduisant l'article L. 1222-11 du Code de la santé publique qui prévoit notamment que "V. – L'agrément mentionné au III est délivré pour une durée illimitée. [...]".

L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

L'ANSM inspecte les différents acteurs intervenant dans le domaine des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) : organismes notifiés, fabricants, mandataires et distributeurs, afin de veiller au respect des exigences réglementaires applicables. Ces entreprises sont environ 3 500 en France.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2020, il a porté sur les DM de classe I présentant un enjeu spécifique pour les patients (lits médicaux...) et de classe IIa/b, les logiciels considérés comme des DM et sur les DM de classe IIb et III dont le fabricant est établi en France.

FAITS MARQUANTS

Renouvellement de l'habilitation de l'organisme GMED jusqu'au début de l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen

Dans le contexte de crise sanitaire, le règlement (UE) 2020/561 paru au Journal Officiel de l'Union européenne le 24 avril 2020, a reporté d'un an la date d'application de certaines dispositions du règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Ainsi, les désignations des organismes notifiés au titre des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE ne sont plus caduques à compter du 26 mai 2020 mais du 26 mai 2021.

Un organisme notifié évalue et délivre le marquage CE nécessaire à la commercialisation de nombreux dispositifs médicaux en Europe.

En vue de permettre à l'organisme notifié français de continuer la certification de produits selon les directives jusqu'au début de l'entrée en vigueur du règlement, l'Agence a renouvelé le 2 octobre 2020 la décision d'habilitation de l'organisme GMED chargé de la mise en œuvre des procédures de certification selon ces directives, au terme du processus prévu par la réglementation.

Certification des dispositifs médicaux : le GMED désigné comme organisme notifié au titre du nouveau règlement européen

La désignation des organismes notifiés selon le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux renforce le niveau d'exigence applicable aux organismes notifiés, aussi bien lors de leur désignation initiale que lors des réévaluations périodiques de chaque organisme notifié. Ces évaluations sont menées par l'autorité responsable nationale - l'ANSM en France - conjointement avec une équipe européenne d'évaluation. Cette désignation intervient au terme du processus requis par le règlement afin d'assurer le bon fonctionnement des organismes notifiés. Ce processus exigeant est un élément essentiel pour la sécurité des patients. L'autorité nationale assure également le suivi de

l'organisme notifié de façon continue au travers d'actions de surveillance.

La désignation du GMED, qui a été publiée par la Commission européenne le 8 juillet 2020 sur la base européenne de données des organismes notifiés (NANDO), a pris effet le 9 juillet 2020. Depuis cette date, le GMED peut évaluer et certifier les DM conformément au règlement européen. Le champ des activités d'évaluation de la conformité et les différents codes de dispositifs médicaux certifiés par cet organisme notifié peuvent être consultés en suivant le lien vers la désignation dans la base NANDO.

Autre fait marquant

◆ Campagne d'inspection de matériovigilance sur les endoscopes

Cette campagne a été réalisée en France et a concerné cinq distributeurs d'endoscopes inspectés entre janvier 2018 et juillet 2019. La synthèse de cette campagne a été publiée en septembre 2020.

Données 2020

76 inspections dans le domaine des DM, de la matériovigilance et des DMDIV ont été réalisées en France et à l'étranger.

Au programme de contrôle des opérateurs industriels s'ajoutent la surveillance et le suivi de l'organisme notifié français (GMED) et des candidats à la désignation au titre d'organisme notifié. **3** inspections ont été réalisées dans ce cadre en 2020.

Au titre de la contribution de l'ANSM à la coopération entre les autorités compétentes européennes, des inspecteurs de l'ANSM ont participé à l'évaluation conjointe de **3** autres organismes notifiés européens dans le cadre de leur désignation en tant qu'organisme notifié au titre des règlements européens de 2017 sur les DM et les DMDIV.

INSPECTION DES FABRICANTS

	2016	2017	2018	2019	2020
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)					
Inspections	79	79	73	78	53
• dont en France	68	69	64	76	53
• dont à l'étranger	11	10	9	2	0
Injonctions	9	9	8	6	17
Décisions de police sanitaire	2	4	3	4	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	0	0	4	0
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>					
Inspections	44	33	19	26	16
• dont en France	44	32	18	26	16
• dont à l'étranger	0	1	1	0	0
Injonctions	8	7	3	5	3
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections sur site	17	20	14	7	7
• dont en France	17	19	13	7	7
• dont à l'étranger	0	1	1	0	0
Injonctions	2	0	2	1	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

L'inspection des produits cosmétiques

Les entreprises qui interviennent dans le domaine des cosmétiques (personnes responsables de la mise sur le marché, fabricants, distributeurs...) sont environ 3 300 en France, dont 600 exercent des activités de fabrication. Les fabricants de produits cosmétiques sont soumis à une déclaration auprès de l'ANSM.

L'ANSM inspecte les personnes responsables de la mise sur le marché de produits cosmétiques ainsi que les fabricants afin de vérifier la conformité :

- ♦ des dossiers justifiant la mise sur le marché de ces produits (dossier d'information produit),

- ♦ des pratiques de fabrication, de distribution, d'importation et d'exportation des produits au règlement européen sur les produits cosmétiques.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2020, il a porté sur le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits cosmétiques.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'ANSM travaille en collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole de coopération.

Données 2020

6 inspections dans le domaine des produits cosmétiques réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

Établissements de produits cosmétiques	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	36	26	32	22	6
Injonctions	8	9	16	5	0
Décisions de police sanitaire	1	1	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	0	0	0	0

FAITS MARQUANTS

Certificat de respect des bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques

Le décret n°2020-1337 du 2 novembre 2020 introduit des dispositions (article R. 5131-2 du Code de la santé publique) qui prévoient que l'ANSM peut délivrer à tout établissement réalisant une activité de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques qui en fait la demande un certificat attestant qu'il respecte les bonnes

pratiques de fabrication des produits cosmétiques. Ce certificat est destiné uniquement à l'exportation de produits cosmétiques vers un État tiers (hors Union européenne et ne faisant pas partie de l'espace économique européen).

Cette démarche contribue à permettre aux produits cosmétiques fabriqués en France de satisfaire aux exigences administratives de certains pays. Le certificat est valide 3 ans. Cependant, si l'ANSM constate, dans le cadre de ses activités de surveillance du marché, le non-respect des BPF relatives aux produits cosmétiques par l'établissement, le certificat sera retiré après une procédure contradictoire. Les premiers dossiers de demande ont été soumis dès janvier 2021 via un portail dédié en ligne utilisant l'application Démarches simplifiées.

Autre fait marquant

- ♦ **L'ANSM et la DGCCRF** ont publié le 16 avril 2020 des recommandations aux professionnels sur le respect des dispositions prévues par la réglementation pour

une meilleure utilisation des allégations "sans" dans les produits cosmétiques.

5 Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire

Afin de disposer d'une expertise technique et scientifique indépendante, l'ANSM dispose de ses propres laboratoires d'analyses. Elle y réalise des contrôles de natures diverses (biochimiques, immunologiques, physico chimiques, biologiques, microbiologiques, immunohématologiques) sur l'ensemble des produits de santé (déjà sur le marché ou en cours d'autorisation) pour s'assurer de leur qualité et de leur sécurité d'emploi.

L'objectif de ces contrôles est de :

- ♦ vérifier et confirmer la qualité des produits finis et de leurs composants,
- ♦ détecter des défauts de qualité, estimer leur dangerosité potentielle et engager des actions correctives ou préventives,
- ♦ détecter le cas échéant les produits de santé falsifiés et engager des actions coercitives.

Les résultats des contrôles sont utilisés à de nombreuses fins :

- ♦ la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur commercialisation^[56],
- ♦ la surveillance du marché dans un contexte programmé ou pour des demandes dans un contexte dit "d'urgence" dans le cas de suspicions de défaut de qualité,

- ♦ l'aide aux décisions d'autorisation de mise sur le marché,
- ♦ la mise en place d'actions correctives ou préventives,
- ♦ la révision des dossiers,
- ♦ la prise de mesures de police sanitaire, etc.

Ces contrôles sont effectués dans un contexte national, de coordination européenne ou internationale.

L'ANSM joue un rôle majeur au sein du Réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments (ou réseau des OMCL^[57]) piloté par l'EDQM^[58]. Ce réseau permet notamment une reconnaissance mutuelle entre les différentes autorités compétentes des contrôles en laboratoire, encadrés par un référentiel commun de qualité (ISO 17025). Il assure également une coordination des programmes de contrôle, en particulier pour la surveillance du marché européen des médicaments biologiques, biotechnologiques et chimiques.

Pour en savoir plus



[56] Lire aussi "La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang", page 142.

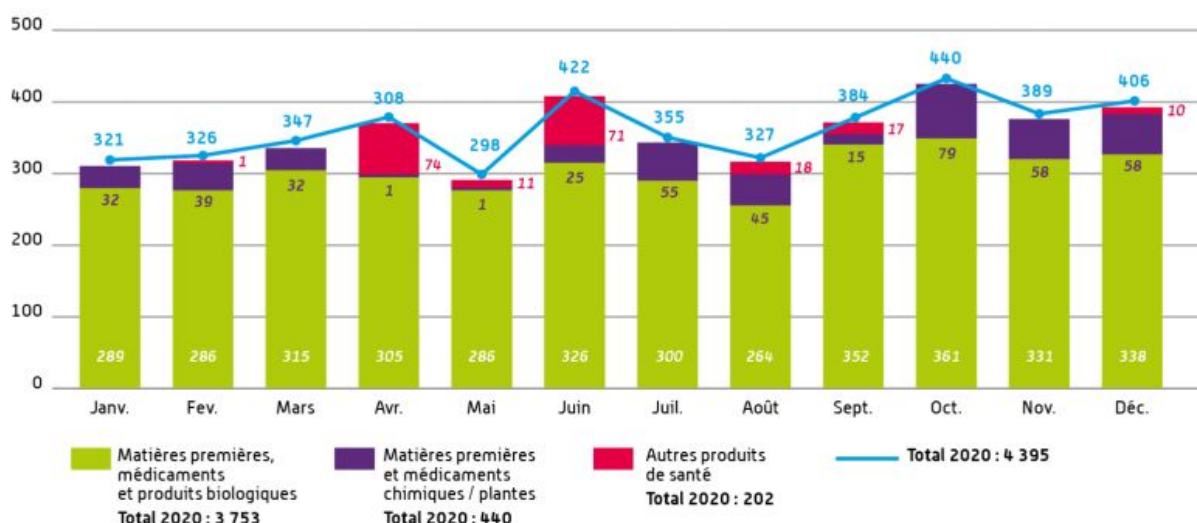
[57] OMCL : Official Medicines Control Laboratory

[58] EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare



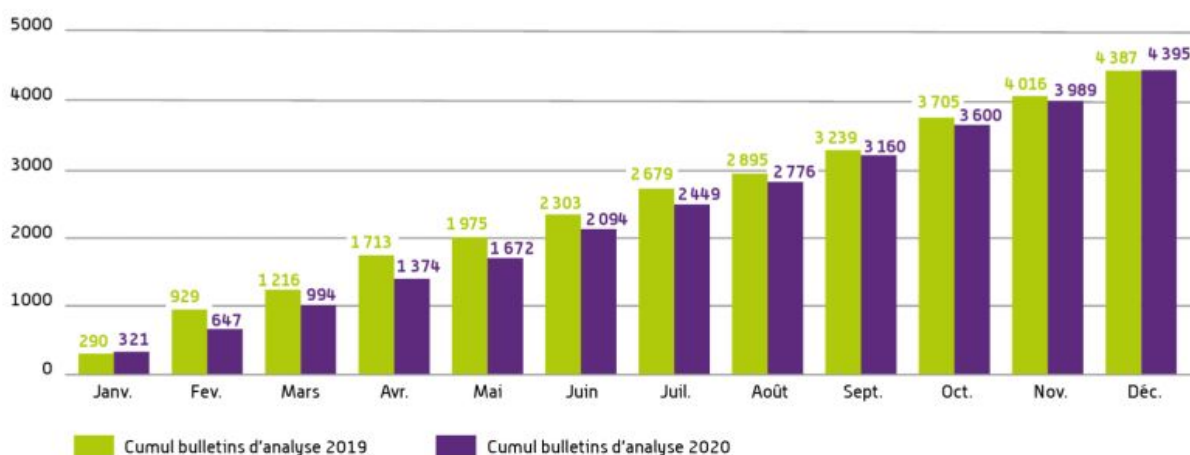
Données 2020

CONTRÔLES EN LABORATOIRE



BULLETINS D'ANALYSE

Comparaison des données cumulées 2018 vs 2019 [tous bulletins confondus]



Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques

Les médicaments et les produits biologiques font l'objet de contrôles programmés, fondés comme pour les médicaments chimiques sur une analyse de risque prenant en compte plusieurs critères dont la probabilité de survenue d'un défaut qualité, la nature des effets indésirables potentiellement associés ou encore le niveau d'exposition pour la population. Cette analyse de risque est réalisée à l'aide d'une grille développée par le réseau européen des OMCL et utilisée par les pays européens.

Les échantillons proviennent des laboratoires pharmaceutiques auxquels il en a été fait la demande ou de prélèvements effectués par les inspecteurs de l'ANSM, chez le fabricant du produit fini ou chez le producteur de matières

premières (en France ou à l'étranger), mais également d'autres points du réseau de distribution (officines, établissements de santé ...).

Les contrôles concernent à la fois les médicaments autorisés au niveau européen (dans ce cas, les résultats sont partagés entre pays européens) et les médicaments autorisés seulement au niveau français.

Des contrôles sont également réalisés en urgence en cas de suspicions de défaut de qualité signalées au travers d'inspections, de saisines issues d'autorités judiciaires ou de signalements par les professionnels de santé ou les utilisateurs.

Données 2020

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DANS UN CONTEXTE EUROPÉEN

	Médicaments en procédure européenne centralisée	Dont contrôles réalisés pour la DEQM	Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle	Contrôles réalisés en urgence	Total
Médicaments chimiques	10	4	64	0	74
Médicaments biologiques	2	2	0	16 (héparines)	20

DÉTECTION DES NON-CONFORMITÉS

	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques	16/226 soit 7%	8/168 soit 5%
Matières premières chimiques	14/34 soit 41%	0/8

PHARMACOPÉE

	2016	2017	2018	2019	2020
Études de monographie pour la pharmacopée française	64	45	44	65	61
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	402	601 ^[59]	648	498	424

Au total, en 2020, le taux des non-conformités avec des médicaments chimiques s'est élevé à 7% environ pour les contrôles en situation programmée (dont celles liées aux mentions portées sur l'étiquetage) et à 5 % pour les contrôles réalisés en condition d'urgence (la plupart des analyses étant liées à des importations de produits anesthésiques par SPF). Un suivi adapté est systématiquement mis en place pour chaque non-conformité.

FAIT
MARQUANT

Étude collaborative européenne biosimilaires étanercept

Dans le cadre de la mise en place, au niveau européen, d'une stratégie de contrôle spécifique aux produits biosimilaires, l'ANSM a été retenue comme "project leader" pour une étude des spécialités de la famille des inhibiteurs du TNF-alpha biosimilaires d'étanercept.

En 2020, une étape importante de cette étude a pu être finalisée, conduisant à la sélection de méthodes (essais

d'activité sur cellules et physico-chimiques) applicables au contrôle de tous les biosimilaires de cette même famille. Cette approche, qui devra être validée en 2021, permettra à l'avenir, de contrôler un plus grand nombre de produits et d'être en capacité de comparer leur qualité dans le cadre d'un programme de surveillance à l'échelle européenne.

[59] Ce nombre prend en compte non seulement les monographies étudiées dans le cadre des enquêtes Pharmeuropa mais également celles étudiées pour le passage en Commission européenne pour approbation (données non prises en compte les années précédentes).

Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux

Les contrôles en laboratoire des dispositifs médicaux sont réalisés dans le cadre d'enquêtes ciblées à la demande de directions de l'ANSM (direction de l'inspection et

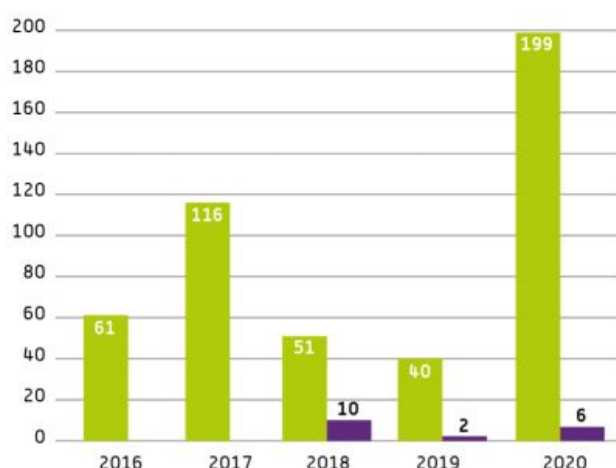
directions médicales) ou lors de cas de suspicion de défaut de qualité (en particulier suite à une inspection).

Données 2020

CONTRÔLES* EN LABORATOIRE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX (ET APPARENTÉS**)

* y compris en contexte d'urgence
** 8 biocides et 5 cosmétiques

Dispositifs médicaux contrôlés
Non-conformités décelées



FAITS MARQUANTS

Collaboration avec le LMGC

La collaboration amorcée en 2019 avec le LMGC a pris une nouvelle dimension en 2020. Une convention a été passée avec l'Université de Montpellier cadrant les différentes modalités de notre collaboration. Les premières études ont été réalisées avec succès (stylos d'adrénaline, stérilets), d'autres sont en cours ou à venir (collyres, fils de sutures...).

Par ailleurs, un projet commun a été défini portant sur l'étude qualité des endoprothèses vasculaires, en particulier au cours de leur vie (après implantation). Il devrait comporter la mise au point d'un modèle de vieillissement accéléré *in vitro* (incluant des paramètres mécaniques, chimiques et biologiques), impliquant plusieurs pôles de la direction des contrôles.

Ce projet est sous-tendu par la nature propre de ces dispositifs médicaux (catégorie III, forte utilisation, défaillance à conséquence vitale) et par la volonté de l'ANSM de renforcer le contrôle de ces produits de santé. Ce projet devrait démarrer dès le printemps 2021 par l'encadrement de 2 stagiaires (M2) puis par une thèse, co-financée par l'ANSM.

Outre l'intérêt en termes de santé publique (s'assurer que ces dispositifs sont sûrs et efficaces), ce projet devrait permettre de placer l'ANSM comme pôle d'expertise au sein du réseau des OMCL (seul laboratoire à ce jour capable de réaliser ces contrôles) et lui permettre d'envisager la surveillance d'un panel important de dispositifs médicaux à risque.

Autre fait marquant

- ◆ **Contrôle de TROD engines** et de tests de grossesse/ovulation (vérification des seuils de sensibilité)^[60]

[60] Lire aussi "Publication d'un rapport sur les performances des tests rapides oro-pharyngés de dépistage des angines à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A", page 97.

Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°12



68% de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié *(socle 85% - cible 100%)*

OVI -1

CO 1 - 9

CO 1 - 9

C VID-1



FACILITER L'ACCÈS
À L'INNOVATION
THÉRAPEUTIQUE

Regards sur... Le Guichet innovation et orientation	p. 122
1 L'accès précoce aux produits de santé	p. 124
• Le Guichet innovation et orientation	p. 124
• Les autorisations temporaires d'utilisation	p. 125
• Les recommandations temporaires d'utilisation	p. 127
• Expérimentation de l'usage médical du cannabis	p. 127
2 Les essais cliniques	p. 129
3 La mise sur le marché des médicaments	p. 132
• Les demandes d'autorisation de mise sur le marché et d'enregistrement des médicaments	p. 132
• L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques	p. 136
• Les médicaments génériques	p. 138
• Les médicaments biosimilaires	p. 140
4 La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang	p. 142
5 L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques	p. 145

REGARD SUR...

Le Guichet innovation et orientation



Elodie Chapel,
Directrice Europe et innovation



Gwennaëlle Even,
Directrice adjointe de la direction médicale
"Dispositifs médicaux, des cosmétiques et
des dispositifs de diagnostic *in vitro*"

Qu'est-ce que le Guichet innovation orientation ?

Elodie Chapel : Le Guichet innovation orientation est un service d'accompagnement au développement de produits de santé innovants. Il répond à deux enjeux principaux, en termes de transparence et d'accès à l'innovation pour les patients.

Afin de faciliter l'accompagnement à l'innovation pour les porteurs de projet industriels et académiques, nous nous devons de répondre à nos missions et à notre rôle en tant que service public, expliquer nos différents processus et présenter nos principaux interlocuteurs comme la Haute Autorité de Santé. Garantir l'égalité d'accès à l'Agence est crucial, en particulier pour les porteurs de projet moins initiés aux questions réglementaires comme les académiques ou les start-up. Nous les aidons à mieux cerner le rôle des institutions impliquées dans la régulation de la santé, à les

guider dans ce paysage qui peut s'avérer complexe pour certains porteurs de projet, en particulier ceux non issus de la santé.

Par ailleurs, le Guichet innovation renforce la transparence de nos activités à la fois en interne et en externe. Les porteurs de projet doivent désormais passer par un portail d'entrée unique et sont soumis à des critères d'entrée définis et affichés, s'appliquant à l'ensemble de nos publics. Le formulaire que nous leur proposons les guide et leur donne accès à une personne qui va se désigner comme référente sur leur dossier selon le type de demande. En interne, le Guichet innovation nous permet d'assurer la traçabilité des contacts et d'harmoniser les pratiques entre toutes les directions, y compris médicaments et dispositifs médicaux, par des pratiques communes et une traçabilité spécifique.

Quels sont les avantages du Guichet innovation orientation ? En quoi favorise-t-il l'innovation ?

Gwennaelle Even : Le Guichet offre un atout majeur car il nous permet d'avoir une demande standardisée, ce qui constitue une évolution par rapport à nos pratiques précédentes où les porteurs de projet passaient par différentes adresses emails de l'ANSM. Grâce à cela, nous pouvons bénéficier d'informations et de questions précises, ce qui facilite l'orientation des porteurs de projet vers les bons interlocuteurs. En interne, avec cette saisie unique, nous avons gagné en efficacité dans le traitement des dossiers car cela permet aux porteurs de projet de structurer leurs démarches auprès de l'Agence. Aujourd'hui, les porteurs de projet dans le domaine du DM/DMDIV sont soumis à de nouvelles réglementations et à des obligations supplémentaires. Ces derniers concernent près de 54 % des dossiers déposés au Guichet, où nous devons par exemple évaluer la qualification et la classification de leur produit ou leur proposer un accompagnement réglementaire et scientifique.

E. C. : L'avantage de venir nous voir en amont est qu'ils soient certains de partir sur un projet solide, viable et réglementairement possible. Certaines fois, les projets initiaux qui nous sont soumis n'ont aucune chance d'être autorisés.

G. E. : L'intérêt de cet accompagnement est de pouvoir échanger avec les porteurs de projets pour nous assurer qu'ils partent dans la bonne direction. Nous leur expliquons ce qui est faisable et ce qui ne l'est pas dans le cadre des nouveaux règlements, afin que les patients aient accès à l'innovation de manière sécurisée. Dans le domaine du dispositif médical, en dehors du règlement, il y a beaucoup de normes à respecter dont certains ignorent l'existence et auxquelles ils doivent se conformer car c'est le socle de départ pour le développement de leur produit.

En quoi le Guichet innovation orientation s'intègre-t-il dans notre stratégie d'ouverture ?

G. E. : Grâce au formulaire qui communique ce qui relève ou non du périmètre d'action de l'ANSM, le guichet donne une meilleure visibilité pour l'ensemble des acteurs, ce qui favorise la transparence et ainsi cela s'intègre dans notre politique d'ouverture.

E. C. : Au début, nous avons essentiellement développé l'axe "accélérer l'accès à l'innovation" de notre Contrat d'Objectif et de Performance au travers de l'accélération de nos processus d'autorisation et particulièrement les essais cliniques. Ensuite, nous

avons travaillé sur l'amont de l'autorisation à proprement parler, nous nous sommes renseignés sur les méthodes utilisées à l'étranger d'accompagnement à l'innovation, les meilleures pratiques. Il existe un vrai besoin d'accompagnement réglementaire et scientifique venant des porteurs de projet en santé.

G. E. : Aujourd'hui, nous sommes en contact avec d'autres guichets, avec qui nous partageons des ressources pédagogiques : c'est une preuve d'ouverture à nos interlocuteurs institutionnels.

"Le Guichet crée un cercle vertueux pour tous, qui accélère l'accès à l'innovation pour les patients en affichant les critères de sécurité et de qualité de l'Agence réglementaire au plus tôt, permettant aux entreprises de développer leur produit de la manière la plus efficace et courte possible."

1 L'accès précoce aux produits de santé

Le Guichet innovation et orientation

Créé en 2020^[61], le Guichet innovation et orientation permet de faciliter les échanges avec les acteurs de l'innovation (industriels, académiques, start-up) menant un projet de développement d'un produit de santé. Il s'agit d'une plateforme d'échange dématérialisée qui permet aux utilisateurs d'exprimer des demandes d'avis ou de rencontres sur des questions scientifiques, techniques ou réglementaires dans un cadre harmonisé respectant les obligations déontologiques.

En effet, l'ANSM accompagne le développement de nouveaux produits de santé (médicaments ou dispositifs médicaux) à travers la production d'avis scientifiques (nationaux et européens) ou d'accompagnements réglementaires. Ces avis s'appuient sur les spécificités du produit en cours de développement ainsi que sur les connaissances les plus récentes en termes de maladies, de populations cibles et de traitements existants.

En apportant un éclairage sur la stratégie générale de développement d'un produit, notamment sur les types d'essais cliniques à mener, ces avis permettent d'accompagner les innovations en conformité avec le cadre réglementaire. Ils ont vocation à faciliter un accès rapide du patient à des produits innovants, représentant une avancée thérapeutique majeure ou répondant à un besoin médical non couvert, particulièrement dans le cadre de maladies rares ou de développements pédiatriques.

Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur n°13



67 avis scientifiques européens attribués à la France^[62]
(socle 60 - cible 80)

Contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé

Indicateur n°16



100% du plan d'action de 2019 décalé à 2020. Mise en place du Guichet innovation.
(cible : ouverture du guichet à d'autres institutions)

Pour en savoir plus



[61] Lire aussi "Regards sur... Le Guichet innovation et orientation", page 122.

[62] Nombre différent du nombre d'avis scientifiques européens rendus du fait du retrait ou du décalage sur 2021 de certains avis attribués en 2020.



Données 2020

124 demandes d'avis scientifiques ou réglementaires ont été reçues via le Guichet innovation et orientation, de septembre à décembre 2020.

38% des sollicitations correspondent à des demandes d'avis scientifiques et **62%** à des besoins d'accompagnement réglementaire.

60% des sollicitations correspondent à des avis scientifiques et des accompagnements réglementaires ont été réalisés pour des start-up et des TPE.

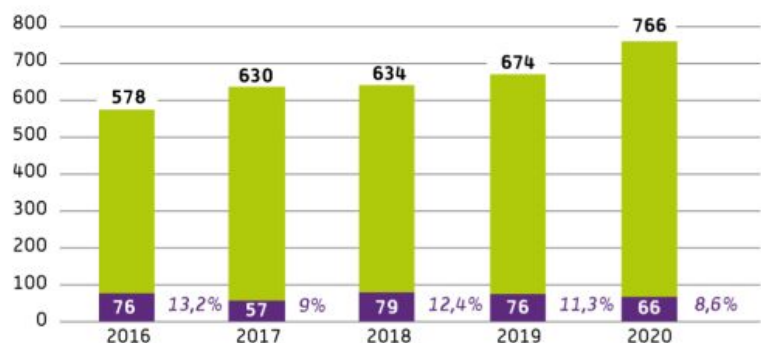
55% des demandes portent sur des dispositifs médicaux, principalement des demandes de classification/ qualification des DM mais également des demandes d'accompagnement réglementaire. Des demandes d'avis scientifiques ont également été sollicitées pour les DM mais dans une moindre mesure par rapport aux médicaments.

45% des demandes concernent les médicaments, principalement des demandes d'avis scientifiques (dont 10 concernaient des médicaments de thérapie innovante).

AVIS SCIENTIFIQUES EUROPÉENS RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS



Avis européens rendus par l'EMA
Dont avis coordonnés par l'ANSM



DEMANDES CONCERNANT LES DISPOSITIFS MÉDICAUX



49% Classification / Qualification
35% Accompagnement réglementaire
16% Avis scientifiques

DEMANDES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS



64% Avis scientifiques
25% Accompagnement réglementaire
10% Autres

Les autorisations temporaires d'utilisation

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure exceptionnelle, dérogatoire, qui permet l'accès pour de nombreux patients à des médicaments dans des indications non autorisées en France et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible.

Les ATU sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- ◆ les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,
- ◆ il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- ◆ leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Les ATU peuvent être nominatives (ATUn), c'est-à-dire qu'elles sont délivrées par l'ANSM, sur demande d'un médecin pour un patient nommément désigné, ou "de cohorte" (ATUc). Dans ce dernier cas, le médicament peut être prescrit à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. L'ATU de cohorte ne peut être délivrée qu'après demande du laboratoire et autorisation des conditions d'accès par l'ANSM.

Pour en savoir plus



Renforcer les dispositifs d'accès
précoce à l'innovation (ATU)

Indicateur n°15



37 % des demandes d'ATU de
cohorte constitutives d'une extension
d'indications
[socle 40 % - cible 80 %]

-19

c VID-19

o I -19

Données
2020

BILAN DES ATU NOMINATIVES

	2016	2017	2018	2019	2020
Octrois d'ATU nominative	27 095	22 295	21 633	26 528	40 437
Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an	205	253	217	227	266
Patients inclus	19 625 <i>dont 14 029 en initiation de traitement</i>	16 621 <i>dont 11 390 en initiation de traitement</i>	15 987 <i>dont 11 342 en initiation de traitement</i>	NA ⁽⁶³⁾	23 347

Le nombre de patients traités en ATU a augmenté significativement (+ 50%). Cela est dû notamment à une augmentation du nombre de médicaments en ATU ainsi qu'à la rupture de stock de mitomycine pour laquelle a été mis à

disposition le Mitosol (solution ophtalmique de mitomycine destinée à la chirurgie du glaucome) (+ de 6 000 patients traités).

BILAN DES ATU DE COHORTE

	2016	2017	2018	2019	2020
Nouvelles ATU de cohorte	10	11	20	20	37
Médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	9	8	16	14	20
Patients nouvellement inclus	11 909	8 250	5 642	3 766	7 300

Du fait de l'élargissement du périmètre des ATUc aux extensions d'indication en 2019, le nombre d'ATUc a fortement augmenté (+ 85 %) : **37 ATU de cohorte** ont ainsi été octroyées en 2020⁽⁶⁴⁾ (34 substances actives différentes), en grande majorité dans les domaines de l'hématologie et de la cancérologie.

Pour consulter la liste des ATU
de cohorte en cours



[63] Année de création de la cellule ATU, données non disponibles.

[64] Voir la liste complète en annexe 7, page 220.

Les recommandations temporaires d'utilisation

Lorsqu'un médicament dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché (pour une ou plusieurs indications données) mais qu'il est utilisé en pratique pour d'autres indications, l'ANSM peut établir une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Une RTU ne peut être délivrée qu'à condition que le besoin thérapeutique ne soit pas déjà couvert par un autre traitement et que les données scientifiques permettent de considérer la balance bénéfice-risque favorable pour les patients concernés.

Elle est élaborée pour une durée de 3 ans, renouvelable, et s'accompagne d'un suivi des patients mis en place par le laboratoire.

5 RTU ont été élaborées par l'ANSM en 2020.

Pour consulter
la liste des RTU
en cours



Expérimentation de l'usage médical du cannabis

Interview de Nathalie Richard,

Directrice du projet cannabis à usage médical

Pouvez-vous nous rappeler les grandes étapes de l'expérimentation du cannabis à usage médical ?

À partir de 2018, à la demande des patients, des professionnels de santé et des autorités, l'ANSM a engagé une réflexion afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de l'utilisation médicale du cannabis en France avec la mise en place d'un Comité scientifique pluridisciplinaire. Ainsi en décembre 2018, l'Agence a accepté ce principe et a souhaité que soit mise en place une expérimentation pour une cohorte de 3 000 patients dans des situations cliniques définies pour évaluer cet usage en conditions réelles ainsi que pour rassembler des premières données scientifiques françaises. Les indications thérapeutiques ont été définies grâce aux données de la littérature scientifique et sur l'expérience des autres pays qui utilisent déjà le cannabis médical, dont certains depuis 20 ans.

Ce projet se concrétise aujourd'hui avec la parution du décret en Conseil d'État qui permet de lancer la mise en place de l'expérimentation en mars 2021 pour une durée de 2 ans.

Au cours de cette année, ont été définies les modalités de mise en œuvre opérationnelle de l'expérimentation. Nous pouvons souligner que ce travail est le fruit d'une large concertation avec nos parties prenantes, c'est-à-dire à la fois les patients et les professionnels de santé impliqués mais aussi les réseaux de vigilance (CRPV et CEIP). Nos interactions sont très importantes avec les professionnels de santé et en particulier les médecins des centres de référence volontaires pour l'expérimentation, les médecins généralistes et les pharmaciens hospitaliers et d'officine. Ces interactions ont permis notamment d'élaborer le registre de suivi et la formation obligatoire pour les professionnels de santé. Elles mettent en lumière la volonté d'ouverture et de transparence de l'Agence auprès de ses publics. En interne, pratiquement toutes les directions de l'Agence sont concernées et ont été impliquées de près ou de loin dans le projet et nous avons travaillé avec un grand nombre d'entre elles pour préparer l'expérimentation et garantir sa sécurisation. Un rapport d'évaluation devra être rendu au gouvernement 6 mois après le début de l'expérimentation.

Pouvez-vous nous dire comment le registre ReCann et la formation obligatoire des professionnels de santé ont été élaborés afin de garantir la sécurité des patients inclus dans l'expérimentation ?

L'ANSM favorise l'accès à des produits de santé efficaces et innovants tout en assurant la sécurité des patients.

Le registre ReCann, rempli par les professionnels de santé inclus dans l'expérimentation et autorisé par la CNIL, permet à la fois de suivre la totalité des patients inclus dans l'expérimentation et de sécuriser le circuit de prescription et de délivrance. Par le biais de ce registre, nous pourrions évaluer la faisabilité du circuit et recueillir des données sur les effets indésirables survenus et les bénéfices du traitement.

Les médecins et les pharmaciens, qui prescriront et dispenseront le cannabis médical, devront par ailleurs avoir suivi une formation préalable obligatoire, conçue avec des enseignants, des cliniciens français et étrangers et des patients. Cette formation conçue par l'ANSM avec la participation de nos parties prenantes permet de garantir l'indépendance des professionnels de santé vis-à-vis des laboratoires et d'avoir une formation de qualité, identique pour tous.

Afin de sécuriser la prescription, nous avons défini, grâce aux sociétés savantes qui les ont présélectionnées, les structures de référence volontaires qui elles seules peuvent inclure les patients dans l'expérimentation. Le relais pourra être pris par des médecins libéraux volontaires, si les patients le souhaitent. De même, pour la dispensation des médicaments, seuls des PUI et des pharmacies d'officines volontaires dont les pharmaciens ont également reçu la formation obligatoire, pourront délivrer le cannabis médical. Le cannabis étant un stupéfiant, il doit également suivre la réglementation française et doit être prescrit en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée.

Comment les fournisseurs et distributeurs de médicaments à base de cannabis ont-ils été sélectionnés ?

Dans le sillage des travaux que nous avons menés avec la DGS et de la publication du décret paru en Conseil d'État, nous avons lancé en octobre un appel à candidatures pour sélectionner les fournisseurs de cannabis médical pour l'expérimentation. La production, la vente et la consommation de cannabis médical étant interdites en France, nous avons dû faire appel à des fournisseurs étrangers. Par ailleurs, il nous a paru essentiel que soient associés aux fournisseurs de cannabis médical des laboratoires pharmaceutiques français pour le distribuer. Le but est de garantir la sécurité des patients en sélectionnant des produits sûrs et parfaitement contrôlés. Pour respecter cet engagement, nous avons élaboré, en concertation avec les experts du Comité scientifique de l'ANSM, un cahier des charges, qui a été publié par arrêté au Journal officiel (JO du 16 octobre 2020). Il définit les exigences auxquelles doivent répondre et se conformer les fournisseurs pour garantir la qualité des médicaments de l'expérimentation. La sélection passe également par le contrôle dans nos laboratoires de la conformité et de la qualité des échantillons de cannabis thérapeutique envoyés par les candidats fournisseurs. Bien entendu, nous veillerons au bon respect de la qualité des médicaments fournis tout au long de l'expérimentation.

L'expérimentation du cannabis à usage médical

Pendant 24 mois, 3 000 patients bénéficieront du cannabis médical en complément ou en remplacement de leur traitement, s'ils présentent une des 5 indications ou situations cliniques retenues :

- ◆ douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles,
- ◆ certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes,
- ◆ dans le cadre des soins de support en oncologie,
- ◆ situations palliatives,
- ◆ spasticité douloureuse de la sclérose en plaques et des autres pathologies du système nerveux central.

Pour en savoir plus



2 Les essais cliniques

Pour garantir la sécurité des patients qui seront amenés à utiliser un nouveau produit de santé ou une nouvelle stratégie de traitements, il est nécessaire d'évaluer son efficacité et sa tolérance sur un groupe limité de personnes avant qu'il ne soit rendu disponible plus largement. Ces études sont appelées essais cliniques.

Les essais cliniques permettent de déterminer les meilleures conditions d'utilisation des produits de santé et peuvent également être réalisés afin d'évaluer une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. Ils interviennent à la suite de phases de recherche sur des modèles expérimentaux (cellules, tissus, animaux) appelées études précliniques.

Les essais cliniques sont soumis à une réglementation qui constitue un cadre protecteur permettant de garantir la protection et la sécurité des volontaires. En fonction des risques encourus par les volontaires et de la catégorie à laquelle ils appartiennent (1, 2 ou 3), ils sont soumis à des autorisations différentes.

L'ANSM est l'autorité compétente en France pour évaluer et autoriser un essai clinique (étude de catégorie 1). Quel que soit le produit de santé concerné, l'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisations d'essais cliniques couvre la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai ainsi que la sécurité des personnes participant à ces recherches.

Pour les études de catégories 2 et 3, l'autorisation préalable de l'ANSM n'est pas nécessaire. Toutefois, elle doit être informée avant que l'essai ne puisse commencer.

Pour en savoir plus



Lire aussi " Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 - Autoriser et surveiller les essais cliniques liés à la COVID-19 " en page 175.

Données 2020

DEMANDES D'AUTORISATIONS D'ESSAIS CLINIQUES

Médicaments	2017	2018	2019	2020
Nombre de demandes soumises	838	940	938	1 011
Nombre d'autorisations	741	830	813	809
Nombre de refus	4	19	12	18
Dont les essais cliniques phase précoce				
Nombre de demandes soumises	36	144	145	152
Nombre d'autorisations	NA ⁽⁶⁵⁾	125	124	127
Nombre de refus	NA	11	8	7
Dont les essais cliniques médicaments de thérapie innovante (MTI)				
Nombre de demandes soumises	30	40	40	41
Nombre d'autorisations	14	36	26	36
Nombre de refus	0	0	0	0



Malgré la situation sanitaire, les délais d'instruction sont restés performants en 2020 avec un effort particulier porté sur les essais relatifs aux traitements de la COVID-19 :

Délai moyen pour les essais COVID-19 : **26 jours** (délai médian : 14 jours)

Délai moyen pour les Fast-Track (hors MTI) : **34 jours**

Délai moyen pour l'ensemble des essais médicaments : **55 jours**

- Essais autorisés en 1 tour : **32 jours**

- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **71 jours**

[65] Non applicable : création de la cellule essais précoces en décembre 2017.

Données 2020

Hors produits de santé (HPS)	2017	2018	2019	2020
Nombre de demandes soumises	217	240	203	172
Nombre d'autorisations	165	201	168	156
Nombre de refus	0	1	1	6



Délai moyen d'instruction : 32 jours

- Essais autorisés en 1 tour : **25 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **37 jours**

Dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	2017	2018	2019	2020
Nombre de demandes soumises	216	190	177 ⁽⁶⁶⁾	200
Nombre d'autorisations	97	93	99	98
Nombre de refus	2	2	9	0
Avis favorables DM/DMDIV dans les EC médicaments	12	10	20	21
Avis défavorables DM/DMDIV dans les EC médicaments	0	0	3	1

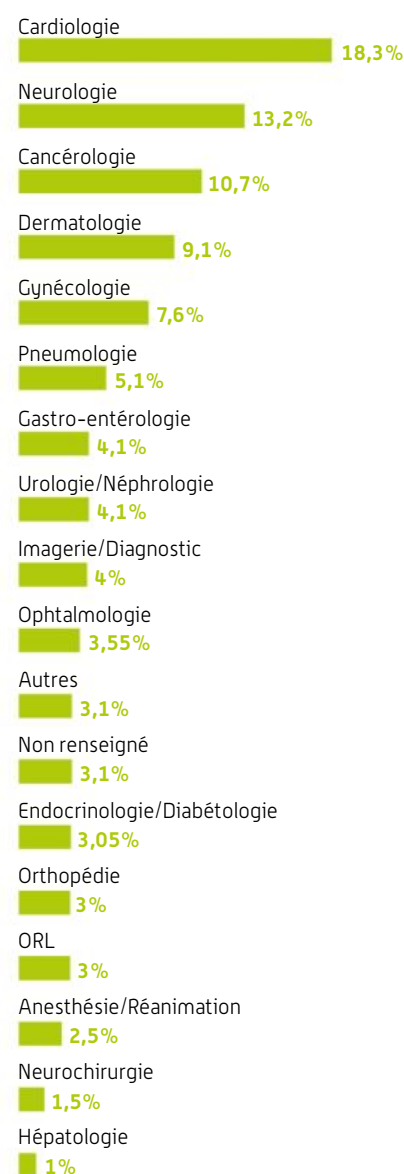


Délai moyen d'instruction : 49,6 jours

98 autorisations d'essais cliniques de dispositifs médicaux délivrées dont 1 pour les DMDIV.

- **52 %** sont des promoteurs industriels
- **48 %** sont des promoteurs institutionnels

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE



⁽⁶⁶⁾ À noter : Il n'y a pas eu de baisse des demandes d'essais cliniques. Cependant, compte tenu de l'entrée en application de la loi Jardé fin 2016, plusieurs dépôts ne relevaient pas des essais cliniques traités par l'Agence. Le taux de requalification a diminué : 2017 : 28,8%, 2018 : 22,3% et 2019 : 12,2%.

Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur n°14a



13 jours en moyenne : écart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MED, HPS, DM]
(cible ≥ 15 jours)

CO 1 - 9

Indicateur n°14b



26 jours en moyenne : écart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MTI]
(cible ≥ 70 jours)

CO 1 - 19

Renforcer le positionnement européen de l'ANSM en matière de DM et DMDIV

Indicateur n°18



100% du plan d'action de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques DM
(socle 50 % - cible 100 %)

CO 1 - 9

C VID-19

C VID 1

CO 1 - 9

MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES D'ESSAIS CLINIQUES POUR AUTORISATION (MSA)

Modifications substantielles d'essais tous médicaments	2017	2018	2019	2020
Nombre de demandes soumises	2 682	3 022	3 863	4 085⁽⁶⁷⁾
Nombre de demandes accordées	2 632	2 885	3 700	4 017
Nombre de demandes refusées	2	6	13	13^{C VID-19}



Délai moyen de traitement : 28 jours⁽⁶⁸⁾

- Essais autorisés en 1 tour : **24 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **52 jours**

Modifications substantielles d'essais HPS	2017	2018	2019	2020
Nombre de demandes soumises	681	495	384	317
Nombre de demandes accordées	636	475	371	307
Nombre de demandes refusées	0	5	2	2



Délai moyen de traitement : 19 jours

- Essais autorisés en 1 tour : **19 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **26 jours**

Modifications substantielles d'essais DM et DMDIV	2017	2018	2019	2020
Nombre de demandes soumises	222	161	188	151
Nombre de demandes accordées	217	169	184	146
Nombre de demandes refusées	0	1	0	1



Délai moyen de traitement : 24 jours

[67] Dont 162 concernaient des MTI

[68] En raison d'un problème de saisie, 768 demandes (sur 4 030) n'ont pas pu être prises en compte dans le calcul de la moyenne des délais.

3 La mise sur le marché des médicaments

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'enregistrement des médicaments

Lorsqu'un médicament, un vaccin ou un produit biologique est commercialisé en France, c'est qu'il a fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation de mise sur le marché par l'ANSM ou par la Commission européenne (après avis de l'Agence européenne du médicament (EMA)).

Il existe 4 procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments : trois procédures européennes (centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle) et une procédure nationale.

Pour en savoir plus



L'ANSM délivre les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes décentralisée et

de reconnaissance mutuelle. Les décisions mentionnent les conditions de prescription et de délivrance, spécifiques à chaque pays.

Par ailleurs, l'ANSM délivre également des décisions d'enregistrement : il s'agit de procédures d'autorisations simplifiées dont peuvent bénéficier certains médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques selon des conditions spécifiques.

Une fois l'AMM ou l'enregistrement délivré, ils peuvent faire l'objet de modifications qui sont soumises à autorisations pour être mises en œuvre.

Enfin, l'AMM ou l'enregistrement sont délivrés pour une durée initiale de 5 ans. Ils peuvent ensuite être renouvelés sans limitation de durée, sauf si l'ANSM ou l'EMA décide, pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

Les médicaments à base de plantes

Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement composée d'une ou de plusieurs substances végétales, d'une préparation à base de plantes ou d'une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale) ou de drogues végétales.

Les médicaments à base de plantes ne peuvent être commercialisés sans une autorisation délivrée par l'ANSM. Cette autorisation garantit leur qualité, leur innocuité

[sécurité] et leur intérêt thérapeutique [efficacité] dans les indications revendiquées. La reconnaissance de leur tradition d'utilisation est déterminée et harmonisée au niveau européen par le *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) de l'EMA, de même que la surveillance de ces produits.

Pour en savoir plus



Les préparations de médicaments

Il existe 3 catégories de préparations de médicaments : les préparations hospitalières, les préparations magistrales et les préparations officinales. À la différence des spécialités pharmaceutiques, ces préparations ne sont pas soumises à autorisation par l'ANSM qui a cependant la charge d'assurer la réglementation et la sécurité.

Les préparations sont réalisées et délivrées sous la responsabilité d'un pharmacien. Elles ne peuvent être exécutées qu'en l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles ou adaptées.

Pour les préparations hospitalières, l'ANSM gère une base de télé-déclaration de ces préparations réalisées par les

pharmacies à usage intérieur et par les établissements pharmaceutiques autorisés à fabriquer des médicaments. Cette base permet notamment de connaître l'état de l'activité sur le territoire national ou d'étudier des alternatives dans des cas de ruptures de stock de spécialités pharmaceutiques commercialisées.

L'ANSM est responsable de la publication des Bonnes Pratiques de Préparations et assure leur mise à jour qui est actuellement en cours.

L'ANSM assure également une veille et un soutien aux questions réglementaires et techniques des différents acteurs (ARS, PUI, établissements pharmaceutiques, professionnels de santé, associations de patients...).

Pour en savoir plus



Les médicaments homéopathiques

Les médicaments homéopathiques, comme les autres médicaments, ne peuvent être commercialisés sans avoir reçu une autorisation, garante de leur qualité, de leur innocuité et de la reconnaissance de leur usage homéopathique (usage traditionnel). Cette autorisation est délivrée par l'ANSM.

Il existe 2 procédures d'autorisation :

- ♦ une procédure d'AMM qui concerne les médicaments pour lesquels une indication, une posologie, une population cible, une durée de traitement et une voie d'administration sont revendiquées,
- ♦ une procédure d'enregistrement spécifique pour les médicaments répondant aux conditions suivantes : administration par voie orale ou externe, absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au produit, degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament.

FAITS MARQUANTS

- ♦ En 2020, finalisation de la procédure de validation, initiée en avril 2011 après la transposition de la directive 2004/24/CE relative au médicament traditionnel, des dossiers de médicaments à base de plantes.

COP 2019
2023

Assurer la conformité des processus d'autorisation aux délais réglementaires et mettre en œuvre des délais infra-réglementaires cibles pour les produits associés à des enjeux prioritaires

Indicateur n°20a



75 % des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires

c VID-19 (soit 75 % - cible 100 %)

Indicateur n°20b



90 % des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires

c VID-19 (soit 90 % - cible 100 %)

Par ailleurs, l'ensemble des médicaments homéopathiques possédant des autorisations antérieures au 18 janvier 1994 (soit 1 163 souches) sont actuellement réévalués par l'ANSM. L'ANSM finalise cette réévaluation et assure le respect de la réglementation auprès des opérateurs.

Les travaux du *Homéopathic Medicinal Product Committee* (HMPWC), placé sous l'égide des HMA, accompagnent l'évaluation des dossiers en proposant notamment des lignes directrices dédiées, des listes de *First Safe Dilution* (SFD) des souches homéopathiques. Ainsi, la sécurité des patients est garantie en suivant une approche européenne harmonisée.

Pour en savoir plus



Données 2020

973 AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM en 2020 (procédure nationale et procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle) contre 1 016 en 2019.

	2016	2017	2018	2019	2020
Procédures centralisées					
Nombre de demandes d'AMM soumises	114	90	84	117	115
Nombre d'AMM ⁽⁶⁹⁾ accordées	82	92	85	66	97
Nombre d'AMM refusées	0	11	5	4	2
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur)	14	10	14	19	19
Procédures de reconnaissance mutuelle					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	495	159	78	99
Nombre d'AMM accordées	32	44	64	77	79
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est État membre de référence	7	2	1	0	2
Procédures décentralisées					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	638	552	546	448
Nombre d'AMM accordées	295	607	789	404	375
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est État membre de référence	9	30	33	21	4
Procédures nationales					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	183	145	154	127
Nombre d'AMM accordées	239	303	343	265	168
Nombre d'AMM refusées	6	5	15	20	1
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités à base de plantes soumises	ND	0	0	1	0
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes accordés	10	30	5	16	26
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes refusés	0	0	0	0	0
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités homéopathiques soumises	ND	32	5	16	42
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques accordés	58	61	55	254	291
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques refusés	0	1	1	1	0



En 2020, les **délais moyens de notification** des décisions nationales pour les AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de **19 jours**.

⁽⁶⁹⁾ Données exprimées en nombre de spécialités.

MODIFICATIONS D'AMM⁽⁷⁰⁾

Les différentes catégories de modifications sont :

- ◆ Modification mineure de type IA : il s'agit de toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles
- ◆ Modification mineure de type IB : il s'agit de toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension
- ◆ Modification majeure de type II : il s'agit de toute modification qui n'est pas une extension d'une AMM et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné
- ◆ Les extensions d'AMM
- ◆ Les mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité : toute modification provisoire des termes d'une AMM rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament

	2016	2017	2018	2019	2020
Procédures de reconnaissance mutuelle (France État membre de référence)					
Nombre de demandes de type IA soumises	ND	220	207	278	256
Nombre de demandes de type IA accordées	ND	214	192	248	238
Nombre de demandes de type IA refusées	ND	2	4	3	12
Nombre de demandes de type IB soumises	ND	194	226	200	245
Nombre de demandes de type IB accordées	ND	185	205	131	217
Nombre de demandes de type IB refusées	ND	0	5	2	4
Nombre de demandes de type II soumises	ND	91	70	97	93
Nombre de demandes de type II accordées	ND	87	55	41	82
Nombre de demandes de type II refusées	ND	0	2	0	2
Procédures nationales					
Nombre de demandes de type IA soumises	ND	2 326	2 745	3 427	2 950
Nombre de demandes de type IA accordées	ND	2 076	2 609	3 232	2 863
Nombre de demandes de type IA refusées	ND	32	89	121	54
Nombre de demandes de type IB soumises	ND	1 478	2 522	2 305	2 998
Nombre de demandes de type IB accordées	ND	1 424	2 417	2 165	2 924
Nombre de demandes de type IB refusées	ND	35	63	38	22
Nombre de demandes de type II soumises	ND	781	850	739	681
Nombre de demandes de type II accordées	ND	433 ⁽⁷¹⁾	706	465	640
Nombre de demandes de type II refusées	ND	43	104	39	45



Les délais moyens de traitement⁽⁷²⁾ :

- pour les demandes de type IA nationales : **12 jours**
- pour les demandes de type IB nationales : **21 jours**
- pour les demandes de type II nationales : **103 jours**

Les délais moyens de notification des décisions nationales pour les modifications d'AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de **10 jours**.

⁽⁷⁰⁾ Les abandons ne sont pas comptabilisés.

⁽⁷¹⁾ Les demandes traitées dans le cadre du dispositif *ad hoc* de mise à jour des AMM (Majamm) ne sont pas comptabilisées.

⁽⁷²⁾ Les délais sont calculés entre la confirmation d'un dossier jugé conforme (JO) et la notification d'une décision.

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

Les médicaments orphelins

Les médicaments orphelins concernent des médicaments développés pour le traitement des maladies rares (prévalence < 5/10 000e dans l'Union européenne) et graves. Ils sont autorisés obligatoirement *via* la procédure centralisée.

En France, trois plans maladies rares ont été mis en œuvre depuis 2005. Ces plans constituent un élément clé pour la stimulation, le développement et la commercialisation en France des médicaments dans les maladies rares, notamment pour l'accès précoce aux médicaments, la recherche et l'innovation.

Le 3^e plan, lancé en juillet 2018, porte sur la période 2018-2024.

L'ANSM est associée à ce dernier plan en participant aux réflexions des axes 4 et 5 dont les objectifs respectifs sont de promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies rares et d'impulser la recherche dans les maladies rares.

Les médicaments pédiatriques

L'ANSM participe au Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA, qui inclut des représentants de chaque État membre de l'Union européenne, des associations de médecins et de patients. Ce comité est responsable de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques au sein de l'EMA^[73]. Il évalue les dossiers de Plans d'investigations pédiatriques (PIPs) et leur suivi, ainsi que d'autres questions pédiatriques, dont les avis scientifiques européens.

LES PLANS D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE

La réalisation des PIPs est obligatoire depuis la mise en œuvre du règlement pédiatrique européen en 2007. Sa réalisation doit précéder toute nouvelle demande d'AMM ou d'extension d'AMM, quel que soit le type de procédure, excepté les dérogations de PIP (déterminées à partir de l'indication et du médicament) et les reports de certains essais cliniques accordés par le PDCO, avant les demandes d'autorisation des médicaments en Europe.

L'ANSM occupe une place importante dans l'évaluation des dossiers de PIPs qui détaillent le besoin thérapeutique, les dérogations de développement partiel ou complet en conséquence, incluant la stratégie et le développement clinique ainsi que préclinique, avec la formulation pédiatrique selon les âges des enfants et des adolescents.

LA PARTICIPATION DE L'ANSM À DES GROUPES DE TRAVAIL EUROPÉENS

L'ANSM participe activement à plusieurs groupes de travail du PDCO contribuant directement à l'évaluation des PIPs tels que le *Non-clinical Working Group* (pour les études juvéniles pré-cliniques), le *Formulation Working Group* (pour la formulation) ainsi que le *Modelling and simulation Working Group* (pour la modélisation et la simulation).

Elle participe également à des groupes de travail en lien avec le PDCO et l'EMA, en neurologie, en oncopédiatrie et en néonatalogie. Elle contribue à l'élaboration de l'ensemble des recommandations générales ou d'avis au niveau européen, scientifiques et réglementaires, nécessaires au développement des médicaments en pédiatrie.

En particulier, l'ANSM contribue activement à la révision du règlement pédiatrique européen, en lien avec celle du règlement des médicaments orphelins.

[73] Lire aussi ⁷³ les échanges européens et internationaux, page 47.

MÉDICAMENTS ORPHELINS

21 médicaments orphelins ont été autorisés, soit 21,65 % des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

	2016	2017	2018	2019	2020
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	14/114	14/92	22/164	5/111	21/97

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

La France a été rapporteur ou co-rapporteur pour **87 PIPs** et leurs modifications dont 47 nouveaux dossiers **(+50% par rapport à 2019)**.

L'implication de la France est en forte augmentation entre 2019 et 2020, suite au retrait de la Grande-Bretagne de l'UE. Elle se hisse au **3^e rang** (*ex æquo*) en Europe en termes d'évaluation de développements pédiatriques PIPs. Elle confirme la volonté nationale de faire de la pédiatrie une priorité de santé publique.

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de Plans d'investigations pédiatriques France Rapporteur ou peer-reviewer	64	61	70	88	87
Pourcentage par rapport au nombre total de PIPs	6,5%	5,6%	6,1%	7,3%	6,7%



Les médicaments génériques

Le médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (nommé "médicament d'origine" ou "princeps") dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et a dû démontrer sa bioéquivalence avec le médicament d'origine, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme afin de démontrer sa même efficacité thérapeutique.

Il peut présenter des différences avec le médicament de référence, sans modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme, afin de garantir la même efficacité thérapeutique. Les différences portent en général sur la forme, l'aspect ou la composition en excipients.

Les excipients, présents dans tous les médicaments, d'origine ou génériques, ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût. Ils n'ont pas d'activité pharmacologique.

Mise sur le marché des médicaments génériques

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament "d'origine" : mêmes procédures d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM nationales ou européennes), mêmes exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques...

Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments génériques en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information, sont identiques à celles des exploitants des médicaments de référence.

Les médicaments génériques et de référence ont les mêmes règles pour la prescription, la délivrance et les conditions de surveillance.

La liste des médicaments génériques est disponible dans un "répertoire" des groupes génériques. Elle est actualisée mensuellement en prenant en compte les octrois des nouvelles autorisations de mise sur le marché et les modifications apportées sur des spécialités déjà inscrites.

Médicaments génériques et inspection sur la bioéquivalence

Une inspection peut être conduite afin de s'assurer sur le terrain de la fiabilité des données des études de

bioéquivalence fournies par les laboratoires dans les dossiers de demande d'AMM pour les médicaments génériques.

Médicaments génériques et contrôle en laboratoire

Le contrôle en laboratoire a pour objet de vérifier la pureté du principe actif, la qualité du produit fini ainsi que la conformité aux spécifications jusqu'à la péremption. Dès 1999, l'Agence a organisé un contrôle annuel des médicaments génériques dans ses laboratoires.

Ce programme est également réalisé au niveau européen. Il est fondé sur le partage des ressources entre laboratoires officiels de contrôle et piloté par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) avec les autres instances européennes (EMA et réseau des chefs d'Agence).

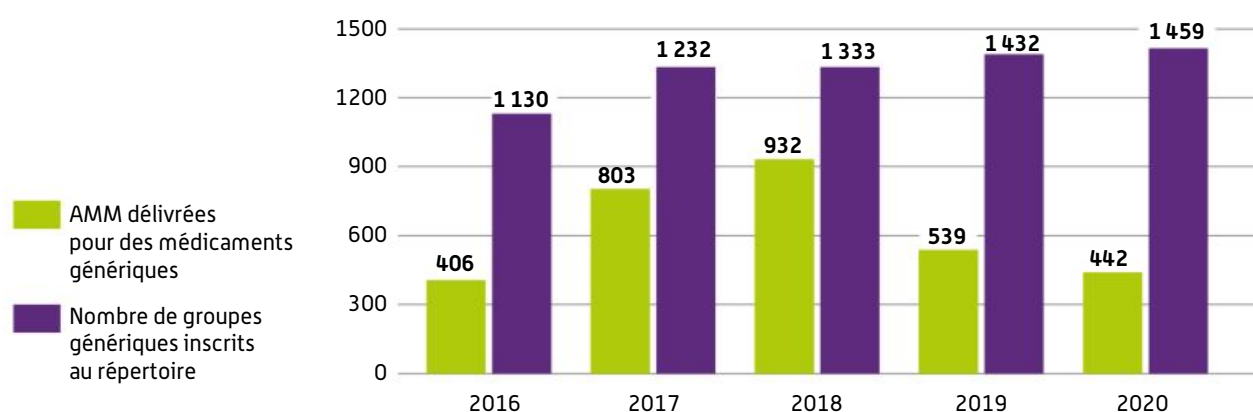
L'ANSM est également impliquée dans le programme européen préparé par l'EMA en collaboration avec l'EDQM portant sur le contrôle des génériques bénéficiant d'une AMM centralisée. Depuis 2013, deux molécules sont contrôlées chaque année selon un protocole commun auquel l'ANSM participe régulièrement en tant que conseiller scientifique et par le contrôle des produits.

Pour en savoir plus



Données 2020

BILAN DES AUTORISATIONS DE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES



CONTRÔLES PROGRAMMÉS BILAN 2020

	Lots contrôlés	% non-conformités détectées
Spécialités non génériques	96	5 soit 5%
Spécialités génériques	130	11 soit 8% 6 sans étiquetage (5%)
Matières premières génériques	34	14 soit 41%

En 2020, le taux moyen des non-conformités est de 5 % pour les génériques (hors étiquetage) et de 5 % pour les autres médicaments contrôlés.

Toutes les non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés.

PRINCIPAUX GROUPES GÉNÉRIQUES CONTRÔLÉS EN 2020

Atosiban	Aciclovir
Remifentanyl/Sufentanyl/Fentanyl	Nicorandil
Fexofénadine	Zolmitriptan
Rasagiline	Terlipressine
Rabéprazole	Kétamine

Les médicaments biosimilaires

Un médicament biosimilaire est un médicament similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Les médicaments biologiques (ou biomédicaments) sont

obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique (protéines, cellules...).

Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, leur emploi ne peut être le même que celui de génériques des médicaments chimiques.

Mise sur le marché et surveillance des médicaments biosimilaires

L'AMM est délivrée sur la base de données relevant de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité et de la sécurité cliniques : le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité à distinguer des différences les plus minimales avec le médicament de référence.

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative,

l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions. Un médicament biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies. Une fois son AMM obtenue, un médicament biosimilaire peut évoluer indépendamment de son médicament de référence.

Interchangeabilité des médicaments biosimilaires

Si le choix entre deux médicaments biologiques reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

Néanmoins, au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une interchangeabilité peut être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions :

- ♦ un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord,

- ♦ il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement,
- ♦ une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Comme pour tout médicament, il est nécessaire d'assurer une traçabilité continue des produits et des lots des médicaments afin de garantir leur suivi. Cette notion est particulièrement importante pour les produits biologiques en raison de leur plus grande variabilité. Il est ainsi essentiel que différents produits ayant la même dénomination commune internationale ou contenant le même principe actif puissent facilement être identifiés afin de détecter et d'évaluer tout problème de sécurité ou d'immunogénicité potentiellement spécifique au produit.

Surveillance

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire.

Le réseau de pharmacovigilance n'a identifié aucune différence dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des douze dernières années.

Liste des médicaments biosimilaires

La liste des médicaments biosimilaires autorisés en Europe est publiée sur le site internet de l'ANSM. Cette liste permet le cas échéant d'identifier clairement quel dosage ou forme pharmaceutique du médicament biologique de référence a un médicament biologique similaire correspondant, ou inversement.

Les médicaments figurant dans cette liste sont classés par groupe biologique similaire. Ces groupes sont eux-mêmes ordonnancés par substance active. Pour chaque médicament, la liste de référence indique son nom et renvoie à l'ensemble des informations concernant ses présentations, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire

de l'autorisation de mise sur le marché et s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, ses indications thérapeutiques, ainsi que sa posologie, par un lien internet vers les données contenues dans la base de données publique du médicament et en particulier son RCP et sa notice.

Pour consulter la liste des médicaments biosimilaires autorisés en Europe



4 La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang

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

Ce système requiert un contrôle par une autorité nationale indépendante de 100 % des lots de vaccins et de MDS avant leur mise sur le marché. Les lots ainsi libérés peuvent librement circuler dans l'espace européen.

Cette libération, effectuée en France par l'ANSM en qualité de laboratoire national officiel de contrôle, se traduit par un examen sur dossier et des contrôles en laboratoires en

matière d'identité, d'efficacité et de sécurité des lots de vaccins et des MDS. Une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant est également réalisée. Pour chaque lot, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (EDQM - Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests.

Pour en savoir plus



FAITS MARQUANTS

Libération de nouveaux vaccins : vaccins grippaux et pneumococciques

L'ANSM a finalisé le transfert des méthodes qui permettra en 2021 la libération d'un nouveau vaccin anti-grippal à destination des personnes âgées (Efluelda - Sanofi Pasteur) et, en 2022, la libération d'un vaccin grippe recombinant de nouvelle génération (Supemtek - Sanofi

Pasteur). L'Agence a également débuté la mise en place de la libération de deux nouveaux vaccins pneumococciques (laboratoires Pfizer et Merck).

La libération de ces différents vaccins conforte le rôle majeur de l'ANSM au sein du réseau européen des OMCL dans le processus de libération de lots et permet également d'élargir son expertise dans le domaine très actif des vaccins anti-grippaux et pneumococciques.

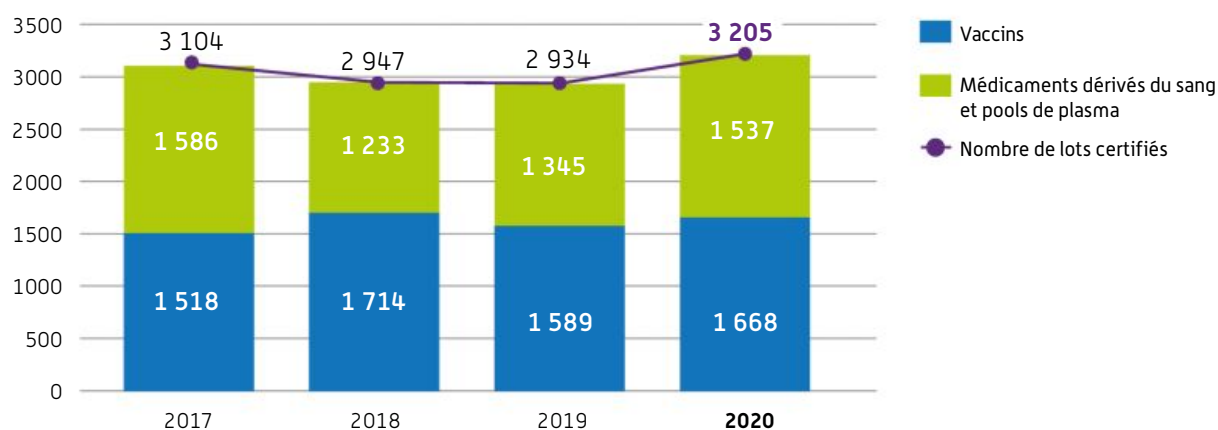
Autres faits marquants

- ◆ Contrôle et libération des premiers lots du vaccin anti-paludisme Mosquirix (laboratoires GSK).
- ◆ Positionnement de l'ANSM en qualité de project leader sur deux études collaboratives européennes pilotées par l'EDQM : ELISA Rage BSP 148 dans le cadre de l'approche 3R (méthodes alternatives à l'animal) et PTS grippe IDR (Immuno Diffusion Radiale).

Données 2020

L'ANSM est le **1^{er} centre libérateur de lots de vaccins** et le **4^{ème} centre libérateur de lots de médicaments dérivés du sang (MDS)** au niveau européen.

LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS ET DE MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG



IMPLICATION DES ÉTATS MEMBRES DANS LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS EN EUROPE

	%
France	35,4
Belgique	23,4
Pays-Bas	13,9
Allemagne	12,3
Autriche	6,6
Royaume-Uni	3
Italie	2,4
Norvège	1,4
Pologne	0,9
Suisse	0,4
Bulgarie	0,2
Danemark	0,1



IMPLICATION DES ÉTATS MEMBRES DANS LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS EN FRANCE

	%
France	39
Pays-Bas	24
Belgique	15
Allemagne	12
Autriche	5
Danemark	2
Norvège	1
Grande-Bretagne	2 ⁽⁷⁴⁾

[74] Dans le cadre du Brexit, 2 % des lots commercialisés selon le processus d'importation : sans certificat OCABR (vaccin grippe).



5 L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques

Les produits issus du corps humain couvrent une multiplicité de produits : les produits sanguins labiles (PSL) utilisés en transfusion sanguine, les organes, tissus et cellules utilisés pour la greffe et le lait maternel à usage thérapeutique.

Tous ces produits (à l'exception du lait maternel et des organes greffés en routine) font l'objet d'une évaluation et d'une autorisation par l'ANSM. Leur évaluation repose sur les mêmes critères fondamentaux du bénéfice et du risque que ceux appliqués au médicament : intérêt thérapeutique, efficacité, sécurité d'emploi, qualité.

Les produits sanguins labiles autorisés en France sont inscrits, avec leurs caractéristiques, sur une liste fixée par décision de l'ANSM, après avis de l'Établissement français du sang (EFS) et du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA).

En raison de l'origine de ces produits (issus du vivant), le risque de contamination virale, bactériologique ou par d'autres agents biologiques infectieux est particulièrement suivi. L'ANSM évalue donc la sécurité virale au regard du risque de transmission.

De plus, pour les tissus (cornées, os, éléments de l'appareil locomoteur, valves, etc.) et les préparations de thérapie cellulaire, l'ANSM évalue leurs procédés de préparation et de conservation.

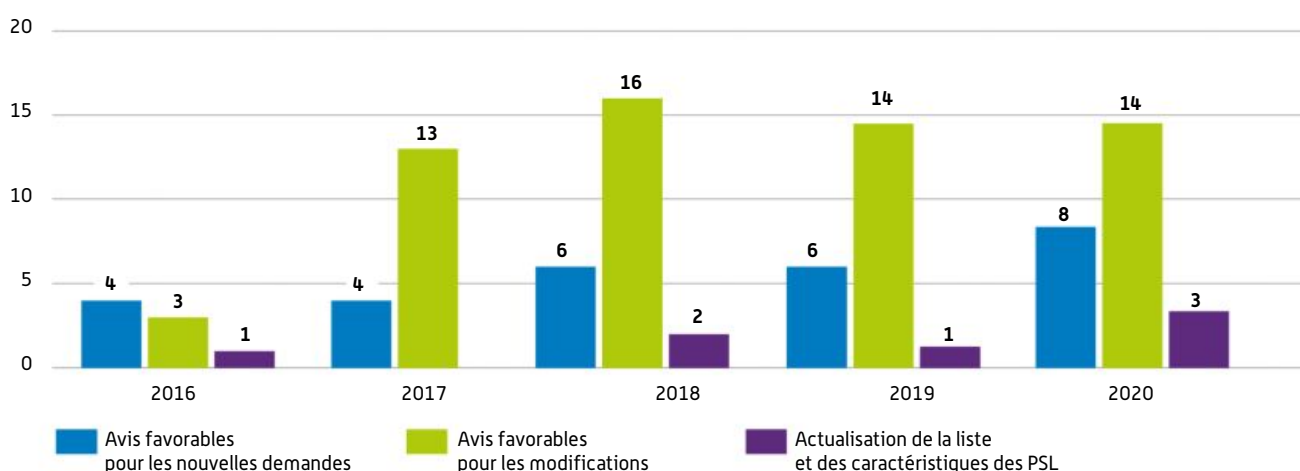
L'ANSM autorise également l'importation et l'exportation des tissus et de préparations de thérapie cellulaire vers les pays tiers.

Pour en savoir plus



Données 2020

AVIS RENDUS POUR DES PRODUITS SANGUINS LABILES



04

Nos ressources



Regard sur...
Le nouveau protocole
de télétravail à l'ANSM

p. 148

- 1 Optimisation des processus
internes et système de
management intégré p. 150
- 2 La mise en œuvre du Schéma
directeur des systèmes
d'information et de la donnée
(SDSID) p. 156
- 3 Les ressources humaines p. 158
- 4 Le budget p. 159

REGARD SUR...

Le nouveau protocole de télétravail à l'ANSM



Hélène Poirier,

Directrice générale adjointe chargée des ressources

Quelles sont les grandes lignes du protocole ?

Le nouveau protocole, qui a été adopté en novembre 2020, définit les règles de fonctionnement à l'Agence en télétravail. Il étend les conditions d'accès et d'exercice du télétravail, déjà en vigueur à l'Agence depuis 2017, dans le respect des possibilités offertes par le décret du 5 mai 2020 applicable à la fonction publique. Dans les grandes lignes, ce protocole offre la possibilité d'effectuer jusqu'à 3 jours de télétravail par semaine pour un agent à temps plein si ses conditions de travail le lui permettent. Ce télétravail reste au double volontariat de l'agent et de l'Agence. Outre le télétravail "classique", ce protocole ouvre

également la porte au télétravail en cas de situations exceptionnelles, telles que des situations climatiques particulières, des grèves de transport ou des périodes de travaux occasionnant des nuisances sur les sites de l'Agence. Tout au long du télétravail, les conditions d'exercice font l'objet d'un échange permanent entre l'agent et son manager pour permettre toute la souplesse nécessaire à la réalisation des missions de l'Agence. Une attention particulière est toujours portée à la préservation du lien social et du maintien de l'esprit collectif.

La crise sanitaire a-t-elle joué un rôle dans son élaboration ?

Oui, bien sûr. Le télétravail n'est pas nouveau à l'Agence mais la crise sanitaire a clairement accéléré son déploiement. L'Agence s'était déjà inscrite depuis 2017 dans l'expérimentation du télétravail. Ce mode d'organisation a fait ses preuves en 2018 et 2019 et les modes de collaboration au sein de l'Agence ont commencé à s'adapter à cette nouvelle pratique. Fin 2019, après une accélération liée à la période de grève dans les transports, la grande majorité des agents pouvait réaliser un jour de télétravail par semaine. Cela nous paraissait beaucoup à l'époque ! À l'exception des postes en laboratoire ou des postes logistiques, les postes de l'ANSM sont assez largement propices au télétravail. Sous réserve du fonctionnement des outils informatiques, les activités d'évaluation et de surveillance, ainsi qu'une majorité des fonctions support (gestion des achats/marchés, gestion financière, gestion des ressources humaines, etc.) peuvent s'exercer plutôt facilement à distance. Même une partie du travail d'inspection (toute l'analyse de la documentation par exemple) peut être réalisée en télétravail. Pendant le premier confinement de mars 2020, les équipes support se sont fortement mobilisées pour

répondre présentes et accompagner au mieux les agents, en développant les outils et le cadre indispensables au télétravail. Ainsi, la totalité des agents ayant un poste télétravaillable a pu être dotée d'un ordinateur portable en quelques semaines. Nous avons néanmoins jugé qu'il était important d'inscrire ce mode de travail dans la durée et d'y apporter les marges de progression nécessaires. Nous avons donc lancé un projet de déploiement optimisé du télétravail dès l'été 2020, orienté autour de 4 axes : la réglementation liée au télétravail et la définition des règles à l'Agence, les équipements bureautiques et informatiques, les locaux et les équipements à disposition des agents, l'accompagnement au changement. Des travaux se sont organisés en ateliers, associant sur chaque axe une quinzaine d'agents et de représentants des organisations syndicales. Ces travaux ont permis d'aboutir au protocole évoqué ci-dessus. Il a été adopté à l'unanimité par les instances représentatives internes pour une entrée en vigueur dès 2021 et donnera lieu à un plan d'actions en 2021 sur les 3 autres axes.

Comment anticipez-vous son application une fois la crise terminée ?

Nous espérons tous une sortie de crise bientôt. Aussi, pour l'anticiper, nous lancerons la campagne de candidatures dès janvier 2021, afin de pouvoir mettre en œuvre les nouvelles conditions du télétravail au plus vite dès la fin de la crise sanitaire. L'enquête menée fin mai 2020 sur la façon dont les agents avaient vécu le confinement ainsi que les premiers échanges avec les agents et avec les représentants du personnel laissent penser qu'une large majorité de nos agents va se saisir de cette opportunité de télétravail à hauteur de 3 jours par semaine. En effet, la crise nous a montré non seulement que nous étions en capacité de télétravailler dans une très forte proportion pour la quasi-totalité des agents, mais elle a aussi révélé les bienfaits de ce télétravail, pour l'Agence comme pour les agents. Nous avons pu également mesurer

grâce à nos tableaux de bord de suivi de la performance que l'Agence n'a pas perdu en efficacité pendant cette crise alors qu'elle devait gérer la crise en tant qu'autorité sanitaire et la subir et s'adapter comme toute autre entreprise. Le télétravail offre bien sûr des conditions favorables à une meilleure conciliation entre vie personnelle et vie professionnelle, mais il a également permis de nous faire progresser dans nos pratiques internes : des réunions plus courtes, plus efficaces, auxquelles nous sommes tous beaucoup plus ponctuels. Notre objectif est bien de tirer les meilleurs enseignements de la crise afin de retenir le meilleur dans notre organisation du travail et notre action quotidienne en 2021. Nous avons besoin de retrouver des temps de partage et de réflexion ensemble sur site et de les concilier avec des temps de travail à distance.

1 Optimisation des processus internes et système de management intégré

La politique qualité, une déclinaison du COP 2019-2023

La politique Qualité de 2020 a été alignée sur les 4 axes stratégiques du COP 2019-2023. Elle comporte 4 orientations, qui sont déclinées sur les processus au travers d'objectifs opérationnels et d'indicateurs de performance :

- ♦ **poursuivre la politique d'ouverture de l'établissement et la mise à disposition des données publiques**, afin de renforcer nos liens avec les professionnels de santé et les patients et nouer un dialogue constructif,
- ♦ **placer le patient au cœur de la gestion du risque**, de façon à réduire les risques associés aux produits de santé,
- ♦ **renforcer le positionnement européen de l'Agence**, notamment pour faciliter et accélérer l'accès des patients aux innovations thérapeutiques encadrées par les règlements européens,
- ♦ **conjuguer performance de l'établissement et qualité de vie au travail**, afin d'améliorer de façon continue la qualité de service aux usagers.

POLITIQUE QUALITÉ
2019-2023

Forte de sa compétence scientifique et réglementaire, au niveau national comme au plan européen, l'Agence s'est engagée dans une politique qui vise à recentrer son action sur la sécurité du patient, en le plaçant au centre de son organisation et au cœur de ses enjeux.

Cette politique s'inscrit dans la continuité des actions menées depuis 2018. Son inscription dans les axes stratégiques du contrat d'objectifs et de performance 2019-2023 lui garantit visibilité et stabilité dans le cadre du contrat qui unit l'établissement à l'État.

Les orientations de la politique qualité, pour 2019-2023, découlent directement de ce contexte.

Elles visent à :

- ♦ Poursuivre la politique d'ouverture de l'établissement et la mise à disposition des données publiques, afin de renforcer nos liens avec les professionnels de santé et les patients et nouer un dialogue constructif
- ♦ Placer le patient au cœur de la gestion du risque, de façon à réduire les risques associés aux produits de santé
- ♦ Renforcer le positionnement européen de l'Agence, notamment pour faciliter et accélérer l'accès des patients aux innovations thérapeutiques encadrées par les règlements européens
- ♦ Conjuguer performance de l'établissement et qualité de vie au travail, afin d'améliorer de façon continue la qualité de service aux usagers

Notre investissement principal vise en complément de la stratégie de communication et d'ouverture à la société, à poursuivre le renforcement de la transparence et la valorisation de la donnée par des actions innovantes comme la mise à disposition des données, le développement de partenariats avec le Health Data Hub et la création en interne d'un data office.

Avec le comité de direction, je m'engage à veiller en permanence, dans le respect des obligations légales et réglementaires, à l'amélioration continue de notre Système de Management de la Qualité, certifié ISO 9001 sur le périmètre "Gérer le risque", à maîtriser les risques et à fournir les moyens nécessaires pour que celui-ci demeure efficace et porteur de valeur ajoutée pour nos publics.

Pour y parvenir et mettre en œuvre cette politique, je sais pouvoir compter sur l'engagement de la communauté managériale et de chacun d'entre vous.

Dominique Martin
Directeur général

Juin 2020

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

FAITS MARQUANTS

Enquête de satisfaction menée auprès des usagers

Mélanie Cachet,

Directrice adjointe de la Direction de l'inspection

Denis Chauvey,

Chef de pôle de la Direction des contrôles

Annie Dumortier,

Responsable qualité

Quels sont les objectifs de l'enquête satisfaction usagers ?

Annie Dumortier : À l'ANSM, nous nous inscrivons dans une démarche d'amélioration continue et nous sommes très attentifs à la qualité du service que nous rendons à nos usagers. L'enquête de satisfaction que nous avons menée auprès d'eux répond à cet objectif. Elle est guidée par les exigences du Contrat d'objectif et de performance (COP 2019-2023) que nous avons signé avec l'Etat, mais aussi par notre politique qualité et les exigences de nos différents référentiels (ISO 9001 et ISO 17025) ainsi que notre enjeu de certification. Avec cette enquête, nous cherchons également à identifier les nouveaux besoins de nos usagers.

En quoi les enseignements tirés de cette enquête encouragent-ils notre politique et notre amélioration continue ? Avez-vous des exemples ?

Mélanie Cachet : L'enquête de mesure de la satisfaction de nos usagers est un outil qui, à côté des audits que nous menons sur nos processus métiers, vient enrichir par des regards extérieurs notre "feedback 360 degrés". Cette remontée du terrain est primordiale pour adapter nos plans d'actions et améliorer en permanence nos processus. Avec les résultats de l'enquête, nous avons ainsi pu mesurer à quel point il est essentiel de clarifier la manière dont nous menons nos missions. Nous avons pu l'observer avec la lutte contre les pénuries. Il existe différentes perceptions de la manière dont l'ANSM gère les tensions d'approvisionnement et cela doit nous amener à faire preuve de pédagogie, en explicitant par exemple le rôle et les compétences de l'Agence dans ce domaine, notamment auprès des patients et associations de patients.

Denis Chauvey : Ce dispositif d'enquêtes est aussi tout à fait adapté à notre activité de contrôle en laboratoire. Les résultats nous ont permis de prendre conscience que nous devons améliorer notre communication auprès des patients, des professionnels de santé et des industriels.

COP 2019 2023

**Diversifier les modalités de travail
partenarial pour les adapter à la variété
des situations et des attentes des
parties prenantes**

indicateur n°3



Enquête de satisfaction des parties
prenantes réalisée et plan d'amélioration
continue finalisé

CO 1 -19

CO 10-19

CO 1 -19

C-VID-19

En effet, clarifier nos actions de surveillance et de suivi, expliquer comment nous travaillons, permettrait à la fois de rassurer le patient sur la qualité des produits et l'industriel sur les questions de calendrier ou de modalités de commande d'échantillons.

M. C. : L'enquête usagers se révèle être également un outil de management en interne. Elle donne du sens à nos actions et renforce la motivation de nos équipes. C'est aussi une marque de notre politique d'ouverture et de notre volonté d'être à l'écoute de notre environnement.

D. C. : C'est un bon moyen de replacer nos publics au cœur de nos métiers, de nous sensibiliser à leurs attentes.

À partir de ces résultats, quel dispositif pensez-vous mettre en place pour la prochaine enquête ?

A. D. : C'est un dispositif que nous allons renouveler car il permet d'être en prise avec notre réalité, et en renouvelant l'exercice, nous pourrions ainsi mesurer notre progression, de façon objective. Aujourd'hui, le dispositif d'enquêtes ne concerne pas tous nos processus métiers mais ces premiers résultats nous incitent à élargir son champ. Il faudra également être transparent sur nos résultats et les partager avec nos usagers.

M. C. : Effectivement, il s'agit d'élargir nos enquêtes à tous les types d'usagers pour connaître l'impact des mesures mises en place par l'Agence sur leur vie quotidienne. En particulier, la Direction de l'inspection est en interaction principalement avec les industriels sur les aspects de pénuries de médicaments. Mais il est intéressant d'avoir le retour d'expérience des professionnels de santé et des patients car ils envisagent la question de la lutte contre les pénuries sous un autre angle. Cette perception croisée de nos publics est indispensable pour nous améliorer.

A. D. : En 5 ans, le regard porté sur la politique qualité par les équipes de l'ANSM a largement évolué. L'ouverture aux usagers et l'écoute de leurs besoins sont dorénavant au cœur du système de management de la qualité de l'Agence. Après l'intégration des patients et des professionnels de santé dans toutes nos instances d'expertise en 2019, le dispositif d'enquêtes auprès des usagers est une autre pierre à l'édifice de notre transformation et de notre ouverture à nos publics.





Un Système de management de la qualité (SMQ) orienté vers l'amélioration continue et un programme d'audits qualité réalisé, qui ont permis le maintien de la certification de l'Agence sur le périmètre "gérer le risque"

La cartographie des processus a été optimisée en 2020. Les 2 processus "Piloter la politique scientifique" et "Piloter la politique européenne" ont été redéfinis dans le cadre de la démarche d'amélioration continue du SMQ. Leur place dans le SMQ a été précisée et clarifiée et les moyens pour atteindre les objectifs ont été adaptés.

La performance de l'ensemble des processus dans le périmètre de certification est suivie, évaluée et améliorée en permanence par les pilotes de processus de manière collégiale, au cours des revues de processus et de la revue de direction de l'Agence.

Les indicateurs de performance des processus ont été pour la plupart atteints et en progrès, excepté ceux directement impactés par la crise sanitaire COVID-19.

La cartographie des risques majeurs de l'Agence a été revue en 2020 et est passée de 17 à 9 risques principaux. Elle a été déployée sur l'ensemble des processus dans le périmètre de certification "Gérer le risque".

Dans le contexte de la crise sanitaire, le programme de l'année 2020 des audits Qualité a été revu selon une analyse de risques. Une forte mobilisation du réseau des

34 auditeurs a permis la réalisation en 2020, en visio-conférences, de 15 audits planifiés.

Les objectifs de ce programme étaient de :

- ♦ vérifier que les orientations de la politique qualité et les axes stratégiques du contrat d'objectifs et de performance sont déployés sur les processus,
- ♦ s'assurer que les processus sont conformes aux exigences norme ISO 9001 version 2015, aux exigences métier, aux exigences clés de la RGPD et identifier d'éventuels points de progrès,
- ♦ vérifier la mise en œuvre des recommandations relevées lors des précédents audits.

Enfin, en tant que laboratoire officiel de contrôle des médicaments à usage humain (OMCL) pour la France, la Direction des contrôles a fait l'objet en avril 2020 d'un audit de surveillance dématérialisé par la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (EDQM), dans le cadre de programmes d'audits mutuels appelé MJA. Le résultat très positif a conduit à la prolongation jusqu'en juillet 2021 de la validité de l'attestation pour le site de Saint-Denis.

Audits internes retenus pour l'année 2020

Les programmes d'audits internes font l'objet d'un arbitrage par le Comité d'audit interne chaque année au mois d'octobre pour l'année suivante. Pour l'année 2020, les deux audits suivants ont été réalisés :

- ♦ audit organisationnel sur la surveillance des marchés des dispositifs médicaux, dont l'objectif était de sécuriser le pilotage de la stratégie de surveillance des marchés des dispositifs médicaux,
- ♦ audit du processus de déontologie sur l'expertise ponctuelle, dont l'objectif était de garantir la couverture du risque déontologique pour le recours à l'expertise ponctuelle.

Ces audits ont été menés en 2020 et ont donné lieu à la mise en place de plans d'action.

Par ailleurs, les recommandations issues des audits précédemment menés sont suivies par le biais de plans d'actions pilotés par les directions sous validation du service d'audit interne. Ce suivi fait l'objet d'un indicateur de performance dont le résultat est de 91 % pour l'année 2020.

Ces plans contribuent ainsi à la mise en place concrète d'évolutions et participent à l'amélioration continue de l'Agence.





Mise en place d'un dispositif global de contrôle interne

Initiée en 2017 par l'élaboration de la première cartographie des risques de l'établissement, la démarche de certification ISO 9001 a permis de consolider ces premiers travaux et d'aboutir à une nouvelle cartographie des risques en février 2020. Ces échanges, associés à la rédaction du Contrat d'Objectifs et de Performance, ont permis d'acculturer les pilotes de processus à la maîtrise des risques et aux contrôles, notamment par la mise en place des premiers indicateurs. C'est pourquoi une nouvelle étape a été engagée fin 2020. Afin de faire de la maîtrise

des risques un système de pilotage pour l'établissement, la Direction générale a souhaité mettre en place un dispositif global de contrôle interne pour l'ensemble des processus de l'Agence, en s'appuyant notamment sur un dispositif déjà existant : le Contrôle interne comptable et budgétaire [CICB].

Cette nouvelle démarche s'inscrit dans une stratégie de modernisation de la gestion du risque et du pilotage de la performance.



La politique de modernisation de l'Agence

Le projet de Data Office de l'ANSM

Dans le cadre de la politique de transformation numérique publique, l'ANSM a lancé le projet de création de son Data Office pour favoriser le développement d'outils de partage et de valorisation des données sur les produits de santé. En partenariat avec le HDH (*Health Data Hub*) et Etalab [le département d'ouverture des données de la Direction

interministérielle du numérique], plusieurs projets de développement ont démarré avec l'appui d'une équipe de data scientists, designers et développeurs. Ces outils participeront à l'ouverture des données auprès des patients et des professionnels et au renforcement de l'expertise par le numérique.

Le projet "Dématérialisation des démarches" comme vecteur de la modernisation

Dans le cadre des projets de modernisation et de transformation de l'Agence et pour répondre au programme national "Action publique 2022", un projet de dématérialisation des démarches lancé au printemps 2019 s'est poursuivi au cours de l'année 2020. Au travers de différents travaux, une photographie du niveau de dématérialisation de nos démarches a été établie :

- ◆ 1/3 de nos démarches sont déjà dématérialisées ou en cours de l'être,
- ◆ 1/3 sont dématérialisables sur la plateforme "demarches-simplifiees.fr",
- ◆ et 1/3 sont dématérialisables sur des plateformes spécifiques selon les caractéristiques des démarches et feront l'objet de projets spécifiques.

Finalisation du projet "Accueil des usagers"

En 2020, l'Agence a préfiguré la mise en œuvre d'un projet d'amélioration de l'accueil des usagers, dont la mise en service sera effective en avril 2021.

Les objectifs du projet sont :

- ◆ de répondre à l'exigence du programme de transformation "Action Publique 2022" qui consiste en l'amélioration de la performance des accueils à travers une relation de confiance entre les usagers et l'administration et en garantissant une transparence sur la qualité et l'efficacité des services publics avec la publication des indicateurs de performance reflétant la satisfaction des usagers ;
- ◆ de s'inscrire dans le référentiel Marianne qui est le socle d'engagement interministériel en matière de qualité d'accueil et qui a été généralisé à tous les services publics en relation avec l'utilisateur à compter de 2020.

Ce projet s'inscrit également dans le cadre de la politique de transparence de l'Agence en lien avec la mise en place de l'évolution de l'organisation qui doit permettre une meilleure écoute des usagers. Il a abouti à une structuration de l'accueil des usagers avec la spécialisation d'une équipe en interne qui centralisera toutes les demandes et qui répondra au niveau simple de traitement.

Deux niveaux de traitement sont ainsi distingués : un niveau simple géré directement au sein de l'équipe dédiée et un niveau complexe transmis aux directions expertes concernées. Une bibliothèque documentaires sera développée afin d'harmoniser les réponses aux usagers sur la base de réponses types et d'éléments de langage. Enfin, un outil de gestion des relations usagers permettra de tracer les demandes et d'être en contact direct avec l'utilisateur.

Maintenir un niveau d'exigence élevé de maîtrise des risques en matière de déontologie et de lutte anti-corruption

Afin d'améliorer la maîtrise des risques (métier, déontologique et de non probité) conformément aux recommandations des corps de contrôle, l'Agence a mis en œuvre une politique de contrôle interne selon la méthodologie suivante :

- ◆ identification des risques opérationnels dans chaque processus de la cartographie générale de l'Agence,

- ◆ identification des niveaux de contrôle adaptés (1, 2),
- ◆ mise en œuvre et évaluation des résultats prévus pour 2020 pour vérifier la juste couverture des risques identifiés, notamment dans le cadre de la politique qualité.

La mise en œuvre de cette politique sera accompagnée d'une réflexion sur sa gouvernance et un dimensionnement adapté.

Poursuite de la montée en charge du dispositif "Lanceur d'alerte"

Afin de faciliter la déclaration des signalements faits par les lanceurs d'alerte et de renforcer leur suivi, l'Agence a mis en place en février 2019 une procédure *via* une adresse spécifique lanceur.alerte@ansm.sante.fr. Cette procédure s'inscrit dans le cadre de la loi n°2016-1691 du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique (Loi dite "Sapin 2").

L'adresse lanceur.alerte@ansm.sante.fr, accessible sur la page d'accueil (dans le footer) du site internet de l'ANSM, permet à toute personne qui en a personnellement connaissance de signaler facilement toute violation grave d'une loi ou d'un règlement ou toute menace grave à l'intérêt général, concernant des produits de santé ou à finalité

cosmétique destinés à l'Homme ou des activités relevant du champ de compétence de l'ANSM. Il peut s'agir par exemple de pratiques non conformes d'un opérateur intervenant sur ces produits (fabricant, distributeur par exemple) ou de toute menace grave pour la santé publique liée à un produit de santé.

Les suites données par l'Agence à ces signalements peuvent être diverses : déclenchement d'une inspection, analyse d'un produit par les laboratoires de contrôles de l'Agence, vérification des dossiers initialement soumis par les opérateurs, mesure de police sanitaire, etc.

Les alertes en lien avec la crise sanitaire ont majoritairement concerné des irrégularités relatives aux tests PCR / antigéniques.

Données 2020

158 signalements reçus (dont 28 relevaient d'une autre procédure)

134 signalements traités et clôturés (le reste étant toujours en cours de traitement)

CATÉGORIE DE PRODUITS CONCERNÉS
PAR LES SIGNALEMENTS REÇUS



- 38% Médicaments
- 34% DM - DMDIV
- 13% Cosmétiques
- 11% Autres (hors ANSM : denrées alimentaires, divers)
- 4% Autres (matières premières à usage pharmaceutique, essais cliniques)

ORIGINE DES ALERTES



- 52% Particuliers, anonymes
- 26,5% Professionnels de santé
- 21,5% Salariés, prestataires, industriels

2 La mise en œuvre du Schéma Directeur des Systèmes d'Information et de la Donnée (SDSID)

Une vision stratégique de l'évolution des SI pour les 5 prochaines années

Le Schéma Directeur des Systèmes d'Information et de la Donnée (SDSID) 2019-2023 a été adopté par le Conseil d'Administration du 14 mars 2019 et signé le 23 mai 2019 entre l'État, représenté par Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé et Dominique Martin, Directeur général de l'ANSM.

Le SDSID 2019-2023 est un document de cadrage annexé au Contrat d'objectifs et de performance (COP) 2019-2023. Il trace les lignes d'actions prioritaires en cohérence avec la vision stratégique de l'Agence, sa dynamique de modernisation et de valorisation des données dont elle dispose pour ses missions.

Il répond aussi aux objectifs de la loi pour une République numérique du 7 octobre 2016 et du programme Action Publique 2022 pour améliorer la qualité des services publics, offrir un environnement de travail modernisé et optimiser les moyens.

Le SDSID est construit autour de 5 objectifs stratégiques :

- ♦ inscrire la donnée au cœur des enjeux sanitaires et de santé publique en la mettant au profit des utilisateurs, des métiers et de l'écosystème,
- ♦ assurer une maîtrise du SI et des données pour répondre aux besoins de tous les usagers et parties prenantes,
- ♦ corréler l'efficacité et l'efficience de la fonction SI pour répondre aux ambitions de l'Agence,
- ♦ inscrire le SI et les données dans une dynamique d'innovation afin d'accompagner l'évolution des pratiques numériques et sociétales,
- ♦ valoriser l'Agence et son action en matière de santé publique via le SI et les usages de la donnée en suivant une logique collaborative et ouverte aux partenaires extérieurs.

Ces 5 objectifs stratégiques sont déclinés en 13 objectifs opérationnels, 29 actions et 16 indicateurs de suivi, de nature qualitative ou quantitative, permettant de suivre sa mise en œuvre et de rendre compte de son état d'avancement.

Données 2020

+ de **30** mises en production réalisées à l'ANSM

+ de **145** applications exploitées chaque jour et réparties sur 330 serveurs, dont 290 serveurs internes virtuels ou physiques et 40 serveurs virtuels externes.

+ de **1 700** postes utilisateurs en maintenance

+ de **8 700** incidents et plus de 3900 demandes utilisateurs dans l'année avec l'ajout [augmentation des délais de prise en compte des demandes]

Adapter l'organisation pour
améliorer la performance

Indicateur n°19

89 % du portefeuille annuel
de projets SI réalisé
[socle 85 % - cible 100 %]

-19

CO 1 - 9

CO 10 - 9

O 1 - 1

FAITS
MARQUANTS

Réalisation du portefeuille projet 2020

Poursuite des principaux projets suivants :

- ◆ mise en production de l'outil de gestion des congés (Chronos),
- ◆ mise en place de la Déclaration Sociale nominative (dispositif déclaratif dématérialisé pour une transmission unique des données RH aux administrations afin à la fois de réduire la charge administrative des employeurs et de sécuriser la démarche),
- ◆ interface entre le portail national des vigilances et notre outil de matériovigilance,
- ◆ EUDAMED, réalisé en collaboration avec l'Europe pour la mise en place des nouvelles procédures et des référentiels européens sur les dispositifs médicaux,
- ◆ PEMBA, la nouvelle Base nationale de pharmacovigilance,
- ◆ mise en place de procédures dématérialisées comme pour les déclarations d'import/export et de ruptures de stock de médicaments ou pour la table commune des réactifs,

- ◆ poursuite des travaux de réduction de l'obsolescence du SI (montée de version de plusieurs serveurs, mise à jour des outils ou applications back office).

Lancement de nouveaux projets qui, pour la majorité d'entre eux, se poursuivront en 2021 :

- ◆ le changement de baie de stockage,
- ◆ la mise en place d'un registre de suivi de l'expérimentation du cannabis thérapeutique,
- ◆ la mise en place d'une nouvelle GED (gestion électronique des documents),
- ◆ la mise à jour du SI en lien avec le projet "ouverture" de l'ANSM,
- ◆ la déclaration des temps d'activité,
- ◆ la migration des ordinateurs de l'ANSM de Windows 7 à Windows 10.

Autres faits marquants

- ◆ Le déploiement de matériels et solutions informatiques pour répondre aux besoins urgents de télétravail dans le cadre de la gestion de la crise sanitaire^[75]
- ◆ Intégration du pôle de maîtrise d'ouvrage à la DSI permettant d'améliorer la synergie entre les équipes avec la maîtrise d'œuvre
- ◆ Invalidation du "Privacy Shield", décision européenne sur les hébergeurs de données américains impactant notre projet de migration de la messagerie électronique et l'outil d'accueil des usagers

[75] Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 : s'adapter face à la crise sanitaire", page 193.

3 Les ressources humaines

La politique de ressources humaines de l'Agence s'inscrit dans le cadre du Contrat d'objectifs et de performance. La feuille de route 2020 comprend 5 axes stratégiques.

- ◆ **Axe 1** : Accompagner le changement au sein de l'Agence.
- ◆ **Axe 2** : Consolider les pratiques et renforcer le collectif managérial.
- ◆ **Axe 3** : Accompagner le développement professionnel collectif et individuel et anticiper les évolutions de métiers.
- ◆ **Axe 4** : Renforcer la qualité de vie au travail et prévenir les risques psychosociaux.
- ◆ **Axe 5** : Accélérer la modernisation et améliorer l'efficacité, tout en répondant aux obligations réglementaires.

L'année 2020 a permis de concrétiser des projets sur l'ensemble de ces axes.

FAITS MARQUANTS

Réalisation du premier plan d'action de lutte contre les risques psychosociaux (RPS)

L'amélioration de la qualité de vie au travail et la prévention des risques psychosociaux sont des préoccupations majeures de l'ANSM. À ce titre, un plan d'actions relatif aux RPS a été co-élaboré en 2019 avec les partenaires sociaux et voté par le CHSCT afin de répondre aux problématiques internes et ainsi améliorer la qualité de vie au travail à l'Agence. Comportant 51 actions, et orienté autour de 6 thématiques (communication, organisation des acteurs de la santé et de la prévention, organisation du travail, management, sens et valeurs, agressions et violences), il vise à réduire et prévenir la survenue des risques psychosociaux à l'ANSM.

L'année 2020 aura permis de finaliser sa réalisation. Outre l'accélération de la réflexion sur la place du télétravail à l'Agence, il a permis de réfléchir et d'anticiper nos nouvelles

modalités de travail à l'issue de la crise sanitaire, en impliquant et en renforçant la communauté managériale.

À titre d'exemple, des actions en faveur du déploiement d'un plan vélo ont accompagné la phase de déconfinement à l'issue de la première vague de la COVID-19 et ont donné la possibilité aux agents le souhaitant d'opter pour des modes de transports plus écologiques, à travers l'installation de nouveaux abris, la mise en place du forfait mobilité durable ou encore la proposition d'ateliers de remise en selle ou d'accompagnement aux réparations à destination des agents.

Plus largement, il s'agit de renforcer et d'asseoir les pratiques managériales au sein de l'Agence en consolidant la communauté managériale de l'établissement.

Autres faits marquants

- ◆ Adaptation des conditions de travail en période de crise sanitaire⁽⁷⁶⁾
- ◆ Accompagnement au changement du projet d'ouverture de l'Agence aux usagers et aux professionnels de santé
- ◆ Maintien d'un dialogue social riche et de qualité
- ◆ Rénovation du dispositif d'accompagnement des managers
- ◆ Déploiement d'actions en faveur du développement durable
- ◆ Poursuite de la professionnalisation du réseau de prévention

⁽⁷⁶⁾ Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 : s'adapter face à la crise sanitaire", page 193.

4 | Le budget

2020 marque l'intégration de l'ANSM dans le cadre du sixième objectif de l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM), avec l'attribution en recette d'une dotation de l'Assurance maladie en remplacement de la Subvention pour charge de service public versée par le ministère de la Santé dans le cadre du programme 204 du budget de l'Etat.

Pour 2020, le niveau de dotation à comparer avec la subvention pour charge de service public versée en 2019 est en légère baisse de 660 K€ avec un montant de près de 115,8 M€. Ce niveau de dotation a permis de voter un budget à l'équilibre et donc sans prélèvement sur le fonds de roulement.

La gestion 2020 s'est déroulée dans un contexte de crise sanitaire impactant fortement les activités de l'Agence, la conduisant à devoir présenter un budget rectificatif en fin d'année pour revoir à la baisse le niveau de ses dépenses.

In fine, l'exécution budgétaire 2020 s'élève à 121,16 M€ en autorisations d'engagement (AE) et 116,83 M€ en crédits de paiement (CP) pour un budget rectificatif de 121,95 M€ en AE et 120,20 M€ en CP, soit un taux de consommation de 99,3 % en AE et 97,2 % en CP. Il en résulte un solde budgétaire positif de 9,10 M€, soit 7,5 % du budget restant ouvert.

Ainsi, au compte financier 2020, la reconstitution du fonds de roulement se poursuit, ce dernier s'établissant à 39,27 M€, portant ainsi le ratio de couverture des dépenses mensuelles à 4,1 mois. L'Agence peut ainsi disposer des crédits nécessaires pour garantir le montant de sa participation à la construction d'un laboratoire commun avec l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) dans le quartier Gerland à Lyon et pour conduire certains projets différés en 2021 du fait de la crise sanitaire.

FAITS MARQUANTS

La modification des besoins et des coûts liée à la COVID-19

La crise liée à la COVID-19 a eu un impact majeur sur les activités de l'ANSM en 2020 mobilisant des ressources importantes sur la gestion de cette crise, tant au niveau des activités cœur de métier de l'Agence que des activités supports.

La mobilisation de ces ressources, qui a pu se traduire par une suractivité dans certains domaines, s'est également traduite par un ralentissement significatif d'autres activités, le décalage de projets, voire la suppression pure et simple de besoins et de coûts en raison des confinements puis des déconfinements progressifs.

Les dépenses en baisse en 2020 ont concerné celles relatives aux déplacements impactant particulièrement

la mission d'inspection dévolue à l'Agence ou bien les dépenses relatives à l'organisation d'événements.

A contrario, les dépenses spécifiques à l'activité en laboratoire ou relatives à la sécurité sanitaire des agents qui travaillent dans les différents sites de l'Agence ont été revues à la hausse.

Le développement des dispositifs de travail à distance a par ailleurs nécessité un investissement en forte croissance sur les infrastructures et matériels informatiques (ordinateurs portables, VPN,...).

Etapas décisives dans la construction du laboratoire commun avec l'ANSES à Lyon

2020 a aussi été l'année d'avancées importantes dans le projet de laboratoire commun avec l'ANSES à Lyon :

- ◆ mise en place du dispositif conventionnel entre les deux agences pour sa réalisation,
- ◆ sélection du prestataire de maîtrise d'œuvre à l'issue d'un concours, son projet étant apparu comme conciliant le mieux les différentes attentes des agences et les contraintes techniques et environnementales du site.

LES RECETTES

ÉVOLUTION DES RECETTES DE L'ANSM DEPUIS 2015 (EN K€)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Subvention État - Dotation Assurance maladie	113 160	111 786	109 807	116 598	116 481	115 821
EMA	8 198	4 270	8 564	8 200	8 550	8 682
Apurement taxes et redevances	849					
Autres produits de gestion courante	3 750	319	1 162	1 321	1 237	1 430
Total des recettes de fonctionnement	125 957	116 375	119 533	126 119	126 268	125 934

La dotation de l'Assurance maladie, octroyée par la direction de la Sécurité sociale, représente près de 92 % des recettes de fonctionnement de l'ANSM. Elle s'élève à 115 821 751 euros en 2020, soit un montant en légère baisse par rapport à la subvention allouée en 2019.

Les recettes propres, quant à elles, sont principalement constituées des recettes versées par l'EMA en contrepartie des travaux réalisés par l'ANSM. Depuis le milieu de l'année 2018, les effectifs de l'ANSM sont renforcés par 10 emplois hors plafond, spécifiquement dédiés à cette activité.

TYPOLOGIE DES RECETTES
AU COMPTE FINANCIER 2020

92% Dotation Assurance maladie

7% EMA

1% Autres produits de gestion courante

RÉPARTITION DES RECETTES DE L'EMA
PAR TYPES DE TRAVAUX EFFECTUÉS PAR L'ANSM

31% Taxe annuelle

28% Variations

12% Avis scientifique

10% Nouvelles demandes d'AMM

8% Pharmacovigilance PSUR et PASS

5% Inspection

2% Extension de gamme

2% Renouvellement

1% Validation de traduction

La prise de nouveaux dossiers chaque année entraîne une augmentation linéaire des procédures de maintenance (extensions de gamme, pharmacovigilance PSUR et PASS) dans les années qui suivent, notion intégrée au modèle

économique afin d'anticiper sur les 10 ans à venir l'accroissement des ressources humaines nécessaires en contrepartie de l'augmentation des recettes correspondantes.

LES DÉPENSES

LES DÉPENSES PAR DESTINATION

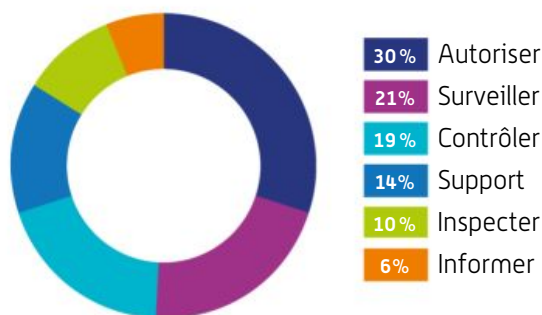
La répartition des dépenses par destination est faite pour 2020 en considération des grandes missions de l'ANSM, soit cinq destinations "métiers" comprenant des activités concourant directement à la réalisation des missions de l'Agence, ainsi que des activités transverses et de pilotage qui s'y rattachent directement, et une destination "supports".

Cette présentation s'appuie sur le référentiel d'activités mis en place depuis 2017 et qui n'a que légèrement évolué au cours de la période. Ce référentiel constitue la base de

travail pour la mise en place d'une comptabilité analytique susceptible de couvrir l'ensemble des activités et missions, d'une part, et visant une répartition exhaustive des dépenses et des recettes, d'autre part.

Ainsi en 2020 un module de déclaration des temps et des activités, intégré au logiciel de gestion des congés et absences du personnel, a été sélectionné et paramétré. Il sera mis en production au début de 2021 et fournira des informations indispensables pour l'élaboration de la comptabilité analytique.

RÉPARTITION DES DÉPENSES PAR DESTINATION



DESTINATION	CF 2020 - AE	CF 2020 - CP
Autoriser	34 816 425 €	34 538 642 €
Surveiller	26 584 676 €	24 638 663 €
Contrôler	23 366 394 €	22 472 005 €
Support	17 515 311 €	16 171 404 €
Inspecter	11 498 208 €	11 406 627 €
Informer	7 378 553 €	7 606 154 €
Total général	121 159 568 €	116 833 496 €

LES DÉPENSES PAR ENVELOPPE

ÉVOLUTION DES DÉPENSES DE L'ANSM DEPUIS 2015 (EN M€)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Personnel	79,7	79,6	79,6	79,9	80	80,2
Fonctionnement	33,7	23	23,3	23	22,8	22,7
Intervention	12,7	12,7	10,6	9,3	9,6	9,3
Investissement	10,9	8,1	7,2	6,9	8,1	4,5
Total des dépenses en crédit de paiement	137	123,4	120,7	119,1	120,5	116,8

PERSONNEL : 82 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de 80,2 M€, soit 99,7 % de la prévision du budget rectificatif.

Elle est composée de :

- ♦ masse salariale : 79,1 M€ (78,7 M€ en 2019),
- ♦ action sociale : 1, 15 M€.

L'exécution des autorisations d'emplois se décompose comme suit :

EMPLOIS	Autorisations		Exécution		Taux exécution	
	ETP	ETPT	ETP	ETPT	ETP	ETPT
Sous plafond	912	912	907	905	99,4 %	99,2 %
Hors plafond	36	33	28	29	77,7 %	87,8 %
Total	948	945	935	934	98,6 %	98,8 %

LES DÉPENSES

FONCTIONNEMENT : 22,7 M€

L'enveloppe de fonctionnement présente une consommation de 25,6 M€ en AE et 22,7 M€ en CP au compte financier 2020 soit de taux d'exécution respectifs de 99,9 % pour les AE et 91,5 % pour les CP par rapport au budget rectificatif. Les activités de l'Agence ont été fortement perturbées par le contexte de crise sanitaire^[77] et l'année 2020 a

également vu l'émergence de nouveaux besoins comme le financement de l'expérimentation du cannabis thérapeutique et les projets majeurs de transformation de l'Agence parmi lesquels la mise en œuvre du projet "Ouverture aux usagers" ou "Courrier citoyen et accueil des usagers".

INTERVENTION : 9,3 M€

S'agissant des dépenses d'intervention, l'ANSM a maintenu ses financements dans le cadre de l'activité des réseaux de vigilance et de la recherche avec une consommation de ses crédits à hauteur de 9,8 M€ en AE et 9,3 M€ en CP.

Le budget rectificatif qui a été présenté au Conseil d'Administration le 26 novembre 2020 visait notamment à ramener l'enveloppe d'intervention à un niveau plus conforme à la prévision d'exécution. En effet, la mobilisation des équipes de recherches et d'études des Centres hospitaliers universitaires pour faire face à la crise sanitaire n'a pas permis à l'Agence de finaliser certains partenariats envisagés en 2020 dans le cadre de son programme d'intervention ou tout à fait en fin d'année.

Les budgets relatifs au fonctionnement des réseaux de vigilance, qui représentent près de 77 % des dépenses d'intervention de l'Agence sont en légère baisse par rapport à 2019 et ont été consommés à hauteur de 95 %. En effet, l'objectif ambitieux de développer le réseau régional de

matéiovigilance (CRMV) n'a pas pu être mis en œuvre en raison du contexte sanitaire fortement contraint.

Par ailleurs, 2020 a été l'occasion de poursuivre des partenariats, notamment avec le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) et l'Institut de recherche en médecine générale (IRMG) visant, pour le premier à la mise à disposition de l'ANSM de données anonymes émanant des dossiers pharmaceutiques et pour le second, à permettre de divulguer auprès des professionnels de santé et particulièrement auprès des médecins de ville, une information efficace relative aux activités de l'ANSM.

Enfin, deux dossiers ont été financés dans le cadre de la crise de la COVID-19 : la plateforme web réalisée par la Société française de pharmacologie et thérapeutique (SFPT) sur "médicaments et COVID-19" et une étude pour "l'évaluation de la toxicité des traitements candidats contre la COVID-19" par l'INSERM dans le cadre du programme de recherche PREVITOX^[78].

INVESTISSEMENT : 4,5 M€

Au compte financier 2020, les dépenses d'investissement s'élèvent à 5,28 M€ en AE (soit un taux d'exécution de 80 % du BI et 98,1 % du BR1) et à 4,53 M€ en CP (soit 57,2 % du BI et 99,8 % du BR1). En effet, les périodes de confinements et de déconfinements progressifs sont peu propices au développement de projets d'investissement majeurs.

L'année 2020 a cependant permis la poursuite du programme de modernisation des Systèmes d'information conformément au SDSI-D pour réaliser les évolutions indispensables tant de l'infrastructure du SI que des applications métiers.

Le développement des dispositifs de travail à distance et l'accroissement du besoin de connexion à l'Agence ont également fait l'objet d'un fort accroissement des investissements sur les infrastructures et matériels informatiques (ordinateurs portables, VPN,...).

La mise en œuvre du plan de rénovation des équipements de laboratoires s'est poursuivie et a même pu être accélérée.

Le programme de rénovation des sites a été poursuivi :

- ♦ à Lyon, avec la réalisation du concours d'architectes pour l'opération de construction des laboratoires avec l'ANSES ;
- ♦ à Saint-Denis, des travaux ont été réalisés pour la modernisation de l'accueil de Pleyel, l'étanchéité de la terrasse du restaurant d'entreprise et le remplacement du monte-charge du bâtiment B ;
- ♦ à Vendargues enfin, le remplacement de ventilo-convecteurs anciens et la rénovation extérieure de la voirie et des façades.

2020 a permis enfin la préparation du cadre contractuel pour la réalisation des travaux de sécurité pour le contrôle d'accès sur les trois sites.

[77] Lire aussi "La modification des besoins et des coûts liée à la COVID-19", page 159

[78] Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 - Favoriser le bon usage des produits de santé et surveiller les traitements en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance", page 183.

DÉPENSES

	Budget initial 2020	Compte financier 2020	Budget initial 2021
Personnel	82,1	80,2	83,7
Fonctionnement	24,8	22,7	26,8
Intervention	11,6	9,3	12,2
Investissement	7,9	4,5	7,7
Total des dépenses	126,5	116,8	130,4
Excédent budgétaire	0	9,1	0

RECETTES

	Budget initial 2020	Compte financier 2020	Budget initial 2021
Subvention pour charges de service	115,8	115,8	115,8
Recettes EMA	9,7	8,7	10
Autres ressources	1	1,4	1
Total des recettes	126,5	125,9	126,9
Déficit budgétaire	0	0	3,5

LES MARCHÉS

Le nombre total de marchés actifs de l'ANSM est de 429 (contre 317 en 2019). Cette hausse s'explique notamment par l'effet combiné des actions suivantes :

- ◆ recensement et programmation des achats plus détaillés notamment pour les activités de la CTROL (Direction des contrôles), de la DSI (Direction des systèmes d'information) et de la DIRCOM ;
- ◆ recours plus important aux centrales d'achats et traçabilité des achats auprès de ces dernières (création de marchés spécifiques pour les besoins récurrents comme par exemple : acquisition de licences ZOOM, prestation d'expertise sur l'architecture technique des SI, accompagnement dans le déploiement de projets stratégiques d'établissement...);
- ◆ traçabilité des achats de faible montant (mise en œuvre plus systématique de procédures achats dédiées avec traçage de leur réalisation) ;
- ◆ nouveaux besoins (expérimentation du cannabis thérapeutique, EPI-PHARE...).

Six directions représentent 382 marchés actifs, soit plus de 89 % du total. La Direction de l'administration et des finances (DAF), y compris les services généraux et la sécurité, génère l'activité la plus importante avec 108 marchés. Suivent la CTROL avec 107 marchés et la DSI avec 72 marchés.

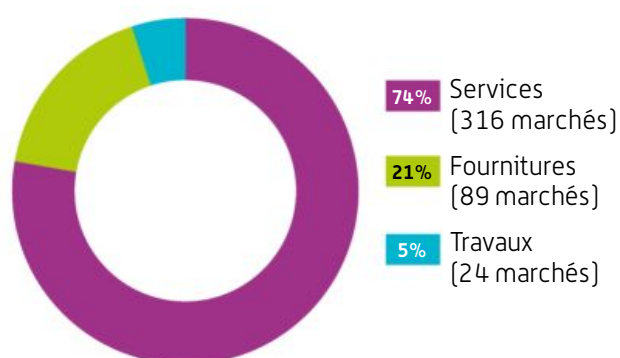
Le nombre total de marchés notifiés par l'ANSM en 2020, à la suite d'une procédure formalisée et publiée, est de 106. Il est stable par rapport à 2019 (110).

Le montant total prévisionnel des marchés notifiés en 2020 s'élève à 23 431 811 € TTC, soit une très légère baisse (de 1 %) par rapport à 2019 (23 657 593 € TTC).

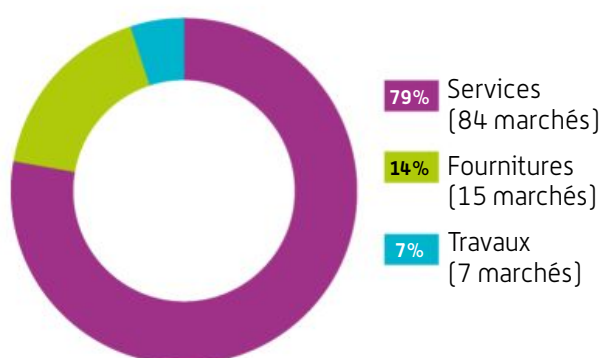
À la différence de l'année 2019, il y a lieu d'indiquer :

- ◆ l'absence de travaux d'ampleur et d'investissements onéreux ;
- ◆ la survenue de la crise sanitaire qui a ralenti le rythme de réalisation des procédures non urgentes.

RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS ACTIFS



RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS NOTIFIÉS



Le renforcement des démarches achats

On peut noter particulièrement la poursuite de la démarche de mutualisation des achats de l'Agence :

- ♦ recours aux accords-cadres de la DAE pour l'accompagnement managérial ;
- ♦ recours à l'UGAP (Union des groupements d'achats publics) au sein de la convention opérateur "Santé" pour un ensemble de familles d'achats : matériels et logiciels informatiques, prestations intellectuelles, services (gardiennage – accueil – location de photocopieurs...);

- ♦ poursuite du conventionnement avec le RESAH (Réseau des acheteurs hospitaliers) pour bénéficier en particulier des marchés de télécommunication ;
- ♦ conventions avec d'autres agences sanitaires, comme pour la formation (formation d'accompagnement managérial) ou des prestations informatiques (renouvellement de la tierce maintenance applicative du logiciel de gestion budgétaire et comptable).

Le déploiement du contrôle interne comptable et budgétaire

Le contrôle interne comptable désigne l'ensemble des dispositifs formalisés et permanents ayant pour objet la maîtrise des risques afférents à la poursuite des objectifs de qualité des comptes, depuis le fait générateur d'une opération jusqu'à son dénouement comptable.

La cartographie des risques comptables et budgétaires est actualisée chaque année et présentée au Conseil d'administration de mars, à l'occasion du vote du compte financier de l'exercice précédent. La cartographie des risques et le plan d'actions 2020 ont été présentés au Conseil d'administration du 12 mars 2020.

Au cours de l'année 2020, la démarche d'intégration du système de management par la qualité (SMQ), du contrôle interne (CI) et du contrôle interne comptable et budgétaire (CICB) s'est poursuivie par l'élaboration des livrables de contrôle interne comptable et budgétaire et la tenue des comités de pilotage du CICB^[79]. L'objectif a été de consolider et d'harmoniser l'identification et la cotation des risques, des mesures et des actions de maîtrise des risques ainsi que la typologie des contrôles en y incluant le secteur de l'audit.

En raison du caractère singulier de l'année 2020, le Bureau de la maîtrise des risques financiers (BMRfin) rattaché au ministère des Solidarités et de la Santé n'a pas transmis de taux d'évaluation des dispositifs de contrôle interne comptable et budgétaire aux établissements publics.

FAITS MARQUANTS

Nouveau document de contrôle budgétaire

L'amélioration continue du dispositif de contrôle interne de l'ANSM a permis d'envisager des allègements du contrôle budgétaire, ce qui s'est traduit par l'établissement d'un

nouveau document de contrôle budgétaire mis en œuvre le 1^{er} septembre 2020.

Note d'étude d'impacts de la pandémie sur les processus financiers

Dans le cadre de la crise sanitaire liée à la COVID-19, une note d'étude d'impacts de la pandémie sur les processus financiers a été élaborée à la demande du Bureau de la maîtrise des risques financiers (BMRfin). Les impacts organisationnels, budgétaires et les dérogations aux procédures ont ainsi été analysés avec les pilotes de processus. L'organisation mise en place et la réactivité des acteurs ont

permis une continuité de l'activité financière pour chaque processus concerné. Les procédures existantes se sont avérées robustes. Le déploiement massif du télétravail et la dématérialisation des documents ont permis une fluidité des circuits.

Enfin, le suivi des audits financiers s'est poursuivi en 2020 en intégrant les démarches SMQ et CI.

[79] Trois comités de pilotage du CICB en 2020.



DOSSIER
SPÉCIAL

L'ANSM face à la COVID-19



1	Surveiller la disponibilité des médicaments et des dispositifs médicaux pour assurer la couverture des besoins des patients	169
	◆ Veiller à la disponibilité des médicaments	169
	◆ Garantir l'accès aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> et gérer la pénurie	171
2	Accompagner la recherche et l'innovation	175
	◆ Autoriser l'accès précoce aux traitements (hors essais cliniques)	175
	◆ Autoriser et surveiller les essais cliniques	175
	◆ Autoriser la mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19	178
3	Favoriser le bon usage des produits de santé et surveiller les traitements en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance	183
	◆ Encadrer le bon usage et lutter contre les dérives	183
	◆ Assurer une surveillance renforcée des effets indésirables liés aux produits de santé utilisés chez les patients atteints de la COVID-19	186
	◆ Surveiller les vaccins contre la COVID-19	188
4	Informier tous nos publics	189
	◆ Valoriser et diffuser l'information	189
	◆ Concevoir des outils d'informations et d'accompagnement	191
	◆ Agir de manière intégrée en communication interne et entretenir la motivation	192
5	S'adapter face à la crise sanitaire	193
	◆ Assurer la continuité des activités	193
	◆ Généraliser le télétravail	194
	◆ Encadrer le retour sur site	195
	Chiffres clés	196
	Temps forts	198

L'ANSM s'est mobilisée au quotidien tout au long de l'année 2020, en lien étroit avec le ministère des Solidarités et de la Santé, les services de l'État et l'ensemble des acteurs de santé, dans le contexte exceptionnel de l'épidémie de la COVID-19. En tant que service public et agence de sécurité sanitaire, elle s'est organisée pour continuer à assurer ses missions essentielles et répondre à celles directement liées au contexte mondial et national, tout en adoptant de nouvelles modalités de travail garantissant la sécurité de ses agents.

Dès le début de la pandémie, les équipes de l'ANSM se sont investies sur plusieurs volets afin d'anticiper les conséquences de la COVID-19 sur la disponibilité des médicaments et des dispositifs médicaux et encadrer les pratiques. Face à cette situation inédite, l'ANSM a eu pour seul objectif de contribuer à soigner les patients, qu'ils soient atteints de la COVID-19 ou qu'ils aient besoin de médicaments de manière ponctuelle ou continue dans le cadre du traitement d'une maladie chronique.

Ainsi, elle a accompagné et encadré les acteurs qui proposaient des solutions innovantes de fabrication de dispositifs médicaux et publié des avis et recommandations sur ceux indispensables à la prise en charge du patient (masques, ventilateurs, dispositifs d'oxygénothérapie).

Pour faciliter la mise en place d'essais cliniques portant sur la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et poursuivre dans les meilleures conditions de sécurité les

autres essais, l'ANSM s'est engagée auprès des équipes de recherche afin d'adapter les conditions de la poursuite de la recherche clinique aux contraintes de la situation sanitaire et d'élaborer des procédures accélérées d'évaluation.

Elle a également favorisé l'accès précoce à certains médicaments et dispositifs médicaux dans le traitement de la COVID-19 via un dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation et un dispositif de dérogation.

Avec ses homologues européens, l'Agence s'est fortement mobilisée pour l'évaluation des vaccins contre la COVID-19 et a assuré, dès le lancement de la campagne de vaccination, une surveillance renforcée des effets indésirables.

Un dispositif de surveillance renforcée des traitements et dispositifs médicaux utilisés pour la prise en charge des patients touchés par la COVID-19 a par ailleurs été organisé en lien avec le réseau national des Centres de pharmacovigilance (CRPV) et les professionnels de santé.

L'ANSM a également veillé à la bonne information, à la fois en interne et auprès de ses parties prenantes et du grand public, en communiquant tout au long de l'année sur ses actions et décisions.

L'Agence a assuré la gestion de la crise sanitaire tout en adaptant son organisation, afin d'assurer les conditions nécessaires à la sécurité de ses agents et au bon déroulement de leur travail.

L'Agence a assuré la gestion de la crise sanitaire tout en adaptant son organisation



1 Surveiller la disponibilité des médicaments et des dispositifs médicaux pour assurer la couverture des besoins des patients

Dès le début de la pandémie, l'ANSM a veillé à la mise à disposition des produits de santé afin de garantir la prise en charge des patients atteints par la COVID-19 et l'accès aux traitements indispensables pour les autres patients, notamment les malades chroniques.

Veiller à la disponibilité des médicaments

Garantir l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et réguler les stocks

Dès la fin du mois de janvier 2020, l'ANSM a cherché à identifier les médicaments qui pouvaient être impactés par la fermeture des usines en Chine, en lien avec les exploitants de l'industrie pharmaceutique.

Plusieurs risques de tensions ont ainsi pu être identifiés, notamment concernant l'approvisionnement en paracétamol et en antibiotiques injectables. Les laboratoires concernés ont rapidement confirmé que le risque de pénurie à court terme était écarté.

Dès lors, et tandis que l'épidémie atteignait l'Europe et la France, l'ANSM a créé une cellule Anticipation en avril 2020. Son rôle était de surveiller les signaux qui pourraient conduire à des risques de ruptures de stocks et de mettre en place des solutions pour les anticiper (surveillance rapprochée des stocks, contingentement, autorisation d'importation, contrôle en laboratoire de médicaments importés pour Santé publique France).

Préserver la disponibilité des médicaments indispensables en réanimation

Face à l'évolution géographique de la pandémie, les points d'attention ont évolué. Si, dans un premier temps, les conséquences globales des confinements et restrictions en Chine et en Inde ont été les principales problématiques, l'arrivée de la COVID-19 en Europe et en France plus particulièrement, a rapidement déclenché de nouvelles situations de tension, notamment sur les traitements pour les patients COVID-19 et en particulier pour ceux en réanimation.

À partir de là, un suivi rapproché, évolutif et proactif des stocks de médicaments a été mis en place avec les laboratoires concernés. Ce suivi fin a permis de détecter rapidement les augmentations des ventes et les diminutions de stock préoccupantes et d'enclencher, de manière concertée avec les laboratoires, les dispositifs habituels de prévention des risques de ruptures notamment :

- ◆ une augmentation des productions,
- ◆ des mesures de contingentement,
- ◆ des importations.

Dans le cadre des importations, l'efficacité, la qualité et la sécurité de chacun de ces médicaments ont été évaluées par l'ANSM dans la perspective de leur utilisation en remplacement des médicaments habituels. Toutefois, afin de répondre à l'urgence de la mise à disposition de ces médicaments, il n'a pas été possible d'étiqueter en langue française ceux importés de l'étranger comme cela est fait habituellement. En conséquence, l'ANSM a demandé aux pharmaciens de PUI (Pharmacies à usage intérieur) de partager avec les équipes soignantes, et particulièrement avec les équipes de réanimation, les conditions et précautions particulières d'utilisation de ces médicaments, afin de limiter les risques d'erreur médicamenteuse. Ces informations ont été précisées dans des fiches explicatives standardisées et validées par l'ANSM accompagnant les boîtes mises à disposition des établissements de santé. Elles mettaient en exergue les principales différences entre le médicament français et celui importé afin de couvrir les risques les plus graves d'erreur médicamenteuse. Ces fiches ont été transmises dans les services de réanimation et restent disponibles pour le personnel soignant utilisant ces médicaments.

Par ailleurs, l'ANSM a autorisé à titre exceptionnel l'utilisation de traitements alternatifs, notamment de médicaments à usage vétérinaire. Le 3 avril 2020, l'Agence publiait une liste des spécialités vétérinaires pouvant être utilisées chez l'homme dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire et exclusivement en cas de rupture de stock des autres spécialités.

Puis, devant l'accroissement de la demande et la disparité des besoins sur le territoire, l'État a décidé, du 27 avril au 31 juillet 2020, d'assurer la distribution exclusive aux hôpitaux de cinq médicaments essentiels à la réanimation : deux hypnotiques (midazolam, propofol) et trois curares (atracurium, cisatracurium, rocuronium) à partir des stocks qu'il avait acquis. L'ANSM a participé à ce dispositif en mettant en place une cellule Régulation.

L'État a pu également acquérir des matières premières et des CHU volontaires, accompagnés par l'ANSM, ont pu tester le fait de préparer certains des médicaments de réanimation en cas de ruptures de stock.

À partir du 1^{er} août 2020, la distribution des cinq molécules par les laboratoires a pu reprendre selon le circuit habituel. Toutefois, l'ANSM a maintenu un suivi très régulier des stocks avec les laboratoires et a pu intervenir efficacement depuis, dès l'apparition de risques de ruptures.

Réguler l'accès aux médicaments indispensables pour les autres maladies

L'ANSM a participé en parallèle à la régulation de l'accès aux traitements indispensables aux autres maladies.

Face à la consommation en hausse de paracétamol utilisé pour lutter contre les fièvres et les douleurs caractéristiques des formes légères de la COVID-19, l'arrêté ministériel du 17 mars 2020 a encadré les conditions de délivrance de ces médicaments dans les officines et suspendu leur vente sur Internet. L'ANSM a ainsi alerté sur la nécessité de ne pas prescrire, ni délivrer et stocker inutilement les médicaments à base de paracétamol et le 18 mars, elle a demandé aux pharmaciens d'officine de ne délivrer qu'une seule boîte aux patients ne présentant aucun symptôme.

Pour les patients atteints de maladies chroniques comme le lupus, le VIH ou la polyarthrite rhumatoïde, l'ANSM est également intervenue pour sécuriser l'accès à leur traitement. L'Agence a ainsi restreint l'utilisation du Plaquénil, du Kaletra et de son générique (lopinavir/ritonavir) et a demandé aux pharmaciens de ne délivrer ces médicaments que sur prescription médicale et dans leurs indications habituelles. Pour la prise en charge de la COVID-19, elle a limité l'utilisation de ces médicaments à l'hôpital et sous surveillance médicale. Conformément à l'avis du Haut Conseil de la santé publique, elle a précisé qu'ils ne pouvaient être utilisés qu'à titre exceptionnel et dans le cadre d'une prescription et d'une hospitalisation.

FOCUS

La cellule Régulation

Objectif

Mettre à disposition de chaque établissement de santé, qu'il soit en métropole ou en Outre-mer, les traitements nécessaires – et au juste niveau – à la prise en charge des patients en réanimation et en soins palliatifs.

Composition de la cellule

- ◆ la directrice et le directeur adjoints de l'inspection, responsables de la cellule ;
- ◆ un officier de liaison ANSM au Centre de crise du ministère chargé de la Santé ;
- ◆ deux chefs de pôle de la direction de l'inspection ;
- ◆ l'équipe Défaut qualité et ruptures de stocks (DQRS) et un renfort d'inspecteurs spécialisés dans l'inspection des établissements pharmaceutiques ;
- ◆ 3 experts statisticiens de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES).

Pour effectuer sa mission, la cellule Régulation a œuvré en lien permanent avec :

- ◆ le Centre de crise sanitaire du ministère ;
- ◆ le Pôle achats du ministère ;

- ◆ Santé Publique France ;
- ◆ la Direction générale de la santé (DGS) ;
- ◆ la Direction générale de l'offre de soins (DGOS).

Organisation

De manière à pouvoir doter les établissements de santé des traitements nécessaires, l'État a dû effectuer des achats pour constituer des stocks. Dans le cadre de ces achats, l'ANSM est intervenue à plusieurs niveaux :

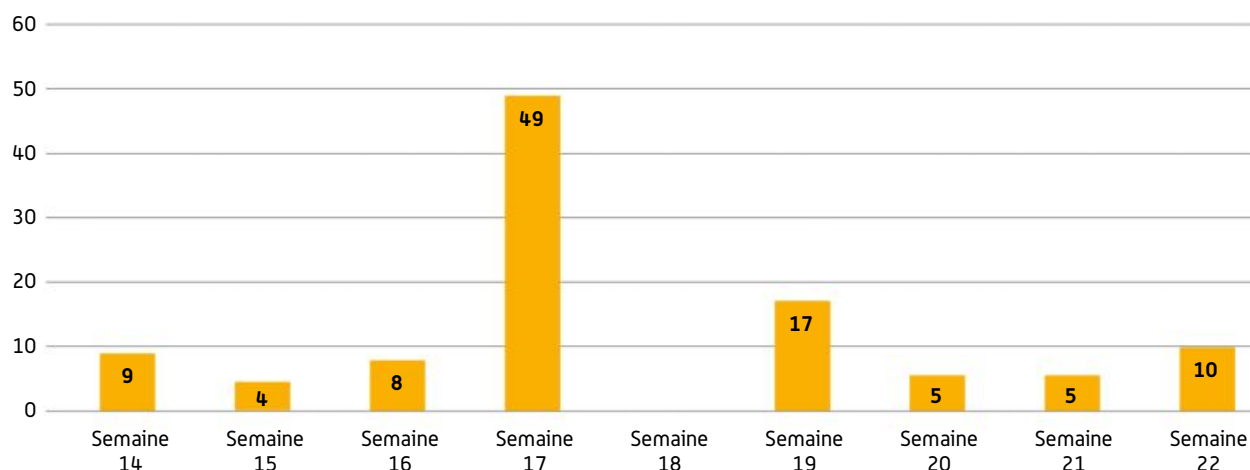
- ◆ en identifiant les besoins, en concertation avec le pôle achats du ministère chargé de la Santé ;
- ◆ en évaluant ensuite la qualité des dossiers soumis dans le cadre de ces achats ;
- ◆ en vérifiant la sécurité et la qualité des médicaments importés et mis à disposition des patients ;
- ◆ et en établissant de manière hebdomadaire les plans de dotation des hôpitaux en médicaments de réanimation sur la base notamment du nombre de patients hospitalisés en réanimation (COVID et non COVID) et des stocks de médicaments déclarés détenus par chaque hôpital et du stock État.

Procédure dérogatoire à la sérialisation : mesure de simplification

Dans le cadre de la gestion de la pandémie de COVID 19, l'ANSM a établi une procédure dérogatoire à la sérialisation (absence d'identifiant unique sur la boîte de médicament) avec le support de FRANCE-MVO^[1] pour permettre

aux industriels d'accélérer la mise sur le marché des lots de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et des médicaments destinés au traitement de la COVID 19. Ainsi, 107 dérogations ont été acceptées.

NOMBRE DE LOTS NON SÉRIALISÉS - DÉROGATION - COVID-19 - ANNÉE 2020



Garantir l'accès aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et gérer la pénurie

Comme pour les médicaments, l'approvisionnement des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) a été impacté par la fermeture des usines en Chine. Certains DM et DMDIV ont ainsi fait l'objet de fortes tensions d'approvisionnement et, dans certains cas, de ruptures de stock. L'ANSM a effectué un suivi particulier sur de nombreuses gammes de produits.

Afin d'anticiper les tensions et pénuries et trouver des alternatives ou de nouvelles filières d'approvisionnement pour garantir la couverture des besoins, l'Agence a :

- ◆ apporté son expertise, notamment en identifiant les fabricants et distributeurs des dispositifs en tension pour estimer leurs stocks sur tout le matériel de réanimation ;
- ◆ autorisé des mises sur le marché en France de dispositifs indispensables dans un cadre dérogatoire au marquage CE ;
- ◆ émis des avis scientifiques sur certains dispositifs et leur réutilisation ;
- ◆ accompagné les acteurs proposant des solutions alternatives ou innovantes pour faire face à la pénurie de certains dispositifs médicaux.

L'Agence a interagi au quotidien avec Santé publique France, la Direction générale des entreprises (DGE), le Centre de crise sanitaire du ministère des Solidarités et de la Santé (CCS) ainsi qu'avec les sociétés savantes telles que la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), la Société française des sciences de la stérilisation (SF2S) ou encore la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Des échanges ont également eu lieu au niveau européen entre autorités compétentes.

Apporter son expertise

L'ANSM est intervenue à différents niveaux dans la gestion des difficultés d'approvisionnement et une organisation spécifique, en lien avec le ministère des Solidarités et de la Santé, a été mise en place. Ainsi, les missions de l'Agence ont été de :

- ◆ **réaliser un suivi proactif des stocks des fabricants et de leurs approvisionnements.**

Lors du pic de l'épidémie, près d'une quarantaine de catégories de dispositifs, notamment ceux utilisés en réanimation, ont fait l'objet d'un suivi. Il s'agit par exemple des masques chirurgicaux, des blouses, des gants, de

[1] France Medicines Verification Organisation

l'ensemble des produits indispensables aux services de réanimation pour la prise en charge de patients atteints de la COVID-19 (respirateurs et accessoires, ventilateurs, sondes d'intubation, pousse-seringues, systèmes d'assistance respiratoire externe, dispositifs d'oxygénothérapie, de perfusion, moniteurs), mais aussi des tests de diagnostic *in vitro* et des dispositifs de prélèvement utilisés avec ces tests de diagnostic *in vitro*.

- ◆ **Aider à l'identification et à la vérification de fournisseurs alternatifs de matériels.**

Par exemple, lors de la première vague de l'épidémie, plus de 400 demandes ont été instruites pour identifier des fournisseurs de masques.

- ◆ **Vérifier la conformité de dispositifs à la demande des services de l'État.**

L'ANSM a répondu aux demandes spécifiques des acheteurs mais aussi des douanes, pour s'assurer de la conformité du matériel entrant sur le territoire français, notamment aux exigences réglementaires de base. À titre d'exemple, de nombreux tests de diagnostic *in vitro* nécessaires dans le cadre de l'épidémie ont fait l'objet d'une évaluation par l'ANSM : 178 dossiers de réactifs d'amplification de l'ARN du SARS-CoV-2, 163 dossiers de tests sérologiques, 86 dossiers de tests automatisés sérologiques, 8 dossiers de tests automatisés antigéniques et 220 dossiers de tests antigéniques.

- ◆ **Apporter une expertise scientifique**, notamment dans l'analyse de normes "produits" pouvant être utilisées par les fabricants et des laboratoires de contrôles pour démontrer la sécurité d'utilisation des produits.

- ◆ **Assurer la surveillance des produits et l'évaluation des signalements de vigilance^[2].**

Le système de matériovigilance et de réactovigilance est resté parfaitement opérationnel pour exercer une surveillance des performances des dispositifs mis sur le marché français.

- ◆ **Coopérer avec les autres autorités sanitaires internationales**

De nombreux échanges ont eu lieu au niveau européen afin de suivre les actions nationales des différents États membres, partager les dérogations acceptées sur certains dispositifs et contribuer à la rédaction de recommandations et de guides européens. À titre d'exemple, dans le domaine des dispositifs de diagnostic *in vitro*, 15 réunions du groupe de travail IVD ont eu lieu dédiées à la COVID-19.

- ◆ **Répondre aux questions des citoyens et opérateurs**

Dans le cadre du premier pic de l'épidémie, 800 à 1000 questions réceptionnées par l'ANSM dans le domaine des DM et DMDIV ont été traitées par semaine.

Permettre une dérogation au marquage CE

Afin de permettre la mise sur le marché de DM et DMDIV essentiels mais non couverts par un certificat de conformité CE, l'ANSM a octroyé aux fabricants, sous certaines conditions, des dérogations au marquage CE. L'Agence a pu ainsi assurer la disponibilité par exemple d'écouvillons dits "classiques" indispensables pour réaliser les prélèvements nasopharyngés ou encore pallier la pénurie de masques en œuvrant à la reconnaissance de certains référentiels non européens.

Dès le mois de mars 2020, un processus temporaire adapté au contexte de la COVID-19 a ainsi été mis en œuvre. L'objectif était de faciliter l'utilisation de DM alternatifs, tout en préservant la sécurité des patients.

Ainsi, il était attendu des fabricants que des données attestant de la conformité soient transmises ou que des tests soient menés, avant utilisation et en situation de soins, afin de démontrer que la performance et la sécurité de leurs produits étaient compatibles avec le besoin identifié. Une fois ces données transmises à l'ANSM, elles étaient évaluées et l'utilisation du dispositif autorisée de façon dérogatoire dans des délais très rapides, pour répondre à l'urgence sanitaire.

FOCUS

Le groupe contact

Pour assurer la fluidité de la circulation des informations et ainsi l'efficacité de la gestion des situations de tensions et de pénuries, un groupe informel, dit "groupe contact", a été mis en place.

Objectif

- ◆ Recueillir, diffuser et rendre transparente toute information concernant les difficultés rencontrées dans la disponibilité des produits et les potentielles tensions d'approvisionnement ou ruptures de stock de DM et DMDIV.
- ◆ Proposer des moyens permettant d'éviter ou de gérer ces situations critiques : répartition, contingentement, recherches d'alternatives, etc.

Composition

- ◆ ANSM
- ◆ Des représentants des industriels
- ◆ Des acheteurs de l'État
- ◆ Des utilisateurs

Ce "groupe contact" s'est réuni de façon hebdomadaire, par conférences téléphoniques, de mars à juin 2020. Il a été réactivé en octobre 2020, face à la recrudescence de l'épidémie et des tensions sur certains produits.

[2] Lire aussi "Favoriser le bon usage des produits de santé et surveiller les traitements en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance", page 183.



Prévenir la pénurie de solutions hydro-alcooliques

L'ANSM, s'appuyant sur le protocole de l'OMS, a permis la mise à disposition d'une formulation simple de solution hydro-alcoolique qui a pu être reprise par des milliers d'officines et d'établissements de santé pour fabriquer leurs solutions pendant la première vague.

Émettre des avis scientifiques sur certains dispositifs et leur réutilisation

En s'appuyant sur son réseau d'experts indépendants, l'ANSM a rendu des avis scientifiques sur certains dispositifs et leurs alternatives parfois innovantes.

L'ANSM a exceptionnellement produit un avis pour définir les caractéristiques des masques en tissu à usage non sanitaire selon lesquelles une réutilisation était possible. Cette réutilisation permettait de réserver l'utilisation des masques ayant le statut de dispositif médical ou d'équipement de protection individuel (EPI) aux personnels de santé en contact avec les patients.

Des avis ont également été rendus pour d'autres produits n'étant pas dans le périmètre de l'Agence tels que des équipements de protection individuelle ou encore les solutions hydro alcooliques. L'ANSM a également réuni à différentes reprises des comités d'experts pour étudier la possibilité du retraitement des dispositifs médicaux à usage unique.

Ainsi, le 30 mars, un groupe d'experts est réuni à propos de la réutilisation éventuelle des consommables de ventilation à usage unique, après retraitement spécifique. Ce groupe

a conclu à l'impossibilité de retraiter des circuits externes des respirateurs utilisés en réanimation et de désinfecter ou réutiliser du matériel tel que des masques à oxygène, des tubulures à oxygènes ou des systèmes d'aspiration.

Le 14 avril 2020, un autre groupe a été réuni pour réfléchir à la mise en œuvre, à titre dérogatoire, du retraitement des lames de laryngoscope à usage unique afin de pallier à des difficultés d'approvisionnement. Cette consultation a permis de proposer une procédure sécurisée pour la réutilisation de ces dispositifs médicaux à usage unique dans le contexte de l'épidémie de COVID 19.

Accompagner les innovations

De très nombreuses initiatives ont été lancées par le secteur industriel, par des associations ou encore par des services de soins afin de proposer des alternatives aux dispositifs indispensables dans le cadre de l'épidémie de la COVID-19. Ces projets, pour certains innovants, ont permis de compléter les sources traditionnelles d'approvisionnement et d'assurer la continuité des soins.

L'ANSM a mis en place une structure afin d'accompagner ces acteurs sur les orientations stratégiques prises, les

contraintes techniques à prendre en considération, les normes à appliquer, les essais correspondants à réaliser mais aussi sur des aspects réglementaires.

Ces projets ont porté sur le développement et la fabrication de dispositifs en tension comme par exemple les masques chirurgicaux, les écouvillons pour prélèvement dans le cadre de tests de diagnostic *in vitro*, du matériel de réanimation tel que des filtres respiratoires, des insufflateurs, des respirateurs, des masques VNI ou encore des pousse-seringues.

L'ANSM a également été sollicitée sur des produits n'étant pas dans son champ de compétence comme les masques grand public et des équipements de protection individuelle.

Ces accompagnements ont été menés en lien étroit avec les services de la Direction Générale des entreprises (DGE)

et avec le support de personnels soignants amenés à utiliser le dispositif médical concerné, afin de s'assurer de son efficacité et de la sécurité des patients.

Une partie de ces acteurs n'étant pas spécialisée dans le domaine de la santé, une expertise scientifique et réglementaire a pu être proposée ou un accompagnement dans le cadre de la mise en œuvre d'essais cliniques.

Ces initiatives industrielles ont ainsi permis la fabrication d'un certain nombre de dispositifs, qui pour certains ont pu faire l'objet d'une utilisation dans un cadre dérogatoire, après réalisation des tests de performance et de sécurité nécessaires et indispensables.

Près de **70 projets** ont fait l'objet d'un accompagnement.

FOCUS

Encadrement de l'impression 3D utilisée en établissements de soins

Un travail spécifique a été mené notamment avec des services de soins sur l'utilisation de l'impression 3D au sein des établissements hospitaliers pour la fabrication de dispositifs médicaux.

Le 10 avril 2020, l'ANSM a mis à disposition sur son site internet une fiche d'encadrement sur l'utilisation de l'impression 3D pour la fabrication de dispositifs médicaux

dans le cadre de la crise de la COVID-19. Cette fiche donne des lignes directrices pour accompagner la mise en œuvre de tels procédés de fabrication innovants dans un cadre de crise sanitaire pouvant conduire à des ruptures d'approvisionnement et ce, en dehors du cadre habituellement défini par la réglementation relative aux dispositifs médicaux.



2 Accompagner la recherche et l'innovation

L'ANSM est intervenue dès le début de la pandémie pour accompagner la recherche et ainsi faciliter la mise à disposition le plus rapidement possible de traitements et de vaccins sûrs et efficaces contre la COVID-19.

Autoriser l'accès précoce aux traitements (hors essais cliniques)

Permettre le recours exceptionnel au plasma

Au mois d'avril 2020, afin d'augmenter les chances de survie des patients présentant une forme sévère de la COVID-19, l'ANSM publiait une décision encadrant l'utilisation, à titre exceptionnel et temporaire, du plasma de personnes convalescentes en dehors des essais cliniques alors en cours, lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai n'était pas (ou plus) possible.

Certaines données issues d'essais cliniques avaient en effet montré que le plasma de personnes ayant été malades de la COVID-19 contenait des anticorps actifs contre le virus, pouvant permettre d'améliorer le taux de survie des patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

L'utilisation du plasma hors essais cliniques fut autorisée dans les mêmes indications que celles définies par les essais cliniques conduits en France et dans un nombre limité de situations particulières, devant faire l'objet d'une décision médicale collégiale dans l'unité de soins où le patient était pris en charge.

La publication de cette décision fut accompagnée de la mise à disposition pour les équipes soignantes d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), élaboré en lien avec l'avis du HCSP du 27 avril 2020, fixant notamment les critères d'éligibilité pour les patients et rappelant les conditions de sécurité relatives à l'administration de

produits sanguins labiles chez un patient, en particulier le respect de la compatibilité ABO plasmatique.

Accorder une ATU pour le remdesivir

Pour permettre la continuité de l'accès au médicament antiviral remdesivir sur le territoire national, l'ANSM lui a octroyé, au mois de juillet 2020, une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). Ainsi, sur la base d'une décision collégiale au niveau hospitalier, des patients atteints de la maladie COVID-19 ont pu recevoir ce traitement.

Cette décision a fait suite à l'avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui a conduit le 3 juillet 2020 à une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe. L'AMM conditionnelle permet à un médicament d'obtenir une autorisation de mise sur le marché avec des données moins complètes que ce qui est normalement prévu, si le bénéfice estimé est supérieur aux risques connus.

Entre janvier et juillet 2020, 130 patients atteints de la maladie COVID-19 avaient été traités à l'hôpital par ce médicament dans le cadre d'un usage compassionnel international (dont en France), en dehors des essais cliniques.

Cette ATUc a pris fin le 24 octobre 2020.

Autoriser et surveiller les essais cliniques

L'ANSM est l'autorité compétente en France pour évaluer et autoriser un essai clinique^[3].

Dès le mois de mars, l'Agence a proposé à l'ensemble des promoteurs d'essais cliniques (industriels ou académiques) des solutions pour permettre la conduite optimale de la recherche clinique en situation pandémique, à la fois pour l'initiation d'essais COVID-19 et pour la poursuite ou le lancement d'autres essais.

Mettre en place des procédures accélérées pour les essais cliniques liés à la COVID-19

Afin de permettre la mise en place rapide d'essai sur des traitements prometteurs tout en s'assurant de la qualité du produit et de la sécurité des participants, l'ANSM, la DGS (Direction générale de la santé) et les CPP (Comité de protection des personnes), en concertation avec les autorités sanitaires européennes, ont mis en place des procédures dites accélérées, pour l'évaluation des demandes d'essais cliniques.

[3] Pour en savoir plus sur les essais cliniques et le rôle de l'ANSM, consulter le chapitre "Les essais cliniques", page 129.

Pour cela, les autorités ont échangé très régulièrement avec les promoteurs d'essais cliniques, en amont du dépôt des dossiers pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisation : le principe était de permettre une meilleure préparation des dossiers pour une meilleure correspondance aux exigences de qualité et de sécurité pour les patients.

Afin de répondre à l'urgence de la situation, outre la facilitation en amont du dépôt des dossiers, l'ANSM a évalué les demandes dans des délais moyens de 7 jours contre 60 selon les délais réglementaires.

Entre les mois de mars et décembre 2020, 155 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été soumises à

l'ANSM pour la prise en charge de l'infection à SARS-Cov2 ou de ses conséquences. Elles portaient sur des essais RIPH1⁽⁴⁾ sur les médicaments, les dispositifs médicaux et hors produits de santé. Ces essais proposaient des traitements antiviraux, impliquant des immunomodulateurs, ou évaluaient des stratégies de réanimation. Au total, 103 essais ont été autorisés. Si certaines de ces études sont réalisées uniquement en France, l'Agence a également autorisé des essais impliquant d'autres pays européens.

L'enjeu était de taille : il s'agissait pour l'Agence d'assurer une évaluation optimale pour garantir la sécurité des patients tout en délivrant des avis le plus rapidement possible.

FOCUS

Recherches cliniques sur la COVID-19 : coopération des autorités sanitaires nationales

Les points "Essais cliniques COVID-19"

Dans le contexte de mobilisation collective contre la COVID-19, l'ANSM a mis en place un espace régulier de collégialité à travers une réunion hebdomadaire "Essais cliniques COVID-19", dont l'animation fut confiée au conseiller médical de la Direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI)⁽⁵⁾, avec l'aide du Centre d'appui aux situations d'urgences, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques [CASAR].

Au travers de ces échanges, l'ANSM a su assurer un suivi spécifique des enjeux relatifs à la recherche clinique COVID-19, harmoniser les approches et anticiper les problématiques à venir.

C'est notamment grâce à ce partage régulier d'informations que l'ANSM a pu, dès la première vague, identifier les limites liées à la multiplication des essais cliniques sans coordination nationale. Le risque était en effet de mettre en place trop de programmes de recherche, ne permettant pas d'inclure chacun un nombre suffisant de volontaires pour répondre aux questions posées.

Ces réflexions, initiées au printemps 2020 puis confortées par le retour d'expérience de l'ensemble des acteurs de la recherche clinique, ont conduit à la mise en place d'un comité national sous l'égide du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche afin de favoriser la coordination des essais cliniques COVID-19.

Le Capnet

Ce "Comité *ad hoc* de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19" a été pensé comme un nouvel espace commun pour assurer un meilleur partage d'information et une meilleure cohérence scientifique globale. Instance de priorisation de la recherche clinique sur la COVID-19, le Capnet est composé de représentants de REACTing⁽⁶⁾, de comités de protection des personnes [CPP] et de l'ANSM, en qualité de contributeurs, sans pouvoir décisionnaire mais avec, pour l'Agence, une participation active dans la sélection d'études à fort potentiel.

Le pilotage du Capnet est assuré par la Cellule interministérielle recherche, groupe de travail entre le ministère de la Recherche, de l'Enseignement supérieur et de l'Innovation (MESRI) et du ministère des Solidarités et de la Santé (MSS) comportant cinq représentants de trois administrations centrales : la direction générale de la recherche et de l'innovation (MESRI), la direction générale de la santé (MSS) et la direction générale de l'offre de soins (MSS).

Covireivac

Le 1^{er} octobre 2020, l'Inserm, en lien avec l'ANSM et l'ensemble des autorités de santé françaises, lançait la plateforme Covireivac, destinée à la recherche clinique vaccinale COVID-19. Objectif : recruter 25 000 volontaires pour participer aux essais cliniques sur les vaccins en France.

[4] Recherche impliquant la personne humaine.

[5] Une nouvelle organisation a été mise en place à l'ANSM en février 2021. La DPAI est devenue la direction Europe et innovation (DEI). Voir l'organigramme page 18.

[6] REsearch and ACTION targeting emerging infectious diseases, consortium multidisciplinaire mis en place par l'Inserm.



Surveiller les essais cliniques liés à la COVID-19

Une fois autorisés, l'ANSM a surveillé le déroulement des essais cliniques afin de veiller à leur sécurité, leur qualité et leur efficacité et a transmis des consignes aux promoteurs et investigateurs d'essais cliniques. Elle a veillé à ce que la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 dans les essais cliniques soit conforme aux recommandations nationales.

L'ANSM a exercé, en lien avec les promoteurs des essais cliniques, une surveillance à l'échelle nationale de toutes les déclarations d'effets indésirables graves survenus lors des essais. L'Agence a pris des mesures quand la sécurité des volontaires était menacée, a réévalué le rapport bénéfice-risque attendu pour les participants, voire a suspendu des essais cliniques. À l'échelle européenne, l'ANSM s'est mobilisée pour surveiller les signaux pouvant survenir dans d'autres pays où étaient évalués les traitements contre la COVID. À partir de cette observation, l'ANSM pouvait prendre des mesures, en concertation avec ses homologues européens.

L'ANSM a reçu 2 585 déclarations d'effets indésirables graves inattendus au cours des essais cliniques (SUSAR⁽⁷⁾) : 833 concernaient des effets survenus en France, les autres des effets survenus hors territoire national mais relatifs à un produit également étudié au sein d'un essai clinique en France.

Sur les 833 déclarations, 485 correspondaient à des nouveaux cas, les autres à des informations complémentaires de suivi.

Les déclarations ont été évaluées en continu et les cas marquants ont été présentés au comité de suivi ANSM/CRPV des médicaments qui s'est réuni régulièrement au cours de l'année 2020⁽⁸⁾. Ces évaluations ont conduit à demander des compléments d'information aux promoteurs, à mettre en place des mesures de réduction des risques et à suivre les signaux potentiels. Les analyses ont porté sur plusieurs médicaments, en particulier l'hydroxychloroquine, l'anakinra, l'azithromycine et le remdesivir.

Essais cliniques sur la COVID-19 : les mesures de sécurité prises par l'ANSM

♦ Le 26 mai 2020, l'Agence suspendait par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19, suite notamment à la décision du comité scientifique de l'essai international *Solidarity* de suspendre les inclusions de nouveaux patients qui auraient dû être traités avec cette molécule.

L'ANSM a également rappelé à cette occasion que seuls les résultats d'essais solides sur l'hydroxychloroquine, associé ou non à l'azithromycine, permettraient d'apporter la preuve de son efficacité et de sa sécurité.

♦ Le 29 octobre 2020, l'ANSM suspendait en France les inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. Pour prendre cette décision, l'ANSM s'est appuyée sur la revue intermédiaire des données de l'essai clinique ANACONDA COVID-19, qui a révélé une surmortalité plus importante chez les patients traités par anakinra, probablement en lien avec une toxicité. Fin décembre 2020, en l'absence de données sur le risque délétère supposé de l'anakinra, l'ANSM a décidé de lever la suspension, rendant possible la soumission de nouvelles investigations pour évaluer la place et la pertinence de cette molécule dans le traitement de la COVID-19.

[7] Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

[8] Lire aussi "Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus", page 186.

Établir des recommandations pour la mise en place ou la poursuite des essais cliniques non liés à la COVID-19

L'ANSM s'est mobilisée auprès des équipes de recherche afin que les essais cliniques en cours se poursuivent dans les meilleures conditions, tout en continuant d'assurer la sécurité des patients. En effet, du fait de la mobilisation des équipes médicales et des risques potentiels liés à la pandémie, la poursuite des essais cliniques dans les hôpitaux a été perturbée.

Aussi, l'Agence a demandé aux promoteurs de réévaluer la pertinence de l'initiation ou de la poursuite d'un essai clinique, la priorité étant donnée aux études dans la prise en charge des patients infectés par le coronavirus et, le cas échéant, d'en adapter les modalités de mise en place.

Afin de les accompagner, l'ANSM a proposé, en lien avec la Direction générale de santé (DGS) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), un guide des modifications envisageables dans la conduite de la recherche pour répondre aux contraintes inédites induites par la pandémie.

Concernant la poursuite des essais en cours, il convenait d'évaluer les risques associés d'une part à une interruption des traitements et, d'autre part, à leur poursuite dans ce contexte où les équipes des lieux de recherche étaient fortement sollicitées. La priorité devait être donnée aux patients présentant des pathologies évolutives menaçant leur pronostic vital. Ainsi, la poursuite des inclusions dans un essai clinique pouvait être envisagée dans les situations de besoin médical non couvert et sous réserve de prendre en compte les risques potentiels associés au risque d'infection concomitante par le SARS-CoV-2.

Le 20 mars, une "foire aux questions" (FAQ) était publiée sur le site internet de l'ANSM pour aider les promoteurs d'essais cliniques dans leur décision de poursuivre ou non les essais, et leur permettre de mettre en place les modifications envisageables pour faciliter la recherche tout en veillant à la sécurité des patients. Les actions à mener pour la mise en œuvre de ces adaptations y étaient précisées. Cette FAQ fut l'objet de plusieurs mises à jour tout au long de l'année 2020, jusqu'au 17 novembre, avant d'être à nouveau actualisée en 2021.

Autoriser la mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19

Évaluer les demandes de mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19

À partir de l'automne 2020, l'ANSM a participé à l'évaluation européenne des demandes de mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19 : toutes ces demandes font en effet l'objet d'une procédure européenne centralisée^[9]. Les vaccins ne sont rendus disponibles qu'à condition d'avoir été évalués par l'EMA et qu'ils aient obtenu une AMM délivrée par la Commission européenne.

Dans le cadre de cette évaluation, l'EMA a mis en place un examen continu des demandes d'AMM, appelé *rolling review*. Habituellement, les données sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament, ainsi que tous les

documents requis pour obtenir une AMM, sont soumis simultanément au moment de leur évaluation, dans une demande officielle déposée par le fabricant. Dans le cas de la *rolling review*, les agences européennes examinent les données au fur et à mesure de leur collecte à partir des études en cours.

Cela signifie que l'évaluation commence dès que les premières données sur le vaccin sont disponibles. L'évaluation est ainsi réalisée sur une période plus courte tout en garantissant les mêmes critères de sécurité pour les personnes.

En France, une *task force* au sein de l'ANSM contribue à l'examen de ces données.

[9] Pour en savoir plus sur les différentes procédures d'AMM, lire aussi "Les demandes d'AMM et d'enregistrements des médicaments", page 132.



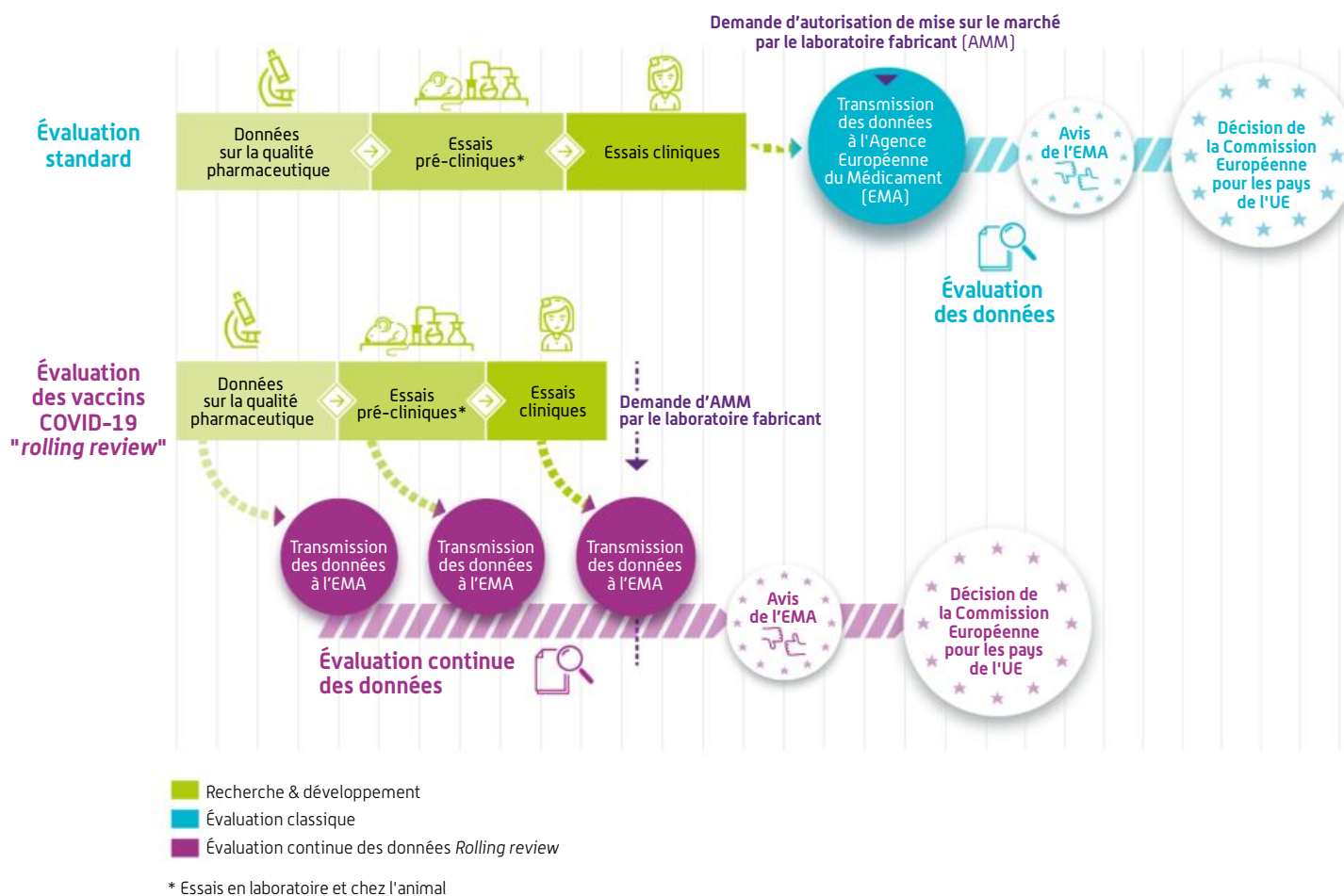
L'ANSM dans la course aux vaccins

Afin de préparer l'arrivée sur le marché des vaccins COVID-19 en cours de développement, l'ANSM a mis en place une *task force* interne. Elle assure à la fois l'instruction des essais cliniques (phase III principalement) en articulation avec les CPP et la plateforme Covirevac et l'évaluation en *rolling review* des dossiers d'AMM déposés en procédure européenne centralisée. La *task force* a débuté en 2020 l'instruction des trois premiers candidats vaccins :

- ◆ le dossier de BioNTech-Pfizer pour lequel la France est co-rapporteur,
- ◆ le dossier de Moderna pour lequel la France est destinataire,
- ◆ celui d'AstraZeneca pour lequel la France est destinataire.

Fin 2020, deux vaccins sont en attente de leur autorisation, ceux des laboratoires Moderna et Astrazeneca. Le 21 décembre, le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech obtient une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

PROCESSUS D'ÉVALUATION ET D'AUTORISATION D'UN VACCIN COVID-19 À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE



INTERVIEW

Le rôle de l'ANSM dans l'évaluation d'un vaccin COVID-19



Alexandre Moreau



Jean-Michel Race

représentants de la France au CHMP

Il existe au niveau européen 3 procédures d'autorisation des médicaments. Pouvez-vous nous les présenter brièvement et nous expliquer de façon plus approfondie la procédure centralisée ?

Alexandre Moreau : Trois procédures européennes d'autorisation des médicaments sont disponibles: (i) la procédure de reconnaissance mutuelle qui permet d'étendre à d'autres États une autorisation de mise sur le marché nationale déjà accordée par un État, (ii) la procédure décentralisée qui permet aux demandeurs de sélectionner les États entrant dans la procédure, et enfin (iii) la procédure centralisée qui permet au demandeur de déposer une demande unique pour l'ensemble des membres de l'Union européenne. Cette dernière procédure coordonnée par l'EMA n'est ouverte qu'aux médicaments innovants ou aux génériques/biosimilaires de médicaments innovants.

Deux pays sont sélectionnés pour l'évaluation approfondie du dossier de demande d'autorisation. Ces pays dits rapporteurs doivent présenter dans un délai fixé leurs recommandations qui seront soumises aux autres pays membres du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) pour commentaire.

Une fois que l'ensemble du dossier a été revu, critiqué, et que le demandeur a répondu aux questions posées, le CHMP émet un avis, éventuellement positif, et propose un RCP (Résumé des caractéristiques du produit), une notice et un étiquetage. Le CHMP a au maximum 210 jours pour évaluer les nouvelles demandes d'AMM. L'EMA adresse ensuite cet avis à la Commission européenne (CE) qui va décider ou non d'octroyer une AMM permettant la mise sur le marché du médicament dans les 27 États membres. Un délai de deux mois environ est attendu entre la recommandation de l'EMA et la décision finale de la CE.

Quel est le rôle du CHMP ?

Jean-Michel Race : Au sein de l'EMA, le CHMP statue sur le rapport bénéfice-risque des médicaments à partir des évaluations effectuées par les agences nationales dans le cadre des demandes d'autorisations de mise sur le marché déposées selon la procédure centralisée. Il se réunit une fois par mois et plus si nécessaire, comme c'est le cas pour les dossiers de la COVID-19. Tous les médicaments porteurs d'innovation, ainsi que ceux concernant certaines maladies (cancérologie, diabète, neurologie...), passent de façon obligatoire par l'Europe.

A. M. : L'évaluation repose sur les autorités nationales des 27 États membres, dont l'ANSM pour la France. L'Agence européenne des médicaments coordonne, mais n'évalue pas. Pour cela, elle mobilise le rapporteur et le co-rapporteur, chargés d'émettre un rapport d'évaluation, mais aussi l'ensemble des autorités nationales, qui sont destinataires du rapport et peuvent le commenter. Le rapport est présenté en séance par le rapporteur et le co-rapporteur, il est discuté et adopté s'il emporte une majorité de 17 membres. Les débats sont très riches, intenses le plus souvent. Chaque État membre a la possibilité de présenter des objections majeures ou de demander des études complémentaires ; certains points plus mineurs sont éclaircis directement en séance.

J.-M. R. : Il faut tenir compte des divergences et des sensibilités propres à chaque État membre car il y a des spécificités nationales tenant aux systèmes de santé respectifs. Ce jeu d'échanges est fondamental dans l'élaboration de la décision d'AMM et il est indispensable de prendre en considération les différents arguments présentés sur chaque partie du dossier par l'ensemble des États membres pour prendre la bonne décision.

Comment les États sont-ils choisis pour mener les évaluations ?

A. M. : Les rapporteurs et co-rapporteurs sont sélectionnés en fonction de leurs compétences intrinsèques. La France par exemple, et donc l'ANSM, se positionne spécifiquement sur les médicaments en hématologie, oncologie, en neurologie et sur les anti-infectieux. Tous les mois, nous recevons la liste des dossiers que les industriels déposent sous 3 à 4 mois. Nous candidapons alors en tant que rapporteur, co-rapporteur ou peer-reviewer.

J.-M. R. : Le peer-reviewer joue un rôle important. Il est en quelque sorte le relecteur du rapport et à ce titre le garant de sa qualité.

A. M. : Nous devons démontrer notre robustesse et motiver nos candidatures avec les CV des équipes d'évaluateurs. C'est ensuite le secrétariat du CHMP, notamment composé du président et du vice-président, qui sélectionne les équipes et c'est la meilleure qui l'emporte. L'ANSM obtient environ 15 % des dossiers en tant que rapporteur ou co-rapporteur. Ce qui nous place parmi les premières agences en Europe. C'est très naturellement, compte tenu de notre expertise dans le domaine des vaccins, que nous nous sommes portés candidats pour évaluer le dossier du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech.

Lorsqu'un État est choisi comme rapporteur pour une évaluation, à quoi s'engage-t-il ?

A. M. : On s'engage à publier un rapport de bonne qualité et à respecter les calendriers.

J.-M. R. : Quand elle se positionne, une autorité nationale s'engage aussi pour toute la durée de vie du médicament, c'est-à-dire son suivi une fois qu'il est mis sur le marché mais aussi lorsqu'il y a extension d'indication ou extension pédiatrique ou toute autre variation.

A. M. : Être rapporteur sur un dossier exige beaucoup de préparation et de savoir-faire en termes de communication et de diplomatie pour présenter le dossier de manière claire, convaincante et argumentée. Nous devons bien évidemment connaître le dossier dans le détail. Par principe, en tant que rapporteur, nous défendons l'évaluation et les conclusions de nos équipes d'évaluateurs. Mais les débats nous font parfois changer d'avis en cours de séance et il nous faut alors savoir l'expliquer aux équipes en interne.

J.-M. R. : La décision d'AMM est l'aboutissement d'un long processus d'évaluation et d'échanges construit selon des sensibilités et des positions différentes. Dans la plupart des cas, il y a construction d'un consensus, mais il peut aussi y avoir arbitrage sur tout ou partie du dossier (efficacité/sécurité/qualité) et s'il y a une opinion divergente d'un ou de plusieurs États membres, elle figure dans le rapport de façon très transparente.

A. M. : Nous sommes de véritables "couteaux suisses" ; nous devons être polyvalents et réactifs.

J.-M. R. : C'est un exercice d'équilibre où il faut arriver à faire valoir ses points de vue et être en capacité de tenir compte des points de vue des autres.

Quel a été le rôle de la France pour le vaccin Comirnaty ?

J.-M. R. : Pour ce premier vaccin, la France a été co-rapporteur aux côtés de la Suède selon la procédure de rolling review. Nous avons évalué conjointement toutes les parties du dossier (non clinique/ qualité pharmaceutique/ clinique/ essais cliniques de phase III). L'évaluation a commencé le 6 octobre, le dépôt d'AMM est intervenu le 30 novembre avec une décision d'AMM conditionnelle donnée le 21 décembre. Les équipes de l'ANSM sont intervenues sur l'ensemble du dossier et se sont investies 7 jours sur 7 jusqu'à l'obtention de l'AMM conditionnelle.

Un mot sur la procédure de rolling review ?

J.-M. R. : La procédure de rolling review présente l'avantage pour un exploitant de déposer les résultats des différentes phases de son médicament au fur et à mesure, contrairement à un dépôt classique d'AMM où le laboratoire doit attendre d'avoir l'ensemble des résultats pour déposer son dossier. Dans ce dernier cas, les autorités ont 210 jours pour évaluer le dossier. Cette procédure de rolling review apporte les mêmes garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité.

A. M. : La procédure a été accélérée mais les équipes ont été triplées. Dans le cas d'une rolling review, l'AMM est toujours conditionnelle et le rapport bénéfice-risque est révoquant à tout moment. Cette procédure ne peut être utilisée que dans des situations d'urgence sanitaire.

J.-M. R. : D'une manière générale, c'est extraordinaire de participer à l'autorisation de médicaments innovants. En revanche, il est toujours délicat d'évaluer des vaccins, car les patients traités sont en bonne santé et la notion de bénéfice-risque prend une toute autre dimension. Cela l'a été d'autant plus dans une telle situation. Cette expérience a été très intense et l'évaluation a demandé un travail colossal, mais à l'arrivée ce travail était de grande qualité.

A. M. : C'était beaucoup de responsabilité en effet, et le premier vaccin basé sur une telle technologie. Il y a eu une extrême mobilisation des équipes de l'ANSM pour répondre à l'urgence de la situation. Au total, une vingtaine de personnes ont été mobilisées 24h/24 pour évaluer ce dossier. L'enjeu était énorme et la situation inédite. C'était une expérience extraordinaire, enrichissante et exaltante !

Libérer les lots de vaccins contre la COVID-19

S'ils répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière d'autorisation, de sécurité d'emploi et de surveillance, les vaccins ont des conditions de mise sur le marché français et européen renforcées *via* un processus de "libération des lots"^[10].

Il s'agit d'un double contrôle de la qualité pharmaceutique : par l'industriel, puis par un laboratoire de contrôle officiel indépendant de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé (EDQM) pour l'ensemble de l'Union européenne. Les laboratoires de l'ANSM, en qualité de laboratoire de contrôle officiel, assurent une partie importante de ce contrôle.

Ce double contrôle est une garantie supplémentaire de la qualité pharmaceutique des vaccins. Lorsque le contrôle est conforme, un certificat de libération de lot est délivré. Ce certificat permet de faire circuler le lot sur l'ensemble du marché européen. Lorsque le lot est non-conforme, celui-ci est détruit.

Cette libération des lots se traduit par des contrôles en laboratoire sur des échantillons de produits finis, mais également sur des matières premières, associés à la revue critique des données de production et de contrôle fournies par le fabricant.

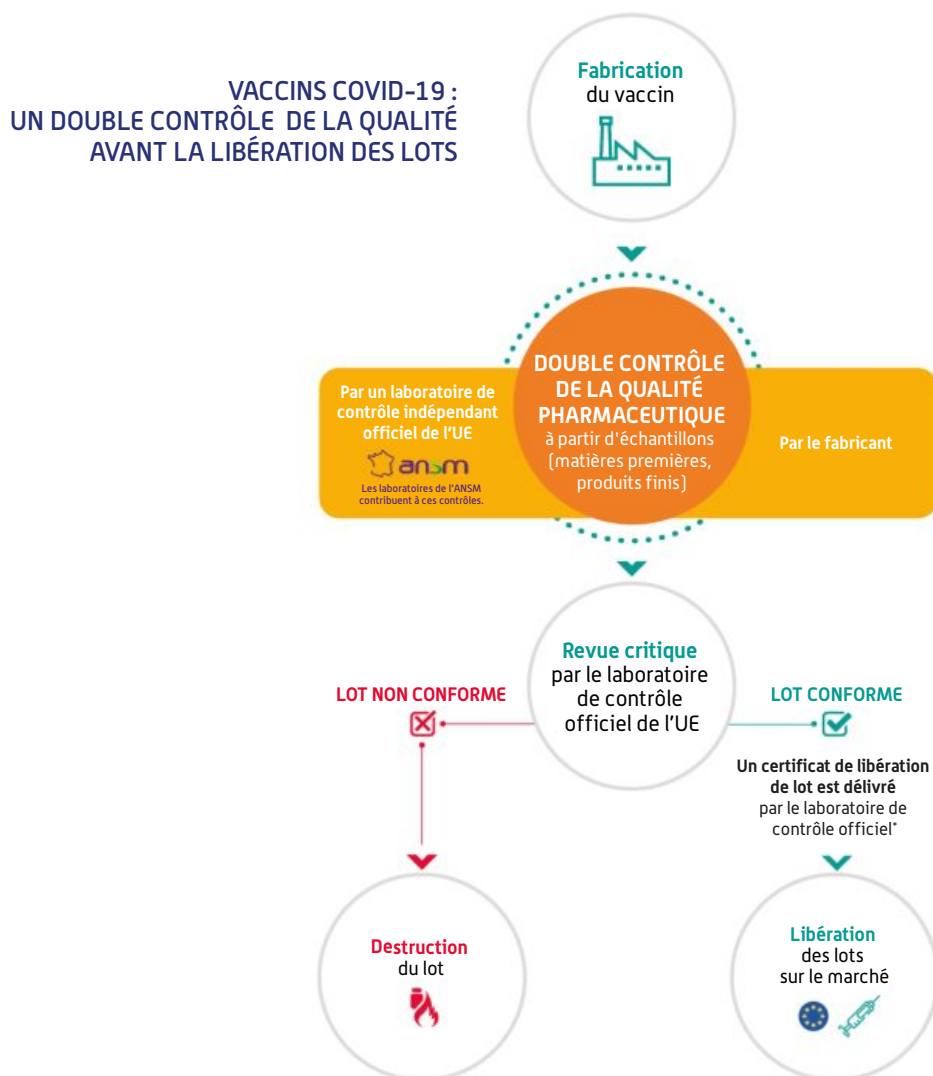
Comme pour l'ensemble des vaccins, les lots des vaccins contre la COVID-19 sont soumis à cette exigence.

Pour les vaccins ARNm (Pfizer et Moderna), qui reposent sur une technologie récente, des contrôles supplémentaires ont été demandés, notamment un contrôle de la pureté.

Dans le contexte de la COVID-19, l'EDQM a anticipé la mise en œuvre effective du contrôle des lots des candidats vaccins. Pour cela, plusieurs laboratoires de contrôle officiel de l'UE ont été sélectionnés pour assurer la libération des lots. Afin d'assurer une libération plus rapide des lots, un système de *parallel testing* a été mis en place, c'est-à-dire que les contrôles réalisés par les laboratoires de contrôles, habituellement effectués après ceux du fabricant, sont réalisés simultanément à celui-ci.

Compte tenu de son expertise et de sa position de leader en termes de libération de lots de vaccins, l'ANSM s'est naturellement mobilisée pour participer à la libération des futurs candidats vaccins.

L'Agence a été contactée par différents fabricants dont AstraZeneca, Janssen, Moderna et Sanofi Pasteur. Les transferts de méthode relatifs à la libération des vaccins AstraZeneca et Janssen ont ainsi pu être initiés en 2020.



[10] Lire aussi "La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang", page 142.

3 Favoriser le bon usage des produits de santé et surveiller les traitements en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance

Face au recours croissant à certains médicaments pour traiter les symptômes évocateurs de la COVID-19, l'ANSM a émis des recommandations à l'attention des patients et des professionnels de santé afin de favoriser le bon usage de ces médicaments.

En parallèle, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée des traitements utilisés pour la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et des vaccins contre la COVID-19.

Encadrer le bon usage et lutter contre les dérives

Le 6 avril 2020, l'Agence a ainsi publié une lettre aux professionnels de santé rappelant les précautions d'emploi à prendre lors de l'administration de MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) aux patients, afin d'éviter la contamination du personnel soignant par le virus exhalé dans l'environnement immédiat du patient traité.

Le 20 mai 2020, en complément de son information du 6 avril, l'ANSM a rappelé les règles d'hygiène et de protection que les professionnels de santé doivent mettre en

œuvre (application des gestes barrières, utilisation de masques FFP2). Elle a demandé également la mise en place d'un dispositif adéquat pour protéger les soignants des risques d'exposition au protoxyde d'azote.

Le 17 avril, l'ANSM a publié un point d'information pour rappeler le risque potentiel de réactions allergiques croisées entre la pholcodine, utilisée dans des sirops antitussifs, et les curares (agents bloquants neuromusculaires), utilisés dans les services d'anesthésie et de réanimation. L'Agence a ainsi recommandé aux professionnels de santé



de ne pas prescrire de spécialité contenant de la pholcodine pour le traitement symptomatique de la toux afin de réduire le risque de réaction allergique croisée en cas d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 nécessitant l'admission du patient en service de réanimation.

Le 23 avril, par mesure de précaution, l'ANSM a limité temporairement la délivrance des substituts nicotiniques en pharmacie. En effet, suite à la publication de données mettant en évidence une faible proportion de fumeurs chez les patients atteints par la COVID-19, l'ANSM a souhaité éviter le risque de mésusage de ces médicaments et garantir leur disponibilité pour les patients traités pour une dépendance tabagique. Les données ne permettant pas de conclure que la nicotine avait un effet protecteur contre la maladie COVID-19, l'ANSM a rappelé que les substituts nicotiniques (patchs, pastilles ou gommes à mâcher) ne devaient être utilisés que dans le traitement de la dépendance tabagique et étaient notamment contre-indiqués chez les non-fumeurs.

La vente sur internet de tous les substituts nicotiniques a été par ailleurs suspendue.

L'ANSM a également mis en garde contre les produits présentés sur internet comme des solutions pour lutter contre la COVID-19. Le 4 mai 2020, elle a ainsi rappelé les règles encadrant la vente en ligne des produits de santé : seul le circuit des pharmacies d'officine et de leurs sites internet autorisés et régulièrement contrôlés par les autorités sanitaires, apportent des garanties sur les médicaments achetés. De plus, l'Agence a alerté sur l'inefficacité et la dangerosité potentielle des produits de santé vendus sur internet, en plus du risque de falsification ou de contrefaçon. Elle souligne également que le recours à un produit acheté en ligne peut entraîner un retard dans la prise en charge médicale des patients atteints par la COVID-19.

L'ANSM a particulièrement mis en garde contre les médicaments à base de plantes, comme l'*artemisia annua* (armoise annuelle), présentée comme une solution thérapeutique ou préventive de l'infection, sous forme de plante sèche, de décoction ou encore de tisane. L'ANSM a ainsi demandé aux patients de ne pas recourir à l'automédication et de solliciter conseils et avis de professionnels de santé.

FOCUS

Évolution de l'utilisation des médicaments prescrits en lien ou non avec la COVID-19 en France au cours de l'épidémie

Caractérisation des comportements de consommation des Français

Le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE constitué par l'ANSM et la CNAM a publié dès le mois d'avril les résultats d'une étude de pharmaco-épidémiologie portant sur la dispensation de médicaments remboursés sur ordonnance, en pharmacie d'officine, depuis le début de l'épidémie en France.

Réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie, cette étude avait pour objectif de caractériser les comportements de consommation des Français en matière de médicaments, en lien ou non avec la COVID-19, dans le contexte particulier de la crise sanitaire et du confinement. Elle comparait le nombre de personnes ayant eu une délivrance en pharmacie entre début janvier 2020 et fin mars 2020, au nombre "attendu" de personnes, estimé sur la base de la même période en 2018 et 2019.

Ces résultats ont mis en évidence deux phénomènes majeurs : un phénomène de "stockage" pour les traitements de pathologies chroniques au cours des deux premières semaines de confinement, comme observé dans d'autres domaines de la consommation, ainsi qu'une très forte diminution des délivrances de produits nécessitant une administration par un professionnel de santé, notamment les vaccins chez les enfants. Ce premier rapport apportait également des informations précises sur les délivrances de médicaments utilisés dans le contexte de l'infection à COVID-19.

Cette étude s'est poursuivie tout au long de l'année 2020 et les résultats complémentaires obtenus au fil des mois ont été communiqués à travers des mises à jour régulières sur le site de l'ANSM.

Ajout d'une "mention COVID-19" sur les publicités à destination du public de certains médicaments

Au mois de décembre 2020, les recommandations émises par le Gouvernement et Santé publique France (SPF) pendant la période d'épidémie de la COVID-19 préconisaient de consulter sans attendre un médecin en cas d'apparition de symptômes pouvant y être associés (fièvre, courbatures, toux ou difficultés respiratoires, maux de tête, mal à la gorge, nez qui coule, perte du goût et de l'odorat, ou encore diarrhée).

Certains médicaments d'automédication étant indiqués pour traiter des symptômes susceptibles d'évoquer une infection COVID-19, l'ANSM a émis une recommandation temporaire de publicité demandant que soit ajoutée une mention de prudence spécifique sur les supports promotionnels en faveur de ces médicaments, durant toute la période pendant laquelle les recommandations gouvernementales précitées resteront en vigueur.

La mention consistait en une incitation des patients à contacter leur pharmacien ou leur médecin si le/les symptôme(s) pour le(s)quel(s) ils envisagent de prendre un médicament évoque(nt) une infection COVID-19.

Si le symptôme pour lequel vous envisagez de prendre ce médicament évoque une infection Covid-19, contactez votre pharmacien ou votre médecin.



Assurer une surveillance renforcée des effets indésirables liés aux produits de santé utilisés chez les patients atteints de la COVID-19

Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus

Dès lors que l'épidémie a atteint l'Europe et la France, l'ANSM a mis en place, en collaboration avec le réseau national des centres de pharmacovigilance (CRPV), une surveillance continue des effets indésirables liés aux médicaments chez les patients atteints de la COVID-19, en particulier lors de leur utilisation en dehors des essais cliniques.

Plusieurs molécules ont ainsi été suivies dont l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir, utilisées dans un contexte de soins inhabituel et administrées à des patients différents de ceux à qui elles sont normalement destinées. L'ANSM a lancé deux enquêtes de pharmacovigilance :

- ◆ l'une relative aux effets cardiaques associés aux médicaments prescrits dans le cadre de la COVID-19 et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) confiée au CRPV de Nice,
- ◆ l'autre consacrée aux effets indésirables survenus chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 et aux cas de mésusage en ambulatoire, confiée au CRPV de Dijon.

Un comité de suivi a été mis en place le 8 avril 2020 par l'ANSM avec 5 CRPV membres permanents afin d'examiner collégialement les résultats de ces enquêtes. Le comité analysait également ceux de la surveillance statistique de la base nationale de pharmacovigilance ainsi que tout signal potentiel.

L'ensemble de ces éléments étaient croisés avec les signaux issus de la vigilance des essais cliniques pour les médicaments bénéficiant d'une AMM.

Les réunions du comité, d'abord hebdomadaires, se sont tenues à des intervalles plus espacés à compter de l'été, la remontée de signaux se faisant en temps réel et le rendu des rapports étant mensuel.

En 2020, 17 comités de suivis hebdomadaires se sont tenus.

Des échanges permanents avaient par ailleurs lieu avec le réseau de pharmacovigilance pour effectuer une analyse qualitative des cas déclarés par les professionnels de santé ou les patients et ainsi identifier des signaux potentiels et alerter, le cas échéant, l'ensemble des professionnels de santé.

Dans le cadre de cette surveillance, l'ANSM a également mobilisé le réseau des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) afin d'être informée de leurs signalements marquants relatifs aux molécules impliquées dans le suivi des patients atteints de la COVID-19. Des échanges réguliers ont eu lieu entre l'ANSM, l'ANSES et le réseau des CAPTV.

À partir du 20 avril, l'ANSM a publié chaque semaine un bilan des effets indésirables survenus chez des patients pris en charge dans le contexte de la COVID-19, en s'appuyant notamment sur les comités de suivi hebdomadaires. Deux signaux de sécurité ont ainsi été identifiés : des troubles cardiaques avec l'hydroxychloroquine et des atteintes hépatiques et rénales graves avec l'association lopinavir/ritonavir (Kaletra et générique).

Le 14 mai 2020, face à l'augmentation de cas graves et d'effets indésirables avec l'hydroxychloroquine, et conformément aux consignes transmises par le Haut Conseil de la santé publique, l'Agence a rappelé que ces médicaments devaient être uniquement utilisés dans le cadre des essais cliniques en cours et a publié une mise à jour sur son site, au sein de l'article du 10 avril.

Financements spécifiques à la crise de la COVID-19

L'ANSM a financé deux projets dans le cadre de la surveillance des médicaments liés à la prise en charge de la COVID-19 :

- ◆ la mise en place d'une plateforme web réalisée par la Société française de pharmacologie et thérapeutique (SFPT) sur la thématique "médicaments et COVID-19" (<https://sfpt-fr.org/covid19>) ;
- ◆ une étude pour "l'évaluation de la toxicité des traitements candidats contre la COVID-19" réalisée par l'INSERM dans le cadre du programme de recherche PREVITOX.

Addictovigilance dans le contexte de la COVID-19 : une surveillance renforcée

En raison d'une possible augmentation de la consommation et du mésusage de certains médicaments psychoactifs, ainsi que de l'assouplissement de leurs conditions de prescription et délivrance dans le contexte de la pandémie, l'ANSM a demandé aux centres d'addictovigilance (CEIP-A) de porter une attention particulière aux cas de surdosages, mortels ou non, impliquant la méthadone et les médicaments opioïdes forts utilisés contre la douleur (tramadol, morphine, fentanyl transmuqueux, fentanyl transdermique et oxycodone), ainsi que les substances psychoactives illicites hors médicaments.

Tous les cas cliniques avérés d'overdoses, avec ou sans décès, liés à la consommation de ces médicaments ont été examinés par un comité de surveillance renforcée mis en place par l'ANSM avec l'ensemble des CEIP-A.



Ceux de Marseille et de Grenoble, en charge du suivi national sur la méthadone et sur les enquêtes DRAMES et DTA^[11], étaient référents de cette surveillance renforcée.

Une surveillance particulière a également été réalisée sur les modifications et l'augmentation de la consommation de médicaments psychotropes potentiellement liées au contexte du confinement.

Surveiller les dispositifs médicaux utilisés dans la prise en charge de la COVID-19

L'ANSM a également assuré une surveillance de la qualité et de la sécurité des dispositifs médicaux utilisés dans la prise en charge de la COVID-19.

Cette surveillance s'est exercée par la revue de données fournies par les fabricants au préalable à la mise sur le marché des dispositifs en France.

C'est ainsi qu'au printemps 2020 l'ANSM est chargée de vérifier la conformité au marquage CE, à partir des données fournies par les fabricants, des tests de dépistage et de diagnostic (tests PCR et tests sérologiques). Il s'agit d'une évaluation documentaire à la suite de laquelle soit les documents et la notice du test fournis par les fabricants répondent aux exigences du marquage CE soit ils nécessitent des justifications complémentaires.

Une fois la vérification de l'ANSM terminée et positive, les tests sont inscrits sur une liste de référence publiée sur le site du ministère chargé de la Santé et sur celui de l'ANSM.

Cette surveillance s'est également exercée par l'intermédiaire du dispositif de matériovigilance et de réactovigilance^[12].

Ainsi, l'exploitation des données de réactovigilance a amené l'ANSM à interdire des tests antigéniques. Mi-décembre 2020, l'Agence est informée de la défec-tuosité des tests de dépistage VivaDiag Test Rapide SARS-CoV-2, fabriqués par la société VivaChek, qui ont donné lieu à la survenue de résultats faussement positifs.

Pour comprendre les causes de dysfonctionnement de ces tests, l'ANSM a mené des investigations complémentaires.

Le 14 décembre 2020, en raison de l'absence de données sur l'efficacité, la qualité et la sécurité de ces tests, l'ANSM a demandé aux pharmaciens d'officine de mettre en quarantaine tous les lots en leur possession et le 22 décembre, elle a pris une décision de suspension d'importation, de mise sur le marché, de distribution, de publicité et d'utilisation de ces tests. Le fabricant a également procédé au rappel des lots.

[11] Lire aussi "Le rôle de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives", page 81.

[12] Lire aussi "La surveillance des incidents et risques d'incident", page 88.

Surveiller les vaccins contre la COVID-19

La surveillance des vaccins contre la COVID-19 est un enjeu majeur pour identifier d'éventuels effets indésirables qui n'auraient pas été observés lors des essais cliniques^[13]. Elle s'inscrit dans un plan de gestion des risques, coordonné par l'EMA.

Mettre en place une vigilance renforcée

L'ANSM s'est engagée à renforcer son dispositif de surveillance partout en France avec les CRPV, pour évaluer la sécurité d'emploi des vaccins et assurer une surveillance continue et en temps réel des effets indésirables connus ou inattendus. Ce dispositif de surveillance renforcé a débuté dès le lancement de la campagne de vaccination avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech le 27 décembre 2020.

L'ANSM a étroitement suivi les premières vaccinations, en lien avec les CRPV qui ont établi un contact régulier avec les Ehpad et les unités de soins de longue durée (USLD) où elles avaient lieu. Ces échanges ont permis d'accompagner de façon privilégiée ces établissements dans la surveillance des effets indésirables, notamment pour faciliter la remontée immédiate des effets graves et/ou inattendus qui pouvaient survenir.

Le dispositif de surveillance mis en place comprend :

- ♦ une enquête de pharmacovigilance : mobilisation de 8 CRPV (un binôme par vaccin chargé d'expertiser les déclarations d'effets indésirables et un binôme désigné en tant que point de contact de cette enquête auprès de l'ANSM) ;
- ♦ un comité de suivi hebdomadaire. Ce dispositif permet de surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées et de prendre les mesures de réduction du risque appropriées.

Dans le cadre du comité de suivi hebdomadaire, les signaux de sécurité identifiés font l'objet d'une analyse collégiale qui permet un croisement des signaux émanant des essais cliniques, de la veille documentaire scientifique et des données européennes et statistiques.

Une fois le signal de sécurité validé au niveau national, l'ANSM, en concertation avec les CRPV, prend des mesures adaptées à la nature du risque, qui permettent de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.

À l'issue du comité de suivi, l'ANSM publie chaque semaine (depuis le 31 décembre 2020), le rapport de pharmacovigilance, une fiche synthétique intégrant les chiffres clés des données de pharmacovigilance (BNPV), ainsi que les résultats marquants sur son site internet.

Mobiliser des études épidémiologiques

Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (GIS ANSM-CNAM) a lancé dès le début de la campagne de vaccination des études pharmaco-épidémiologiques réalisées sur l'ensemble de la population prioritaire pour la vaccination en France.

Ces études sont fondées sur les données du système national des données de santé (SNDS) qui fournit des informations individuelles exhaustives sur les consommations de soins (DCIR) et les hospitalisations (PMSI) de la quasi-totalité de la population française. Il s'agit notamment d'informations sur la vaccination, les caractéristiques des personnes vaccinées et la survenue d'événements indésirables graves après la vaccination. Ce dispositif permet de quantifier les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, c'est-à-dire pour l'essentiel conduisant à une hospitalisation ou un décès, à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination.

C'est dans le cadre de cette surveillance renforcée que les équipes d'EPI-PHARE ont conduit un premier travail afin d'estimer le nombre de décès et d'hospitalisations parmi les résidents des Ehpad et USLD, au cours des années 2018 et 2019, soit hors contexte de l'épidémie de COVID-19. Ces chiffres, qui atteignaient approximativement 465 décès et plus de 1 000 hospitalisations par jour, ont permis de fournir une première base de comparaison pour le suivi de la sécurité des vaccins dans cette population, dans l'attente de la mise en œuvre d'études de pharmaco-épidémiologie fines en 2021.

[13] Lire aussi "Les essais cliniques" page 129 et "La mise sur le marché des médicaments" page 132.

4 Informer tous nos publics

Tout au long de la crise sanitaire, dans le cadre de sa politique d'ouverture et de transparence, l'ANSM a accompagné ses actions et décisions auprès de ses parties prenantes, du grand public mais également auprès de ses agents.

Dès le début de la pandémie, des réunions d'information auprès des parties prenantes ont été organisées afin d'expliquer la situation et l'engagement de l'Agence dans la lutte contre la COVID-19. Ce fut notamment le cas dès le printemps 2020 avec d'une part les industriels et d'autre part, les associations de patients lors des tensions d'approvisionnement et tout au long de l'année auprès des membres de ses comités scientifiques.

À la fin de l'année, l'arrivée des vaccins contre la COVID-19 a entraîné une vague d'interrogations, auxquelles l'ANSM a répondu par des actions pédagogiques afin d'informer sur les vaccins et d'expliquer leur processus d'évaluation et le rôle de l'ANSM.

Valoriser et diffuser l'information

Rendre accessible l'information sur le site internet

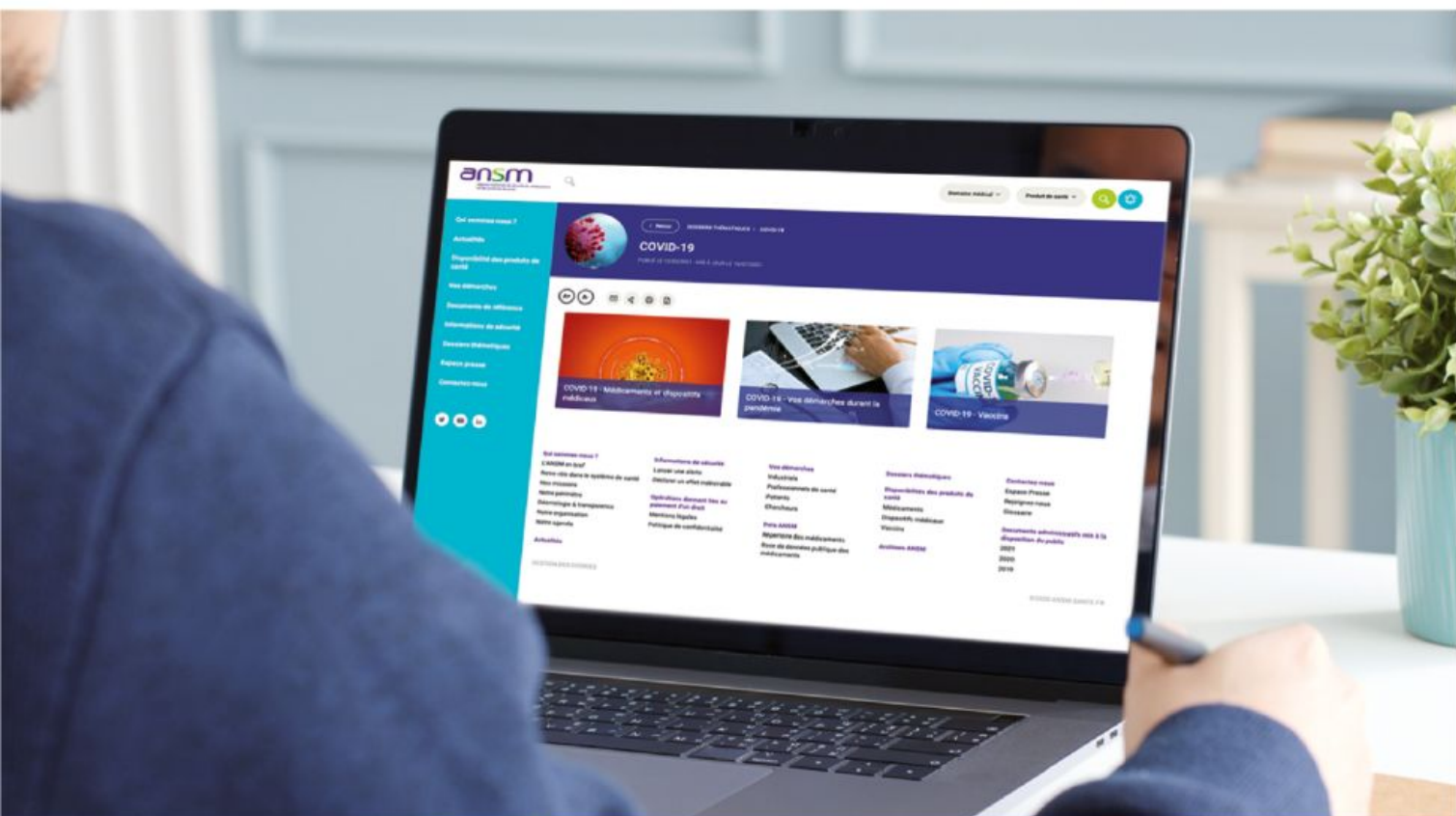
Entre le 17 mars et le 31 décembre 2020, l'ANSM a publié 22 points d'information relatifs à des informations sur la COVID-19 :

- ♦ dispositifs de diagnostic *in vitro*, notamment les tests de dépistage,
- ♦ dispositifs médicaux innovants,
- ♦ vaccins,
- ♦ informations de sécurité,
- ♦ données cliniques et essais cliniques,

- ♦ traitements médicamenteux,
- ♦ épidémiologie.

Afin de permettre aux internautes de retrouver plus facilement ces communications, ces points d'informations ont été regroupés dans un dossier consacré à la COVID-19 qui a évolué tout au long de l'année pour aboutir, au cours de la refonte du site de l'ANSM, à une construction en trois parties :

- ♦ Informations de sécurité,
- ♦ Vos démarches pendant la pandémie,
- ♦ Les vaccins.



Communiquer auprès de nos parties prenantes

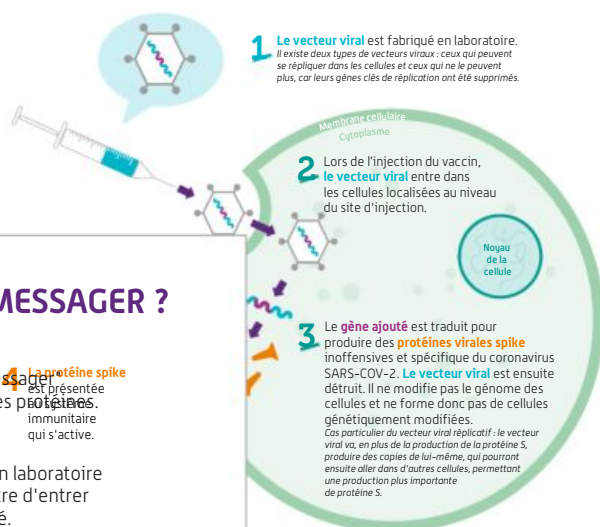
L'arrivée des vaccins en fin d'année 2020 a provoqué une vague d'interrogations de la part des publics, patients, professionnels de santé, médias... et plus largement le grand public. Plusieurs réunions d'informations ont été organisées. Les objectifs étaient, d'une part, de revenir sur l'évaluation des vaccins, notamment sur l'articulation entre l'ANSM et l'Agence européenne du médicament (EMA) et, d'autre part, de présenter le dispositif de surveillance renforcée mis en place.

À titre d'exemple, deux réunions se sont tenues les 10 et 11 décembre :

- ◆ la première à l'attention des comités scientifiques sur les enjeux de l'évaluation et de la surveillance des vaccins, accessible aux participants sur la chaîne Youtube de l'Agence et interactive *via* un Tchat en ligne ;
- ◆ la deuxième, à l'attention de la presse, pour une information pédagogique sur l'engagement de l'ANSM dans la lutte contre la COVID-19.

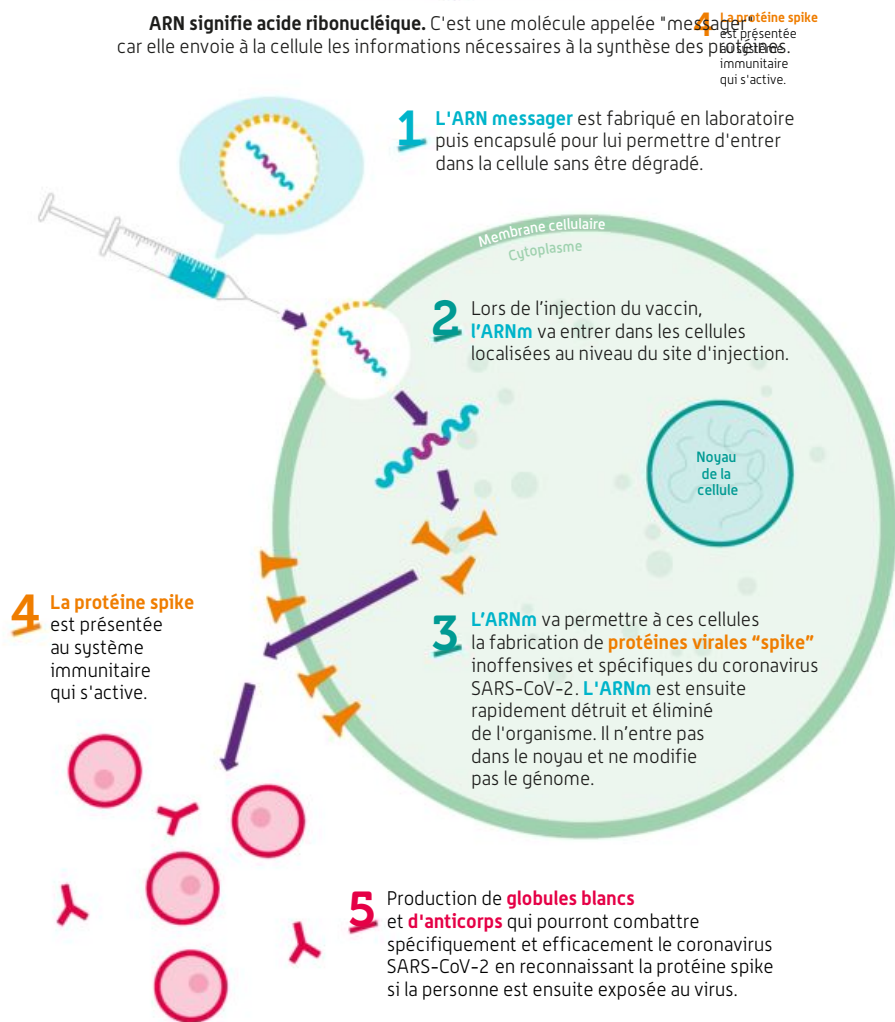
COMMENT FONCTIONNE UN VACCIN À VECTEUR VIRAL ?

Vecteur viral : virus rendu inoffensif pour l'humain, auquel le gène de la protéine "spike" du SARS-CoV-2 a été ajouté.



COMMENT FONCTIONNE UN VACCIN À ARN MESSAGER ?

ARN signifie acide ribonucléique. C'est une molécule appelée "messager" car elle envoie à la cellule les informations nécessaires à la synthèse des protéines.



Concevoir des outils d'informations et d'accompagnement

Mettre à disposition des guides et fiches pratiques et pédagogiques

Dès le début de la campagne de vaccination en France, en décembre 2020, l'ANSM a conçu et publié des guides et infographies d'aide à la déclaration des effets indésirables (EI) pour encourager les personnes vaccinées, leur entourage ainsi que les professionnels de santé, à signaler les éventuels EI liés à la vaccination, et les aider dans cette déclaration. Ce contenu pédagogique et synthétique permettait ainsi de contribuer au dispositif de surveillance renforcée mis en place par l'ANSM et de participer ainsi à l'approfondissement des connaissances sur les vaccins.

En parallèle, l'ANSM a élaboré des fiches dédiées aux effets indésirables potentiels pour chaque vaccin disponible et déclinées en deux versions : celles à l'attention des personnes vaccinées et celles à l'attention des

professionnels de santé. Chaque fiche donne une description précise des EI éventuels (symptômes, fréquence, intensité, gravité), leurs caractéristiques (communs à toute vaccination, connus, attendus ou inattendus) et renseigne sur la marche à suivre en fonction de chacun. Disponibles sur le site de l'Agence et mises à jour périodiquement, elles ont également vocation à être imprimées localement par les institutions et professionnels de santé afin d'en assurer une distribution la plus large possible.

Diffuser l'information au plus grand nombre grâce aux réseaux sociaux

Les formats des informations et outils publiés au sein du dossier thématique du site internet ont été adaptés et déclinés afin de les mettre également à disposition du grand public via les réseaux sociaux (fil Twitter et page LinkedIn de l'ANSM).

Informations pour les personnes vaccinées

En date du 09/07/2021

Vaccins COVID-19 Moderna* et Pfizer**

QUE FAIRE EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES ?

VOUS RESSENTEZ OU AVEZ EU	CE QU'IL FAUT SAVOIR	CE QU'IL FAUT FAIRE
- une douleur au point d'injection - de la fatigue - des maux de tête - des douleurs à l'estomac* - des douleurs articulaires - des frissons - des douleurs musculaires - des diarrhées** - de l'insomnie** - de la fièvre - des nausées, des vomissements - une réaction au point d'injection (rougeur, urticaire, gonflement) - une éruption cutanée	Ils sont connus et, pour certains, communs à toute vaccination. Désagréables, ils ne sont pas graves et disparaissent spontanément en quelques jours.	Si les effets ne passent pas spontanément en quelques jours, rappelez-vous d'un professionnel de santé (pharmacien ou médecin). En cas de fièvre et/ou de douleurs, nous conseillons de privilégier l'utilisation du paracétamol à la dose la plus faible et le moins longtemps possible.
- une douleur aux extrémités (mains, pieds) - un gonflement des ganglions lymphatiques - des insomnies - des maux de tête - des démangeaisons au point d'injection	Ces effets sont connus et pour certains, communs à toute vaccination. Ils sont entre peu et très fréquents .	Si vous êtes gêné(e), rapprochez-vous d'un professionnel de santé (pharmacien ou médecin). Vous serez pris(e) en charge si nécessaire .
une paralysie faciale	La paralysie faciale est rare et disparaît généralement en quelques semaines.	
un gonflement du visage*	Le gonflement du visage survient chez les patients qui ont reçu des injections cosmétiques du visage	Prenez immédiatement contact avec un professionnel de santé (médecin ou le 15) pour être pris en charge.
- une réaction allergique (urticaire, gonflement du visage, choc anaphylactique,...) - une inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques	Ces effets d'intensité légère à importante sont connus. La fréquence de ces réactions allergiques est encore indéterminée.	
un effet non mentionné précédemment, de sévérité légère, modérée ou intense	Vous faites une réaction qui n'a pas été observée lors des essais cliniques .	Prenez contact avec un professionnel de santé (pharmacien, médecin ou le 15 en fonction de la sévérité).

* Certains effets sont spécifiques à Moderna* et d'autres à Pfizer** : ils sont respectivement signalés par une ou deux astérisques. Lorsque ce n'est pas précisé, il s'agit d'un effet commun.

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable sur le portail des signalements en complétant le formulaire en ligne à l'adresse suivante : signalement.social-sante.gouv.fr/ ou rapprochez-vous d'un professionnel de santé. Privilégiez la déclaration des effets graves et/ou inattendus.

Pour tout renseignement complémentaire, rendez-vous sur la Base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

À destination des professionnels de santé

EFFETS INDÉSIRABLES DU VACCIN MODERNA : CE QU'IL FAUT SAVOIR

En raison du risque de réaction anaphylactique dont la manifestation la plus sévère est le choc anaphylactique, les personnes recevant le vaccin doivent être surveillées attentivement pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent connaître les modalités de prise en charge d'un choc anaphylactique en attendant le SMUR ou le réanimateur.

Après toute vaccination, la personne ayant reçu le vaccin peut ressentir des effets indésirables. Dans le cadre des essais cliniques, plusieurs effets indésirables ont été recensés à différentes fréquences :

FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS	TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ
Très fréquents (≥ 1/10) Généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissant en quelques jours après la vaccination <i>A noter qu'à l'exception des lymphadénopathies, la fréquence des réactions systémiques très fréquentes rapportées est plus importante lors de l'administration de la 2^e dose par rapport à la 1^{re} dose.</i>	Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection) Réactions systémiques : - fatigue - céphalées - lymphadénopathie - nausées / vomissements - multiples - frissons - arthralgies - fièvre
Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) D'intensité légère à modérée, survenus quelques jours après la vaccination	Réaction locale : réaction au site d'injection (érythème, urticaire, rash) Éruption cutanée
Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) Survenus quelques jours après la vaccination	Pruits au site d'injection
Réactions rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Trois cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) sur 15 185 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivi la vaccination (de 2 à 32 jours après la 2 ^e dose). Gonflement du visage. Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée respectivement 1 et 2 jours après la vaccination.
Autres effets indésirables rapportés	Des réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques et des myocardites / péricardites ont été rapportées avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Agir de manière intégrée en communication interne et entretenir la motivation

Dès les premiers jours de la crise, une attention particulière a été portée à l'information donnée aux équipes de l'ANSM pour les tenir informées sur la situation sanitaire mais aussi pour valoriser l'action de l'Agence auprès de ses publics.

Une rubrique dédiée a été immédiatement ouverte sur le site Intranet afin de permettre aux agents de suivre au jour le jour les actualités et les actions de l'Agence, accéder à ses communications, en être le relais et avoir une lecture de la presse quotidienne.

Plusieurs interviews intitulées "Racontez-nous la COVID-19" ont été menées avec les équipes en première ligne afin de partager les actions de l'ANSM dans le domaine de la régulation inédite des approvisionnements en médicaments de réanimation, dans l'anticipation de la gestion des stocks des traitements indiqués dans la COVID-19 ou encore dans l'autorisation des essais cliniques et la conformité des tests et des respirateurs. L'objectif était également de placer l'agent au cœur du dispositif de crise avec des interviews sur le rôle de la cellule de crise pilotée par le CASAR et de la direction de la communication et de l'information.

Une information juridique *online* a aussi permis de suivre les adaptations réglementaires liées au contexte d'urgence sanitaire.

Des portraits ont valorisé les hommes de l'ombre, ceux qui ont fait en sorte que le télétravail soit rendu possible (équipes SI, RH...).

Pendant la première vague, une Minute *FeelGood* destinée à recueillir les témoignages des équipes sur leur vie de télétravailleurs confinés pour partager des astuces, des bonnes recettes et mesurer de façon décalée leur humeur, a permis de maintenir le lien, avec la volonté surtout de donner la parole à celles et ceux qui n'étaient pas directement impliqués dans la gestion de la crise. De la même manière, les travaux de celles et ceux qui n'étaient pas mobilisés sur les sujets COVID ont été mis en avant : projet Cannabis médical, projet dématérialisation, pilotage et management des réseaux de vigilance, sécurité de l'information, maintien de la performance de l'établissement.

Toutes ces actions, actualités, dossiers, se sont retrouvés en Une de la newsletter interne hebdomadaire, en relais des communications sur le site Intranet, afin de tenir les agents informés et de développer leur engagement.



5 | S'adapter face à la crise sanitaire

Dès les premiers jours de la crise, l'ANSM a fait preuve d'adaptabilité face au contexte exceptionnel. Elle a fait évoluer ses modalités de travail et mis en place les mesures individuelles et collectives nécessaires à la sécurité de ses agents et au bon déroulement de leurs activités dans le cadre du plan de continuité des activités (PCA) décliné au sein de toutes les directions.

Assurer la continuité des activités

Le plan de continuité des activités a été déclenché le 25 février, afin de permettre à l'ANSM d'assurer le suivi de ses activités prioritaires. En effet, même si l'Agence a été très mobilisée sur la pandémie de la COVID-19, elle a poursuivi son activité habituelle, avec notamment le traitement des dossiers d'autorisation et de surveillance aux niveaux national et européen. Pour cela, les méthodes de travail et procédures ont été repensées pour être adaptées au contexte. L'ANSM a par exemple dématérialisé en

urgence ses décisions afin de permettre la continuité de la délivrance des autorisations relevant de ses missions.

Lors du premier confinement, entre 25 et 40 personnes travaillaient à Saint-Denis sur des activités en lien avec la COVID-19 ou au sein des fonctions support. À Vendargues et à Lyon, les laboratoires ont également assuré la continuité de certaines activités indispensables telles que la libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang. Au total, sur l'ensemble des trois sites, une soixantaine d'agents en moyenne étaient présents, celles et ceux fortement mobilisés par la gestion de la crise sanitaire ou sa logistique ou celles et ceux dont les activités exigeaient d'être présents. L'ANSM a mis en place les mesures de protection nécessaires à leur sécurité.

FOCUS

Adaptation des modalités d'inspection en 2020

Le confinement au printemps 2020 a eu des conséquences sur la réalisation du programme d'inspections en raison des restrictions de circulation, notamment à l'international, des plans de continuité mis en place par les opérateurs et de l'investissement particulier de certains sites à inspecter dans la continuité des soins ou de l'approvisionnement en produits de santé (par exemple, les établissements de santé pour les inspections portant sur les essais cliniques). Les inspections sur site entrant dans la programmation 2020 ont ainsi été suspendues durant quelques semaines. Toutefois, les inspecteurs sont toujours restés disponibles pour réaliser des inspections urgentes (par exemple, en cas d'accident dans un site de production de produits de santé). Sur l'ensemble de l'année 2020, l'impact de la réduction du nombre d'inspections a été limité par la mise en œuvre d'une démarche de priorisation des programmes d'inspections.

Priorisation des programmes

La situation de pandémie a conduit à revoir domaine par domaine d'inspection les programmations pour identifier les inspections qui pouvaient faire l'objet d'une évaluation documentaire à distance, c'est-à-dire celles pour lesquelles les éléments factuels permettant une évaluation

de la conformité des pratiques sont de nature documentaire. Pour cela, chaque pôle d'inspection a identifié les critères de priorisation et les prérequis permettant d'envisager ces modalités.

Évaluations documentaires à distance

Celles-ci ont été réalisées dans les domaines où cela était possible, en France et à l'international. Ces modalités ont été déployées, dès le printemps 2020 s'agissant notamment d'essais cliniques. Elles pouvaient avoir recours à des outils déjà disponibles (échanges de documents par messagerie électronique, visioconférences et téléconférences) ou déployés à l'occasion de la crise sanitaire.

Depuis juin 2020, les inspections sur site ont repris en parallèle des évaluations documentaires à distance et sont à nouveau majoritaires, dans le respect des consignes sanitaires et en interaction avec les sites inspectés. Les inspections ne pouvant pas être réalisées à distance ont été reprogrammées à partir de l'automne 2020.

Le maintien de la coopération et la recherche de solutions adaptées à la situation créée par la pandémie, ont représenté un enjeu communautaire, auquel les inspecteurs ont activement pris part, en s'investissant dans les travaux et doctrines de l'EMA, en particulier les évaluations à distance dans le contexte de la pandémie (notamment dans les domaines des bonnes pratiques de fabrication et de distribution des médicaments, ainsi que des bonnes pratiques cliniques).

Généraliser le télétravail

Entre le 17 mars et le 10 mai 2020, l'ANSM a déployé des outils et modes de travail à distance pour permettre la continuité du service, essentielle au regard du contexte sanitaire. Forte de son expérience du télétravail (en vigueur depuis 2018 et élargi fin 2019 dans le cadre des grèves des transports), l'Agence a pu s'adapter très vite à la généralisation du télétravail dès le printemps 2020.

Tous les agents dont les activités étaient télétravaillables ont été équipés en quelques semaines.

Permettre et sécuriser le travail à distance

Un travail conséquent a été effectué par la DSI pour optimiser et faciliter le télétravail à distance pour le plus grand nombre. En un peu plus de trois mois, plus de 400 personnes supplémentaires étaient équipées, permettant le travail à distance de 90% des agents.

Très rapidement, la DSI a fait l'acquisition de 2 VPN permettant d'accéder au réseau de l'Agence de façon sécurisée tout en atteignant les 1 000 connexions simultanées.

Afin d'équilibrer les accès sur chaque VPN, une vaste opération de transfert a été organisée. Durant cette migration, des plages horaires de connexion ont été aménagées de façon à permettre à chaque agent d'accéder au réseau de façon équitable. Pour assurer la sécurité des accès aux VPN et les meilleures conditions possibles pour le travail à distance, il a été demandé aux directeurs de prioriser les activités et revoir certains objectifs pour se concentrer sur les missions essentielles.

Maintenir le lien et protéger la santé du personnel

Dans le cadre du plan de continuité des activités, l'ANSM a assuré le maintien du lien social avec l'appui des directions et des managers.

Le maintien du lien avec les agents en télétravail ou en autorisation spéciale d'absence a été fondamental au cours de cette période. Le comité de direction hebdomadaire permettait de communiquer aux directeurs les informations à partager avec leurs équipes. En outre, les points d'équipe et individuels ont été renforcés, avec le recours aux appels téléphoniques, l'organisation de télé- et de visio-conférences et l'utilisation de messageries instantanées. Dans cette situation exceptionnelle, il a été nécessaire de préserver le collectif de travail et de poursuivre l'activité, sans distinguer les agents mobilisés sur la gestion de la pandémie et ceux qui s'investissaient dans les activités courantes de l'Agence.

La DRH s'est également mobilisée afin de répondre aux questions des agents et mettre en place les mesures adéquates. Durant cette période, elle a proposé des guides de bonnes pratiques, l'un à destination des télétravailleurs confinés et l'autre aux managers. Si le premier conseillait les agents dans leur organisation afin de les aider à mieux concilier travail et vie personnelle dans un contexte perturbé et perturbant à maints égards, le deuxième a quant à lui accompagné les managers dans leur pratique quotidienne. Des ateliers d'échanges ont été organisés entre managers afin d'enrichir les pratiques des uns et des autres.

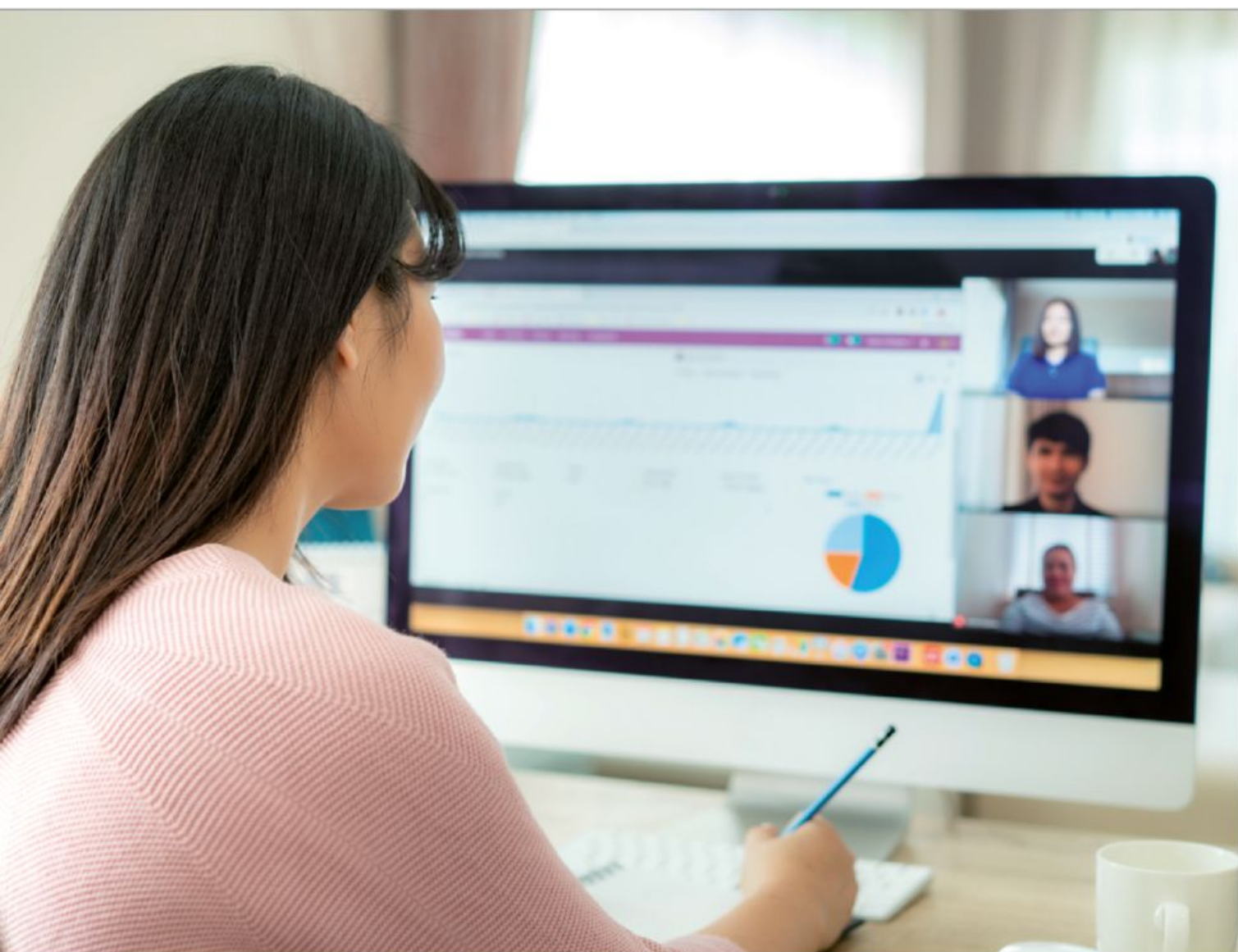
Une enquête interne, à laquelle 78 % des agents ont répondu, a été réalisée à la fin du premier confinement et a révélé que celui-ci avait été bien vécu et que les agents avaient réussi à préserver un équilibre vie professionnelle et vie personnelle satisfaisant dans cette période.

FOCUS

La mobilisation de la DSI pour faciliter le télétravail

Pour répondre aux besoins urgents de télétravail dans le cadre de la gestion de la crise sanitaire, la DSI a :

- ♦ déployé 450 nouveaux PC portables entre mars et septembre 2020,
- ♦ augmenté la capacité des VPN – connexion sécurisée aux SI de l'Agence (passage de 1 à 3 VPN) ainsi que leurs débits réseau,
- ♦ ouvert 80 comptes d'accès à l'outil Orange de webconférence audio et 300 comptes Zoom pour les visioconférences,
- ♦ installé un système de bureau virtuel (VDI) sur une centaine de postes pour que les utilisateurs puissent télétravailler sur des applications qui n'étaient jusqu'alors pas accessibles à distance (IRIS, CTS, EURS...),
- ♦ facilité les accès aux bases de données européennes et augmenté le nombre d'accès à la messagerie *via* icmail pour ceux qui ne pouvaient être équipés en télétravail.



Encadrer le retour sur site

Afin d'organiser le déconfinement tout en veillant à la sécurité des agents, l'ANSM a mis en place un protocole relatif aux conditions de travail en période COVID-19, élaboré avec les organisations syndicales et régulièrement actualisé tout au long de l'année 2020 dans le cadre d'un comité de suivi.

Ce protocole a déterminé les mesures nécessaires à la protection des agents au sein de l'établissement.

L'objectif était de poser les conditions d'un retour progressif à l'Agence tout en garantissant la sécurité collective et individuelle des agents. L'ANSM a ainsi mis en place des mesures de protection en :

- ◆ favorisant le respect des gestes barrières (mise à disposition de solutions hydro-alcooliques et application des mesures de distanciation),
- ◆ mettant des équipements de protection individuels à la disposition des agents (masques grand public, poubelles spécifiques),

- ◆ renforçant les mesures de protection collectives (présentation de nettoyage sur les trois sites par exemple) et l'accompagnement des situations individuelles,
- ◆ élaborant un protocole en cas de prise en charge d'une personne symptomatique.

L'ANSM a clarifié les conduites à tenir au quotidien ainsi que les aménagements à effectuer dans les locaux.

Par ailleurs, un partenariat renforcé avec les différents services de médecine du travail a conduit à adapter le suivi des agents, et notamment des personnes vulnérables, dans ces circonstances exceptionnelles.

Le 26 octobre 2020, suite à la reprise particulièrement intense de l'épidémie et à l'annonce d'un nouveau confinement, le télétravail a été à nouveau généralisé au sein de l'ANSM.

Chiffres clés 2020



100

autorisations d'importation délivrées pour pallier un risque de rupture ou une rupture de stock lié à la COVID-19



17

comités hebdomadaires de surveillance renforcée des effets indésirables chez des patients pris en charge dans le contexte de la COVID-19



158

lots de produits de réanimation importés par Santé publique France contrôlés : **24** Atracurium, **1** Etomidate, **9** Midazolam et **124** Propofol (médicaments anesthésiques injectables)



17

bilans publiés des effets indésirables survenus chez des patients pris en charge dans le contexte de la COVID-19



66

fiches de prévention des erreurs médicamenteuses sur les spécialités importées validées



5

études de pharmaco-épidémiologie publiées par le GIS EPI-PHARE portant sur la dispensation de médicaments remboursés sur ordonnance en pharmacie d'officine depuis le début de l'épidémie en France



2

enquêtes de pharmacovigilance pour la surveillance des effets indésirables chez des patients pris en charge dans le contexte de la COVID-19



155

demandes d'autorisation d'essais cliniques pour la prise en charge de l'infection à SARS-Cov2 ou de ses conséquences entre mars et décembre 2020

**7**

jours de délai pour l'évaluation
des demandes d'autorisation
d'essais cliniques (délai
raccourci, contre 60 jours de
délai réglementaire)

**70**

projets de dispositifs médicaux
alternatifs accompagnés

**103**

essais cliniques autorisés entre
mars et décembre

**961**

évaluations de dossiers

- ◆ 200 dossiers de tests de diagnostic antigéniques,
- ◆ 163 dossiers de tests de diagnostic sérologiques,
- ◆ 178 dossiers de tests de diagnostic RT-PCR,
- ◆ 400 dossiers de fournisseurs de masques

**2 585**

**déclarations d'effets
indésirables** graves inattendus
[SUSAR^[14]] reçues

**22**

points d'information sur la COVID-19
publiés sur le site de l'ANSM

[14] Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Temps forts 2020

Janvier

- ◆ **22 janvier** : déclenchement de la procédure de gestion des situations sanitaires à risque élevé (SRE)
- ◆ **Identification des médicaments et des dispositifs médicaux** pouvant être touchés par la fermeture des usines chinoises et mobilisation des industriels afin de connaître l'état de leurs stocks jugés indispensables
- ◆ **Mise en place d'un suivi** des dispositifs médicaux essentiels notamment en réanimation et recherche d'alternatives
- ◆ **27 janvier** : activation du Centre de crise sanitaire (CCS) de la Direction générale de la santé

Février

- ◆ **20 février** : la SRE devient une SSE ou situation sanitaire exceptionnelle
- ◆ **21 février** : mise en place de la cellule de crise ANSM
- ◆ **25 février** : mise en place de la cellule "Plan de continuité de l'activité" (PCA)
- ◆ **27 février** : création d'un "groupe contact" pour anticiper et gérer les tensions d'approvisionnement en dispositifs médicaux



Mars

- ◆ **1 mars** : mise en place d'un contrôle documentaire pour les tests diagnostic *in vitro*, notamment les tests RT-PCR du SARS-CoV-2
- ◆ **13 mars** : mise en place d'un processus temporaire et dérogatoire pour l'utilisation de dispositifs médicaux alternatifs
- ◆ **17 mars** :
 - activation de la Cellule interministérielle de crise (CIC) et début du confinement
 - généralisation du télétravail à l'ANSM
 - encadrement des conditions de délivrance des médicaments à base de paracétamol
- ◆ **20 mars** : essais cliniques : procédures accélérées pour l'évaluation des traitements de la COVID-19 et recommandations aux promoteurs sur les essais en cours
- ◆ **23 mars** : l'état d'urgence sanitaire est déclaré
- ◆ **26 et 30 mars** : restriction des conditions d'utilisation et de délivrance de Plaquénil (hydroxychloroquine) et Kalétra
- ◆ **30 mars** : lancement de 2 enquêtes de pharmacovigilance pour la surveillance des effets indésirables chez des patients pris en charge dans le contexte de la COVID-19

Avril



1^{er} avril :

- création de la cellule Régulation des médicaments de réanimation
- première réunion du comité de suivi ANSM/CRPV sur les médicaments utilisés pour les patients atteints de la COVID-19

3 avril : autorisation à titre exceptionnel de médicaments à usage vétérinaire en cas de rupture de stocks

9 avril : mise en place de la cellule Anticipation

À partir du 20 avril : mise en place des comités hebdomadaires de suivi des effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et publication chaque semaine des bilans sur le site de l'ANSM

21 avril : publication du premier point de situation sur l'usage des médicaments en ville durant l'épidémie de COVID-19 (sur les deux premières semaines du confinement)

23 avril :

- mise en place d'un suivi de PV renforcé des médicaments importés par Santé Publique France
- limitation de l'utilisation de substituts nicotiques

27 avril : première régulation hebdomadaire de médicaments de réanimation en lien avec les ARS et le centre de crise sanitaire

28 avril :

- mise en place de conférences téléphoniques européennes sur les dérogations DM
- **présentation de la stratégie nationale de déconfinement**

29 avril : décision autorisant la collecte, la préparation, la conservation, la distribution et la délivrance du produit sanguin labile "plasma convalescent COVID-19" et le soumettant à des conditions particulières d'utilisation dans l'intérêt de la santé publique

7 mai : mise en place d'un groupe de travail relatif aux conséquences de la COVID-19 sur l'activité des CRPV

11 mai : première phase de déconfinement

12 mai : prorogation de l'état d'urgence sanitaire jusqu'au 10 juillet 2020 inclus

26 mai : suspension par précaution des essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine

28 mai : protocole ANSM sur le déconfinement de l'Agence

29 mai : lancement de l'enquête interne "Comment avez-vous vécu le confinement ?"

Mai

◆ Temps forts ANSM

◆ Temps forts nationaux

Temps forts 2020



Juin

- ◆ **2 juin :**
 - deuxième phase du déconfinement
 - retour progressif des agents sur site



Juillet

- ◆ **15 juillet :**
octroi d'une ATU de cohorte pour le médicament Remdesivir
- ◆ **27 juillet :**
dernière régulation hebdomadaire de médicaments de réanimation en lien avec les ARS et le centre de crise sanitaire
- ◆ **La France est désignée co-rapporteur au sein de l'Union européenne** pour le vaccin Cominarty de Pfizer-BioNTech
- ◆ **1^{er} août :** mise en place du dispositif de surveillance des médicaments de réanimation en lien avec le centre de crise sanitaire

Août

- ◆ **1^{er} septembre :** lancement de la revue de la conformité aux exigences établies par la HAS des dossiers de tests antigéniques, en vue de leur utilisation dans la stratégie gouvernementale "Tester, Alerter, Protéger"
- ◆ **6 septembre :** le Conseil d'État se prononce sur la possibilité pour les préfets d'imposer le port du masque à titre général
- ◆ **20 septembre :** création de la *task force* vaccins ANSM pour prendre en charge l'autorisation des futurs vaccins
- ◆ **24 septembre :** annonce d'un nouveau classement des départements en fonction de la gravité de l'épidémie

Septembre

Octobre

- ◆ **6 octobre** : début de la *rolling review* du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech
- ◆ **14 octobre** : rétablissement de l'état d'urgence sanitaire
- ◆ **17 octobre** : instauration du couvre-feu dans les zones en alerte maximale (8 métropoles et région Île-de-France)
- ◆ **23 octobre** :
 - le couvre-feu est étendu à 54 départements au total
 - refus de la RTU pour l'hydroxychloroquine
- ◆ **26 octobre** : nouvelle généralisation du télétravail à l'ANSM
- ◆ **29 octobre** : suspension des inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans la prise en charge de la COVID-19
- ◆ **31 octobre** : début d'un nouveau confinement pour une durée *a minima* de 4 semaines

Novembre

- ◆ **2 novembre** : révision du protocole de traitement permettant une réutilisation des masques en tissu à usage non sanitaire prévu dans le cadre de l'épidémie COVID-19
- ◆ **9 novembre** : la Haute autorité de la santé (HAS) lance une consultation publique sur la stratégie vaccinale (jusqu'au 30 novembre)
- ◆ **16 novembre** : début de la *rolling review* du vaccin Moderna
- ◆ **28 novembre** : allègement du confinement (réouverture des petits commerces, reprise des cultes, déplacements autorisés 3 heures dans un rayon de 20 km, etc.)
- ◆ **30 novembre** :
 - dépôt des demandes d'AMM pour les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna
 - la HAS publie une stratégie vaccinale en 5 phases

Décembre

- ◆ **4 décembre** : recommandation temporaire pour l'ajout d'une mention de prudence dans les publicités en faveur des médicaments utilisés pour atténuer les symptômes évocateurs de la COVID-19
- ◆ **7 décembre** : réunion d'information des 31 CRPV sur l'organisation de la surveillance renforcée des vaccins COVID-19
- ◆ **8 décembre** : CSP de surveillance et pharmacovigilance extraordinaire sur l'organisation de la surveillance renforcée des vaccins COVID-19
- ◆ **10 décembre** : réunion d'information de l'ensemble des parties prenantes sur l'organisation de la surveillance renforcée des vaccins COVID-19
- ◆ **15 décembre** : couvre-feu national de 20h à 6h
- ◆ **16 décembre** : mise en place d'une enquête de PV relative au suivi des effets indésirables survenus suite à la vaccination contre la COVID-19
- ◆ **21 décembre** : autorisation du vaccin Comirnaty (Pfizer-BioNTech)
- ◆ **22 décembre** : décision de suspension d'importation, de mise sur le marché, de distribution, de publicité et d'utilisation des tests rapides VivaDiag en raison de faux positifs
- ◆ **24 décembre** : déploiement du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19
- ◆ **25 décembre** : premier cas de variant alpha de la COVID-19 détecté en France
- ◆ **27 décembre** : première injection du vaccin Comirnaty (Pfizer-BioNTech)
- ◆ **28 décembre** : levée de la suspension des inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra
- ◆ **31 décembre** : publication du 1^{er} bilan de suivi de pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19

Glossaire

ACP	Acétate de cyprotérone
AE	Autorisations d'engagement
AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AFNP	Association française contre les neuropathies périphériques
AFPRAL	Association française pour la prévention des allergies
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOMI	Arthériopathie oblitérante des membres inférieurs
APEC	<i>Asia-pacific economic cooperation</i>
APODEC	Association des porteurs de prothèses électriques cardiaques
ARS	Agence régionale de santé
ASOS	Antalgiques, stupéfiants et ordonnances spécialisées
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
BMRfin	Bureau de la maîtrise des risques financiers
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPDG	Bonnes pratiques de distribution en gros
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPP	Bonnes pratiques de préparation
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance

CA	Conseil d'administration
CADA	Commission d'accès aux documents administratifs
CAMD	<i>Competent authorities for medical devices</i>
CAT	<i>Committee for advanced therapies</i> (comité rattaché à l'EMA)
CE	Commission européenne
CEIP	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CEIP-A	Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance
CHMP	<i>Committee for medicinal products for human use</i> (comité rattaché à l'EMA)
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CHU	Centres hospitaliers universitaires
CHV-ST	Correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle
CICB	Contrôle interne comptable et budgétaire
CIPS	Comité d'information des produits de santé
CLCV	Association nationale de consommateurs et usagers
CMDh	<i>Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures – Human</i> (Comité rattaché aux HMA)
CMG	Collège de la médecine générale
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNCB	Conseil national consultatif pour la biosécurité
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNOP	Conseil national de l'ordre des pharmaciens
CNP	Conseil national professionnel
CNR	Centre national de référence
CODOP	Comité des directions opérationnelles
COFRAC	Comité français d'accréditation

COMP	Committee for orphan medicinal products (comité rattaché à l'EMA)
COP	Contrat d'objectifs et de performance
CP	Crédits de paiement
CPSE	Centre de pilotage de la stratégie européenne (ANSM)
CQDM	Contrôle de qualité des dispositifs médicaux
CRH-ST	Coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle
CRMV	Centre régional de matériovigilance
CRO	<i>Contract research organization</i>
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSP	Code de la santé publique
CSP	Comité scientifique permanent
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CST	Comité scientifique temporaire
CTSA	Centre de transfusion sanguine des armées
DAE	Direction des achats de l'État
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament
DGCCRF	Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes
DGOS	Direction générale de l'organisation des soins
DGS	Direction générale de la santé
DINUM	Direction interministérielle du numérique
DIRCOM	Direction de la communication
DIU	Dispositif intra-utérin
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DMU	Dispositifs médicaux à usage unique
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
DPI	Déclaration publique d'intérêts
DPS	Décision de police sanitaire

DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
DS	Démarche simplifiée
DSI	Direction des systèmes d'information
DSN	Déclaration sociale nominative
DTA	Décès toxique par antalgique
EC	Essai clinique
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare</i>
EFS	Établissement français du sang
EHESP	École des hautes études en santé publique
EI	Effet indésirable
EMA	<i>European medicines agency</i>
EMCDDA	Observatoire européen des drogues et des toxicomanies
EMVS	Répertoire européen
ETP	Équivalent temps plein
ETPT	Équivalent temps plein travaillé
EUDAMED	Base de données européenne des dispositifs médicaux
FDA	<i>Food and drug administration</i> (US FDA)
FRANCE-MVO	<i>France Medicines Verification Organisation</i>
FSM	Fédération des spécialités médicales
FWG	<i>Formulation Working Group</i>
GCDM	Groupe de coordination des dispositifs médicaux
GDR	Gestion du risque
GED	Gestion électronique des documents
GIS	Groupement d'intérêt scientifique
GMED	Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux
HAS	Haute autorité de santé

Glossaire

HCB	Haut conseil des biotechnologies
HCL	Hospices civils de Lyon
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HDH	<i>Health Data Hub</i>
HMA	<i>Heads of medicines agencies</i>
HMPC	Comité des médicaments issus des plantes (comité rattaché à l'EMA)
HMPWG	<i>Homeopathic Medicinal Products Working Group (comité rattaché aux HMA)</i>
HPS	Hors produits de santé
IC	Investigations cliniques
ICH	<i>International council on harmonization</i>
ICMRA	<i>International coalition of medicines regulatory authorities</i>
ICSR	<i>Individual case safety report</i>
IDR	Immuno diffusion radiale
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IMDRF	<i>International medical devices regulators forum</i>
INCA	Institut national du cancer
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INTS	Institut national de la transfusion sanguine
IPRP	<i>International pharmaceutical regulators programme</i>
IRMG	Institut de recherche en médecine générale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IUD/UDI	Identifiant unique
LAGC	Lymphome anaplasique à grandes cellules
LAGC-AIM	Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LBM	Laboratoires de biologie médicale

LMGC	Laboratoire de mécanique et génie civil (Université de Montpellier)
MARR	Mesures additionnelles de réduction du risque
MDS	Médicaments dérivés du sang
MILDECA	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
MITM	Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
MOT	Micro-organismes pathogènes et toxines
MSA	Modification substantielle d'essais cliniques pour autorisation
MSWG	<i>Modelling and Simulation Working Group</i>
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTI-PP	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
NANDO	Base européenne de données des organismes notifiés
NCWG	<i>Non-clinical Working Group</i>
NDS	<i>National drug control system</i>
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMCLS	<i>Official medicines control laboratories</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDAM	Objectif national des dépenses de l'assurance maladie
ONUDDC	Organisation des nations unies contre la drogue et le crime
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible

PASS	<i>Post-authorisation safety studies</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDCO	<i>Paediatric committee</i> (comité rattaché à l'EMA)
PEMBA	Base nationale de pharmacovigilance
PGR	Plan de gestion des risques
PIC/S	<i>Pharmaceutical inspection co-operation Scheme</i>
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PPG	Programmes de prévention des grossesses
PRAC	<i>Pharmacovigilance risk assessment committee</i> (comité rattaché à l'EMA)
PSL	Produits sanguins labiles
PSUR	<i>Periodic safety update report</i>
PSUSA	<i>Periodic safety update single assessment</i>
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RESAH	Réseau des acheteurs hospitaliers
RGA	Cellule "Reproduction – Grossesse – Allaitement"
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RPS	Risques psycho-sociaux
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SCVE	Société de chirurgie vasculaire et endovasculaire de langue française
SDNTS	Schéma directeur national de la transfusion sanguine
SDSID	Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée
SDRH	Schéma directeur des ressources humaines
SDSID	Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée

SECPROH	Groupe "sécurité des produits du corps humain" du Haut conseil de la santé publique
SFD	<i>First Safe Dilution</i>
SFICV	Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire
SFPT	Société française de pharmacologie et thérapeutique
SGDSN	Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale
SI	Système d'information
SMQ	Système de management de la qualité
SNDS	Système national des données de santé (anciennement SNIIRAM)
SNS	Stratégie nationale de la santé
SPF	Santé publique France
SRE	Situation à risque élevé
SROTS	Schémas régionaux d'organisation de la transfusion sanguine
SRN	Numéro d'enregistrement unique
SSE	Situation sanitaire exceptionnelle
THS	Traitement hormonal substitutif
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
UGAP	Union des groupements d'achats publics
USPO	Union des syndicats de pharmaciens d'officine

ANNEXES

Annexe 1

Les membres du Conseil d'administration de l'ANSM à avril 2021

Présidente du Conseil d'administration :
Catherine de SALINS

Membres représentant l'État

Représentants du ministre chargé de la Santé et de l'Action Sociale

- Titulaire : Véronique DEFFRASNES
Suppléant : Maurice-Pierre PLANEL
- Titulaire : Pierre CHARESTAN
Suppléante : Emmanuelle COHN
- Titulaire : Béatrice TRAN
Suppléant : Jean-Martin DELORME

Représentants du ministre chargé de la Sécurité Sociale

- Titulaire : Sophie CASANOVA
Suppléant : Timothée MANTZ

Représentants du ministre chargé du Budget

- Titulaire : David BETHOUX
Suppléante : Marie CHANCHOLE

Représentants du ministre chargé de la Recherche

- Titulaire : Benoît LAVALLART
Suppléante : Anne PAOLETTI

Représentants du ministre chargé de l'Economie et des Finances

- Titulaire : Éric CUZIAT
Suppléante : Catherine ARGOTYI
- Titulaire : Isabelle KOCH
Suppléant : Antoine JOURDAN

Représentants du ministre chargé des Affaires Etrangères

- Titulaire : Anne PREDOUR
Suppléant : Damien CRISTOFARI

Parlementaires désignés par le Président de leur assemblée

Députés

- Julien BOROWCZYK
- Josiane CORNELOUP
- Hélène VAINQUEUR-CHRISTOPHE

Sénateurs

- non nommé
- non nommé
- non nommé

Vice-présidente :
Hélène BERRUE-GAILLARD

Représentants des régimes obligatoires de base d'assurance maladie

- Titulaire : Rémi PECAULT-CHARBY
Suppléante : Geneviève MOTYKA
- Titulaire : Sandrine FARÉ
Suppléant : Philippe LABATUT

Représentants de l'ordre des médecins et pharmaciens

Ordre national des médecins

- Titulaire : Jacques MORALI
Suppléante : Françoise STOVEN

Ordre national des pharmaciens

- Titulaire : Carine WOLF-THAL
Suppléant : Xavier DESMAS

Représentants des associations d'usagers du système de santé

- Titulaire : Hélène BERRUE-GAILLARD
Suppléant : Philippe SCHNEIDER
- Titulaire : Gérard RAYMOND
Suppléante : Sophie LE PALLEC

Personnalités qualifiées dans le domaine de compétence de l'Agence

- Xavier DE CUYPER
- Mady DENANTES

Représentants du personnel de l'Agence

- Titulaire : Renaud KIESGEN DE RICHTER
Suppléante : Wahiba OUALIKENE-GONIN
- Titulaire : Laurent DECUYPER
Suppléante : Lynda ARNAUD-BOISSEL
- Titulaire : Sylvie MORGEAUX
Suppléant : non nommé

Membres ayant voix consultative

- Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL, Directrice générale de l'Agence
- Joël ANKRI, Président du Conseil scientifique de l'Agence
- Marie-Thérèse COCQUEEL, Contrôleure budgétaire de l'Agence
- Jean-Michel PUGNIERE, Agent comptable de l'Agence

Annexe 2

Les membres du Conseil scientifique de L'ANSM à avril 2021

Présidente du Conseil scientifique : Joël ANKRI

10 membres nommés en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé

- Joël ANKRI
- Janine BARBOT
- Henri BASTOS
- Didier HOUSSIN
- Walter JANSSENS
- Maria Emilia MONTEIRO
- Dominique POUGHEON
- Vololona RABEHARISOA
- Valérie SAUTOU
- Jean-Paul VERNANT

6 personnalités scientifiques dont des personnalités étrangères

- Robert BAROUKI
- Éric BELLISSANT
- Christiane DRUML
- Éric EZAN
- Marie-Christine JAULENT
- Victoria ROLLASON

Annexe 3

Contrat d'objectifs et de performance 2019/2023 - Bilan 2020

Axe 1 - Développer l'ouverture de l'Agence aux parties prenantes et renforcer la transparence sur ses travaux

Objectif : renforcer le caractère public des processus de décision

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
1	Nombre d'auditions publiques par an	≥ 5	8	2	

Objectif : diversifier les modalités de travail partenarial pour les adapter à la variété des situations et des attentes des parties prenantes

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
2	Taux de situations à risque élevé (SRE) associant les parties prenantes dans le processus de gestion des dossiers	75	80 %	100 %	
3	Taux global de satisfaction des parties prenantes	-	Plan d'amélioration continue	Enquête réalisée et plan d'amélioration finalisé	

Objectif : renforcer l'implication des parties prenantes dans les processus d'élaboration des décisions

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
4	Taux de progression de la satisfaction des parties prenantes des comités permanents et temporaires	-	+10 %/année de référence	+91 %	

Objectif : garantir une amélioration de la mise à disposition publique de nos données

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
5	Taux de réalisation du programme de travail sur la publication des données	75 %	100 %	40 %	

Axe 2 - Inscrire la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes les missions de l'Agence

Objectif : assurer une gestion renforcée des situations à risque élevé durant tout le cycle de vie des produits de santé

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
6	Taux de réalisation des plans d'action d'urgence des situations à risque élevé (SRE)	75 %	100 %	96 %	😊

Objectif : sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais	80 %	100 %	78 %	😐
8	Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence	-	≥ 15 %	60 %	😄

Objectif : sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
9	Taux de consommation des crédits d'intervention affectés à la pharmacoépidémiologie	80 %	100 %	85 %	😊
10	Taux de réalisation du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs	-	50 %	60 %	😄
11	Taux de suites d'inspections sensibles contrôlées	85 %	100 %	87 %	😊
12	Taux de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié	85 %	100 %	68 %	😐

Axe 3 - Renforcer et stabiliser le positionnement de l'Agence pour l'accès à l'innovation dans l'environnement européen

Objectif : Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
13	Nombre d'avis scientifiques européens attribués à la France	60 avis	80 avis	67 avis	😊
14a	Ecart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MED, HPS, DM]	-	≥ 15 jours	Moyenne : 13 jours	😐
14b	Ecart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MTI]	-	≥ 70 jours	Moyenne : 26 jours	😞

Objectif : renforcer les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (autorisation temporaire d'utilisation ATU)

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
15	Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutive d'une extension d'indications	40 %	80 %	37 %	☹️

Objectif : contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
16	Taux de progression du nombre de dossiers traités par le Guichet innovation en santé	-	Ouverture du Guichet à d'autres institutions	100 % du plan d'action de 2019 décalé à 2020. Mise en place du Guichet innovation	😊

Objectif : garantir la stratégie de soutenabilité européenne

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
17	Ratio des recettes et des dépenses engagées dans l'activité européenne	-	≥ 1,2	1,64	😊

Objectif : renforcer le positionnement européen de l'ANSM en matière de DM et DMDIV

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
18	Taux de réalisation du plan d'actions de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques DM	50 %	100 %	100%	😊

Axe 4 - Stabiliser la performance et l'efficacité de l'établissement

Objectif : adapter l'organisation pour améliorer la performance

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
19	Taux de réalisation du portefeuille annuel de projets SI	80 %	100 %	89 %	😊

Objectif : assurer la conformité des processus d'autorisation aux délais réglementaires et mettre en œuvre des délais infra-réglementaires cibles pour les produits à enjeux prioritaires

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
20a	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM. Nouvelles demandes dans les délais réglementaires	75 %	100 %	75 %	😊
20b	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM. Modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires	90 %	100%	90 %	😊

Objectif : Sécuriser les ressources d'expertise nécessaires à l'exercice des missions de l'Agence

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
21	Taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe	-	≤ -5 % /année précédente	-19 %	

Objectif : Maintenir un niveau d'exigence élevé de maîtrise des risques en matière de déontologie et de lutte anti-corruption

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
22	Taux de conformité issue du contrôle interne (Personnel / Expertise collégiale/ Expertise individuelle)	95 %	100 %	97 %	

Objectif : Améliorer la qualité de vie au travail pour renforcer la performance interne

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2020
23	Taux de réalisation du plan d'action RPS	-	100 % et baromètre social réalisé	98 %	
24	Taux d'agents en télétravail	-	30 %	89 %	

Annexe 4

Les comités scientifiques permanents en 2020

Comité scientifique permanent	Date de création et de nomination des membres	Nombre de réunions en 2020
Produits sanguins labiles et donneurs de sang	29/07/2019	4
Thérapie et risque cardiovasculaire	12/07/2019	5
Médicaments de dermatologie	29/07/2019	0
Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire	29/07/2019	7
Oncologie et hématologie	29/07/2019	8
Sécurité et qualité des médicaments	12/07/2019	6
Sécurisation de l'utilisation des médicaments	12/07/2019	7
Reproduction, grossesse et allaitement	12/07/2019	4
Pédiatrie	29/07/2019	2
Psychotropes, stupéfiants et addictions	12/07/2019	3
Surveillance et pharmacovigilance	12/07/2019	19
Hémovigilance	29/07/2019	4
Matéiovigilance et réactovigilance	12/07/2019	4
Interface avec le réseau de toxicovigilance	12/07/2019	2
Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	29/07/2019	8

Annexe 5

Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2020 (hors textes COVID-19, décisions de police sanitaire, décisions individuelles, AIP, AMM, plantes, homéopathie et hors organisation de l'Agence et des instances)

TRANSVERSAL PRODUITS DE SANTÉ

TEXTES COMMUNAUTAIRES ET NATIONAUX

Décision d'exécution (UE) 2020/569 de la Commission du 16 avril 2020 établissant un format commun et un contenu d'information pour la transmission des informations à déclarer par les États membres en vertu de la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, et abrogeant la décision d'exécution 2012/707/UE de la Commission

MÉDICAMENTS

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlement d'exécution (UE) 2020/426 de la Commission du 19 mars 2020 modifiant le règlement d'exécution (UE) 2020/402 soumettant l'exportation de certains produits à la présentation d'une autorisation d'exportation

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2020-359 du 27 mars 2020 relatif au régime d'autorisation et aux conditions de leur prise en charge par l'assurance maladie des activités de greffes exceptionnelles d'organes ou de tissus ou de greffe composite exceptionnelle de tissus vascularisés

Décret n° 2020-564 du 13 mai 2020 relatif à l'indemnisation des victimes du valproate de sodium et de ses dérivés

Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis

Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale

Arrêtés modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants :
- du 23 janvier 2020 (cannabis)

Arrêté du 30 janvier 2020 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique

Arrêtés modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes :
- du 23 décembre 2019 (kratom, mitragynine, 7-hydroxymitragynine)
- du 09 septembre 2020 (Phenibut ou acide 4-amino-3-phenylbutanoïque)

Arrêté du 6 juillet 2020 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de buprénorphine administrés par voie injectable

Arrêté du 9 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale

Arrêté du 14 octobre 2020 fixant les modalités de mise en oeuvre du tirage au sort des comités de protection des personnes

Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés

Arrêté du 27 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis

Arrêtés portant classement sur les listes des substances vénéneuses :

- du 13 janvier 2020 (hydroxychloroquine)
- du 30 janvier 2020 (bulevirtide, gilteritinib, ibalizumab, larotrectinib, talazoparib)
- du 21 janvier 2020 (prométhazine)
- du 11 septembre 2020 (nombreuses substances en liste I)

Arrêtés modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses et portant classement sur les listes de substances vénéneuses :

- du 21/01/2020 (cannabis)

Décision du 11/12/2019 fixant la forme et le contenu des rapports d'activités annuels des établissements ou organismes autorisés en application des articles L. 4211-9-1 et L. 4211-9-2 du CSP (MTI)

Décisions de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) :

- du 28/11/2018, du 20/05/2019, du 17/06/2019 et du 20/04/2020 - Vyndaqel (tafamidis) dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine
- du 27/12/2019 - Xalkori 200 mg, gélule et Xalkori 250 mg, gélule dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie
- du 08/01/2020 - Renouvellement de la recommandation temporaire d'utilisation des spécialités à base d'Infliximab dans le traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels
- du 06/03/2020 - Ovitrelle
- du 30/06/2020 - Mylotarg 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
- du 17/07/2020 - Adcetris 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
- du 17/09/2020 - Inspra 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé dans l'indication "Traitement de l'hyperaldostérionisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone"
- du 17/09/2020 - Baclofène dans l'alcool-dépendance
- du 05/11/2020 - modifiant la RTU Adcetris 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication Traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes

Décisions de modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R.5121-202 du CSP :

- du 05/05/2020
- du 27/07/2020
- du 29/10/2020

Décision du 18/12/2020 portant additif n° 118 à la Pharmacopée

Médicaments génériques – Décisions :

- du 23/01/2020
- du 27/02/2020
- du 26/03/2020
- du 06/05/2020
- du 03/06/2020
- du 25/06/2020
- du 17/08/2020
- du 21/10/2020
- du 11/12/2020

Décisions fixant le calendrier et les périodes de dépôt pour l'année 2021, la forme et le contenu des demandes de visa des publicités pour les médicaments à usage humain :

- du 23/10/2020

Décisions fixant le calendrier des périodes de dépôt pour l'année 2021 pour les demandes d'autorisation de communication à caractère promotionnel des plasmas mentionnés à l'article L1223-3 du code de la santé publique :

- du 23/10/2020

Décision du 26/10/2020 fixant le nombre de patients traités dans chacune des indications thérapeutiques ou situations cliniques retenues pour l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (cannabis thérapeutique)

PRODUITS BIOLOGIQUES

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2020-1019 du 7 août 2020 relatif à la mise à disposition du plasma lyophilisé

Décision du 20/01/2020 fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don de sang en application de l'article R. 1221-5 du CSP

Décision du 07/02/2020 définissant les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique

Décisions portant modification de la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du CSP :

- du 11/05/2020
- du 11/06/2020
- du 28/07/2020
- du 18/09/2020
- du 12/11/2020

Décisions fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles :

- du 04/06/2020
- du 09/07/2020

Décision du 10/03/2020 définissant les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L.1222-12 du CSP

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Décision d'exécution (UE) 2020/350 de la Commission du 28 février 2020 modifiant la décision 2002/364/CE en ce qui concerne les définitions des tests de première ligne et des tests de confirmation, les exigences applicables aux dispositifs d'autodiagnostic et les exigences applicables aux tests rapides, tests de confirmation et tests complémentaires pour le VIH et le VHC

Décision d'exécution (UE) 2020/439 de la Commission du 24 mars 2020 concernant les normes harmonisées relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* élaborées à l'appui de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil

Décision d'exécution (UE) 2020/438 de la Commission du 24 mars 2020 concernant les normes harmonisées relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs élaborées à l'appui de la directive 90/385/CEE du Conseil

Décision d'exécution (UE) 2020/437 de la Commission du 24 mars 2020 concernant les normes harmonisées relatives aux dispositifs médicaux élaborées à l'appui de la directive 93/42/CEE du Conseil

Règlement (UE) 2020/561 du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2020 modifiant le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux en ce qui concerne les dates d'application de certaines de ses dispositions

Règlement d'exécution (UE) 2020/1207 de la Commission du 19 août 2020 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les spécifications communes pour le retraitement des dispositifs à usage unique

Orientations de la Commission du 07/08/2020 à l'intention des groupes d'experts sur les dispositifs médicaux relatives à l'interprétation cohérente des critères de décision lors de la procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2020-1536 du 7 décembre 2020 relatif au management de la qualité du circuit des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé et les installations de chirurgie esthétique

Arrêté du 16 juillet 2020 définissant le cadre de l'accréditation mentionnée à l'article L. 6221-1 du code de la santé publique

Décision du 15/01/2020 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de mammographie numérique

Décision du 02/10/2020 portant renouvellement de l'habilitation d'un organisme chargé de la mise en oeuvre des procédures de certification en vue de la mise sur le marché des dispositifs médicaux (GMED)

PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlements (UE) de la Commission modifiant et rectifiant les annexes du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques :

- du 27 novembre 2019 : II, III et V
- du 12 novembre 2020 : II et III
- du 12 novembre 2020 : III
- du 12 novembre 2020 : VI

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2020-1337 du 2 novembre 2020 relatif au certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication de produits cosmétiques

Décret n° 2020-1800 du 30 décembre 2020 relatif à la redevance relative à la demande du certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication de produits cosmétiques prévue à l'article R. 5131-2 du CSP

Annexe 6

Bilan des procédures d'arbitrages 2020^[80]

ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU CHMP

Nom (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole (candésartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).	16/07/2018	12/11/2020 ^[81]	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant de la fosfomycine (fosfomycine calcium, fosfomycine disodique, fosfomycine sodique, fosfomycine trométamol)	13/12/2018	26/03/2020	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Anticoagulants oraux directs (AOD) (anticoagulants oraux directs (AOD))	31/01/2019	26/03/2020	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Médicaments contenant du méthocarbamol/paracétamol (méthocarbamol/paracétamol)	29/05/2019	26/03/2020	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Impuretés de nitrosamines dans les médicaments à usage humain (divers)	19/09/2019	26/06/2020	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Médicaments contenant de la ranitidine (ranitidine)	19/09/2019	17/09/2020 ^[82]	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Budésonide SUN et noms associés (budésonide)	17/10/2019	25/06/2020 ^[83]	Article 29 ^[83] de la directive 2001/83/CE
Yondelis (trabécédine)	27/02/2020	23/07/2020	Article 20 du règlement (CE) n° 726/2004
Médicaments qui ont été autorisés ou sont en attente d'autorisation sur la base d'essais cliniques réalisés à Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. (divers)	27/02/2020	23/07/2020	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Carbamazépine Tillomed 200 et 400 mg, comprimés à libération prolongée et noms associés (carbamazépine)	26/03/2020	30/04/2020	Article 29 ^[83] de la directive 2001/83/CE
Ibuprofen Kabi 400 mg Infusionslösung et noms associés (ibuprofène)	26/03/2020	23/07/2020	Article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
Varilrix et noms associés (virus vivant atténué de la varicelle (souche OKA))	25/06/2020	en cours	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Utilisation de la dexaméthasone chez les patients hospitalisés et atteints de la COVID-19 (dexaméthasone)	23/07/2020	17/09/2020	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004

[80] Source EMA : "Annexes au rapport annuel de l'Agence européenne des médicaments 2020", p 95.

[81] Avis révisé concernant l'impact de l'avis scientifique de l'article 5(3) sur les nitrosamines. Le CHMP a entamé une révision lors de sa réunion plénière d'octobre 2020.

[82] Avis du CHMP après réexamen.

[83] Avis du CHMP après réexamen.

ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU PRAC

Nom (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Médicaments contenant du fluorouracil et des substances apparentées (fluorouracil, capécitabine, tegafur, flucytosine)	15/03/2019	30/04/2020	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments à usage topique contenant de l'estradiol (0,01 % p/p) (estradiol)	11/04/2019	30/01/2020 ^[84]	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments de dépôt contenant de la leuproréline (leuproréline)	14/06/2019	24/06/2020	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant de la cyprotérone (cyprotérone)	11/07/2019	26/03/2020	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Picato (mébutate d'ingénol)	05/09/2019	30/04/2020	Article 20 du règlement [CE] n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance
Acétate d'ulipristal 5 mg (acétate d'ulipristal)	12/03/2020	12/11/2020	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Solutions contenant de l'ifosfamide (ifosfamide)	12/03/2020	en cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance

[84] Position du CMDh après réexamen.

Annexe 7

Spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une ATU de cohorte octroyée en 2020

Type d'ATU	Spécialité	Substance active
ATUc	Acalabrutinib 100 mg, gélules	acalabrutinib
ATUc d'extension	Adcetris 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	bentuximab vedotin
ATUc	ADV7103 8 meq, granulés à libération prolongée ADV7103 24 meq, granulés à libération prolongée	citrate de potassium et bicarbonate de potassium
ATUc	Arikayce liposomal 590 mg, dispersion pour inhalation par nébuliseur	amikacine liposomale
ATUc d'extension	Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion	atezolizumab
ATUc	Ayvakyt 100 mg, comprimé pelliculé	avapritinib
ATUc d'extension	Bavencio 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	avelumab
ATUc	Belantamab Mafodotin 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	belantamab mafodotin
ATUc d'extension	Braftovi 75 mg, gélule	encorafenib
ATUc	Crizanlizumab 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	crizanlizumab
ATUc	Dostarlimab 50 mg/ml, solution pour perfusion	dostarlimab
ATUc d'extension	Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie	dupilumab
ATUc d'extension	Erleada 60 mg, comprimé pelliculé	apalutamide
ATUc	Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable	fenfluramine
ATUc	Fetcroja 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion	cefiderocol sulfate tosylate
ATUc	Givosiran 189 mg/ml, solution injectable	givosiran sodique
ATUc d'extension	Imbruvica 140 mg, gélules ⁽⁸²⁾	ibrutinib
ATUc d'extension	Imfinzi 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	durvalumab
ATUc	Lumasiran 94,5 mg/0,5 ml, solution injectable	lumasiran
ATUc d'extension	Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé	olaparib
ATUc d'extension	Ofev 100 mg, capsule molle ⁽⁸²⁾ Ofev 150 mg, capsule molle	nintedanib

⁽⁸²⁾ ATUc non mise en œuvre

Type d'ATU	Spécialité	Substance active
ATUc	Primaquine Sanofi 15 mg, comprimé pelliculé	phosphate de primaquine
ATUc	Remdesivir 100 mg, solution à diluer pour perfusion Remdesivir 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	remdesivir
ATUc	Selumetinib 10 mg, gélules Selumetinib 25 mg, gélules	selumétinib
ATUc d'extension	Tagrisso 40 mg, comprimé pelliculé Tagrisso 80 mg, comprimé pelliculé	osimertinib
ATUc	Tecartus 0,4 - 2 x 10 ⁸ cellules, dispersion pour perfusion	Cellules autologues CD3+ transduites anti CD19
ATUc d'extension	Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion	atezolizumab
ATUc	Trastuzumab Deruxtecan 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	trastuzumab deruxtecan
ATUc	Tukysa 50 mg, comprimé	tucatinib
ATUc	Upadacitinib 15 mg, comprimé à libération prolongée	upadacitinib
ATUc d'extension	Upadacitinib 30 mg, comprimé à libération prolongée	upadacitinib
ATUc d'extension	Venclyxto 10 mg, comprimés pelliculés Venclyxto 50 mg, comprimés pelliculés Venclyxto 100 mg, comprimés pelliculés	venetoclax
ATUc d'extension	Xalkori 200 mg, gélules Xalkori 250 mg, gélules	crizotinib
ATUc	Xarelto 1 mg/ml, granulés pour suspension buvable	rivaroxaban
ATUc d'extension	Zejula 100 mg, gélules	niraparib
ATUc	Zolgensma 2 x 10 ¹³ génomes de vecteur/mL, solution pour perfusion	Onasemnogene abeparvovec

143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr