



*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



# Rapport annuel 2004





Jean Marimbert  
*Directeur général*

L'année 2004 aura été pour l'Afssaps une année fertile en défis et pleine d'enjeux.

L'Agence a déployé une actualité opérationnelle très nourrie dans un contexte marqué notamment par d'importantes évolutions sur la scène européenne des produits de santé et par des transformations notables dans le paysage de l'organisation de la santé en France. Elle a entrepris dans le même temps de se donner, et de fournir à ses interlocuteurs, des repères pour adapter son action à l'évolution des enjeux de sécurité sanitaire des produits de santé, en préparant un projet d'établissement qui a vu le jour au premier trimestre 2005.

Sur fond d'une activité soutenue, l'Agence a été confrontée à des dossiers de grande ampleur comme l'achèvement de la révision des conditions de prescription et de délivrance des médicaments dans le cadre de la réforme de la rétrocession hospitalière.

Elle a dû commencer à prendre en charge de nouvelles missions comme la cosmétovigilance, la sécurité sanitaire des produits de tatouage ou la libération de lots de médicaments dérivés du sang, tout en se préparant activement à l'arrivée imminente d'autres missions comme le passage à l'automatisation des essais cliniques.

Elle a conduit, seule ou en liaison avec d'autres autorités de santé et agences, de nouvelles étapes dans les processus d'examen de sujets aussi sensibles que l'évaluation des bénéfices et des risques de la vaccination contre l'hépatite B, de l'utilisation des traitements hormonaux de substitution, ou encore des risques de transmission de l'agent responsable du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Elle a poursuivi ou engagé des programmes de surveillance et de contrôle du marché de certains types de dispositifs médicaux comme les appareils de mammographie ou les produits de blanchiment dentaire. Elle a aussi cherché à développer le flux des informations sur le bon usage, notamment par la mise en ligne des rapports publics d'évaluation (RAPPE) et des mises au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant ou le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses. Elle a manié avec une fréquence accrue le levier de la décision de police sanitaire pour faire face à des situations de non conformité majeures à la réglementation ou de risques caractérisés pour la santé publique.

A partir de l'automne 2004, l'Agence a été confrontée, comme plusieurs de ses homologues en Europe et aux Etats-Unis, aux fortes interrogations suscitées par le retrait, à l'initiative du laboratoire, d'un médicament anti-inflammatoire de type Cox2. Si l'Agence n'a pas été prise de court par la réactivation du débat sur la balance bénéfique/risque des coxibs, pour avoir demandé dès fin 2002 un réexamen à l'échelon européen de l'ensemble de cette classe, elle a trouvé dans l'intense débat public qui s'en est suivi, des raisons supplémentaires de poursuivre et d'intensifier ses efforts sur des axes majeurs tels que la surveillance des effets des produits après leur mise sur le marché et le développement de la production et de la diffusion d'information sur le bon usage à destination des professionnels de santé et du grand public.

Ces axes de travail, qui trouvent aujourd'hui leur traduction dans le projet d'établissement de l'Afssaps, constituent des enjeux cruciaux dès lors que la garantie de bénéfices ne se construit pas uniquement par une évaluation de qualité avant la mise sur le marché. Elle implique aussi de conjuguer après la mise sur le marché vigilance, surveillance et information pour pouvoir suivre l'impact des produits en situation réelle d'utilisation et guider en permanence vers le bon usage les comportements de prescription et d'utilisation.

L'Agence continuera de creuser ces sillons dans le proche avenir en gardant constamment à l'esprit qu'il y va de l'intérêt des patients et de leur confiance dans les produits de santé.

## Identité

Calendrier des faits marquants 2004 . . . . .	6
Mission et enjeux de santé publique . . . . .	7
Organisation . . . . .	8
Eclairage sur . . . . .	10

## L'Agence à l'écoute des besoins et de l'innovation thérapeutique

L'appréciation des besoins thérapeutiques . . . . .	14
Un observatoire pour l'innovation . . . . .	15
Le développement d'un partenariat avec les associations de malades et de consommateurs . . . . .	17

## Evaluer le bénéfice et prévenir les risques

Les essais cliniques . . . . .	20
Les médicaments et produits biologiques . . . . .	23
Les dispositifs médicaux . . . . .	36
Les produits cosmétiques . . . . .	42
Nouvelle mission sur les produits de tatouage . . . . .	44
La coordination des vigilances . . . . .	45
Synthese de l'activité d'évaluation . . . . .	47

## Contrôler la qualité des produits de santé

Les contrôles techniques en laboratoire . . . . .	50
La mise au point de méthodes et de référentiels de contrôle en laboratoire . . . . .	54
La participation à l'élaboration de la pharmacopée . . . . .	55
Synthese de l'activité de contrôle . . . . .	57

## Inspecter les sites de fabrication et d'essais

Les enjeux de l'inspection . . . . .	62
Les médicaments . . . . .	64
Les produits biologiques (hors médicament) . . . . .	66
Les dispositifs médicaux . . . . .	67
Les produits cosmétiques . . . . .	69
Les essais cliniques et non cliniques . . . . .	70
Inspection et mondialisation . . . . .	71

## Le bon usage des produits de santé

La publicité, vecteur de bon usage . . . . .	74
L'accompagnement des médecins prescripteurs, des pharmaciens et du public . . . . .	75
L'organisation de rencontres avec les professionnels et les associations de patients . . . . .	78
La participation aux campagnes d'information . . . . .	79

## La contribution aux programmes et actions de santé publique

La contribution aux plans de santé publique . . . . .	82
La participation à la réflexion sur les grands thèmes du champ sanitaire . . . . .	85
La participation à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires . . . . .	87
Les thèmes d'intervention de l'Afssaps sur saisine du ministère chargé de la santé . . . . .	89

## L'amélioration de la gestion de l'établissement

L'amélioration de la gestion des moyens . . . . .	92
La valorisation des ressources humaines . . . . .	93
L'amélioration des systèmes d'information . . . . .	95

## Les données complémentaires

Le pôle d'expertise de l'Afssaps . . . . .	98
Synthèse d'activité des commissions siégeant auprès de l'Afssaps . . . . .	100
Le rayonnement européen et international . . . . .	104
Panorama des textes européens et nationaux publiés en 2004 . . . . .	106
Budget 2004 . . . . .	108
Les interventions financières . . . . .	110
Les taxes et redevances . . . . .	111





# Identité

Calendrier des faits marquants 2004 **6**

Mission et enjeux de santé publique **7**

Organisation **8**

Eclairage sur... **10**

# Calendrier des faits marquants 2004

## Janvier

- > Parution du décret 2004-83 du 23 janvier sur les importations parallèles
- > Parution du décret 2004-99 du 29 janvier sur la pharmacovigilance

## Février

- > Jean Marimbert est nommé Directeur général de l'Afssaps en remplacement de Philippe Duneton
- > Parution du décret 2004-99 du 4 février relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) prévoyant l'organisation du système de réactovigilance et la création d'une commission nationale des DMDIV

## Mars

- > Mise en place à l'Afssaps du Nationale Data Base System (ONU) pour l'enregistrement des données issues du commerce national et international des stupéfiants et psychotropes
- > Publication des décisions fixant les modalités du contrôle interne et externe des appareils de radiothérapie

## Avril

- > L'Afssaps lance une réflexion interne pour se doter d'un projet d'établissement
- > Déclaration obligatoire par le fabricant de toute commercialisation de dispositifs médicaux incorporant des tissus d'origine animale



## Mai

- > Mise en place de l'outil efit, système de déclaration des incidents en hémovigilance
- > Parution du décret 2004-413 du 13 mai sur la libération de lots des médicaments dérivés du sang

## Juin

- > L'Afssaps organise ses deuxièmes journées d'information les 15 et 16 juin à la Cité des Sciences et de l'Industrie
- > Parution du décret 2004-546 du 15 juin relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé, dit « décret rétrocession »

## Août

- > Adoption de la loi relative à la politique de santé publique
  - nouveau cadre législatif pour les essais cliniques,
  - mise en place du système de cosmétovigilance,
  - nouvelle compétence sur les produits de tatouage
- > Publication du guide des bonnes pratiques de laboratoire relatif aux produits cosmétiques

## Septembre

- > Retrait d'un des médicaments de la classe des Cox2

## Novembre

- > Parution du décret 2004-1219 du 17 novembre 2004 sur les règles d'étiquetage des produits cosmétiques

## Décembre

- > Parution de l'arrêté du 2 décembre fixant les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour le médicament à usage humain
- > L'Afssaps lance une réflexion pour développer un partenariat avec les associations de patients et de consommateurs

# Mission et enjeux de santé publique

**L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a été créée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 instituant un dispositif de veille et de sécurité sanitaire pour mieux répondre à la complexité croissante des problématiques de santé publique, aux interrogations des professionnels et aux demandes des citoyens dans le domaine des produits de santé.**

Mise en place en mars 1999, l'Afssaps a non seulement hérité des compétences de l'Agence du médicament mais aussi reçu des missions élargies à l'ensemble des produits de santé en vue de garantir leur qualité et leur bon usage. Sa compétence s'applique à tous les produits de santé destinés à l'homme : médicaments et matières premières, dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire), produits thérapeutiques annexes. Elle est également chargée de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et, depuis 2004, des produits de tatouage.

L'Afssaps est une composante importante du système de santé publique. Son activité d'évaluation, de contrôle et d'inspection est fondée sur une expertise de haut niveau permettant de rendre disponibles des produits de santé sûrs.

D'une part, elle exerce des missions propres d'évaluation, de contrôle, d'inspection et d'information débouchant, chaque fois que cela s'avère nécessaire, sur des décisions de police sanitaire prises par son directeur général, au nom de l'Etat. D'autre part, elle s'inscrit dans les démarches de santé publique associant divers partenaires (ministère et autres agences) et elle contribue aux différents plans et programmes de santé engagés par les pouvoirs publics (plan cancer, plan canicule, plan sécurité routière,...).

Ces activités se prolongent naturellement dans l'élaboration d'une information adaptée aux besoins des professionnels de santé et du grand public. La promotion du bon usage est une activité indispensable au bon accomplissement des missions de l'Agence, car la qualité et la sécurité des produits de santé dépendent non seulement de leur conception, de leurs propriétés intrinsèques et de leurs conditions de fabrication mais aussi de leurs conditions d'utilisation. Les produits de santé doivent en effet être utilisés à bon escient pour garantir que leurs bénéfices l'emportent sur les risques qu'ils peuvent comporter.



## Carte d'identité 2005

- établissement public de l'Etat créé le **9 mars 1999**, placé sous tutelle du ministère chargé de la santé
- une équipe de **900 professionnels** environ
- **9 commissions, 3 comités et 8 groupes d'experts**
- des laboratoires à **Saint-Denis, Lyon et Montpellier**
- un budget de fonctionnement de **89,40 millions d'euros**

Directeur général  
**Jean Marimbert**

Président du conseil d'administration  
**Pr. François Cholet**

Président du conseil scientifique  
**Pr. Alain Grimfeld**

### 5 directions scientifiques

- la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
- la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
- la direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides
- la direction des laboratoires et des contrôles
- la direction de l'inspection et des établissements

### 1 service des affaires juridiques et européennes

### 2 directions « transversales »

- la direction de l'administration et des finances
- la direction des ressources humaines

### 1 département des systèmes d'information et de la documentation

# Organisation

## La direction générale



Jean Marimbert

### Le directeur général

assure l'administration et la gestion de l'établissement. Il exerce également une mission propre de santé publique et prend des décisions au nom de l'Etat. En ce sens, il est également délégataire en vertu de la loi d'un pouvoir d'Etat en matière de santé publique.

### Emmanuelle Wargon



**L'adjointe au directeur général** prend en charge les missions d'information et de communication de l'Afssaps vers les professionnels de santé et le public, avec l'appui de l'unité de la communication et de l'unité internet. Elle coordonne les relations européennes et internationales et les relations avec les autorités de tutelle et les acteurs du dispositif français de santé publique. Elle assure également l'organisation du conseil d'administration et du conseil scientifique.

### Michel Pot



**Le secrétaire général** également placé auprès du directeur général, coordonne l'activité des fonctions d'appui. A ce titre, il suit et coordonne la politique et la gestion des ressources humaines et les affaires administratives et financières, et assure le pilotage du plan de développement des systèmes d'information. Il est également en charge du développement de l'assurance qualité.

## Le conseil d'administration

Le Conseil d'administration fixe les orientations générales de la politique de l'Agence. Il délibère en outre sur l'organisation générale de l'établissement et son règlement intérieur, se prononce sur le budget de l'Agence et son compte financier, les emprunts, les dossiers immobiliers et les subventions d'un montant supérieur à un seuil qu'il détermine. Il délibère également sur les conditions de la gestion administrative et financière des personnels contractuels de droit public et de la rémunération des personnels contractuels de droit privé ainsi que des autres personnes qui apportent leur concours à l'Agence, mais aussi sur les actions en justice et les transactions, les décisions relatives à la mise en œuvre de traitements automatisés d'informations nominatives, les participations de l'Agence à des groupements d'intérêt public ainsi que sur le rapport d'activité de l'Agence.



**Le Professeur François Chollet** a été nommé Président du conseil d'administration de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) par décret du Président de la République en date du 2 mai 2005.

Agé de 48 ans, François Chollet est Professeur et chef de service de "neurologie vasculaire, maladies dégénératives et explorations fonctionnelles du système nerveux" de l'hôpital Purpan de Toulouse. Il dirige, par ailleurs, l'unité Inserm U455 "neuro-imagerie fonctionnelle, plasticité cérébrale et pathologie neurologique".

Il remplace à cette fonction le Professeur Laurent Degos, nommé en décembre président du Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS).



**Le Professeur Laurent Degos**, qui avait été nommé Président du Conseil d'administration par arrêté du 14 mai 2003, a quitté cette fonction fin décembre 2004 à la suite de sa nomination le 20 décembre 2004, en qualité de Président du Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS).

## Le conseil scientifique

Le Conseil scientifique assiste le Président du Conseil d'administration et le Directeur général de l'Afssaps dans leurs fonctions et veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence. A ce titre, il émet des avis sur la politique scientifique de l'établissement. Le professeur Alain Grimfeld a été nommé pour trois ans, le 9 février 2004, en qualité de Président du Conseil Scientifique par arrêté du ministre chargé de la santé.



**Le professeur Alain Grimfeld** est Professeur des Universités. Praticien Hospitalier de 1<sup>ère</sup> classe, il est Chef de service de Pédiatrie orienté en Pneumologie, Allergologie et Immunologie Clinique à l'hôpital d'Enfants Armand Trousseau à Paris. Le professeur Alain Grimfeld est Chevalier de l'ordre de la Légion d'Honneur.

## Le contrôle d'Etat



Le contrôle financier de l'Etat est exercé par un contrôleur d'Etat désigné par le Ministre chargé de l'économie, et placé sous son autorité. Le contrôleur est obligatoirement consulté sur tous les projets de décrets, d'arrêtés ou de décisions interministérielles susceptibles d'entraîner des répercussions directes ou indirectes sur les finances de l'établissement qu'il contrôle. Il examine la régularité et l'exactitude des dispositions financières et vise préalablement les engagements de dépense atteignant un certain montant, les subventions, les marchés, les baux et leurs avenants, les actes relatifs à la gestion des personnels et les ordres de mission pour les déplacements hors métropole.

Albert Peirano



Jean-Hugues Trouvin

**La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques** La DEMEB est chargée de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et de l'ensemble des produits biologiques. Ces compétences recouvrent les essais cliniques, les autorisations de mise sur le marché, les autorisations temporaires d'utilisation pour les spécialités pharmaceutiques, l'enregistrement des médicaments homéopathiques, les déclarations de préparations hospitalières, les autorisations pour les produits biologiques comme les produits sanguins labiles ou les produits de thérapie cellulaire et les autorisations d'importation ou d'exportation pour tout type de médicaments. La direction assure les activités de pharmacovigilance, d'hémovigilance, de biovigilance et de pharmacodépendance et participe à l'élaboration et à la diffusion de l'information scientifique sur le médicament.



Jean-Claude Ghislain

**La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux** La DEDIM est responsable de l'évaluation des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, autorisés au niveau européen dans le cadre du marquage CE. Elle exerce une activité de contrôle du marché et assure la matériovigilance et la réactovigilance.



Catherine Desmares

**La direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides** La DE2PCB regroupe dans une même structure les fonctions relatives aux produits à visée non thérapeutique. Elle réunit ainsi les produits cosmétiques, les biocides (ou produits de désinfection) et les produits de tatouage et prend en charge les activités de l'Afssaps en matière de publicité : médicament et autres produits de santé, professionnelle et grand public, veille internet. Elle reprend la coordination interne de l'activité de qualification des produits.



Marie-Hélène Tissier

**La direction des laboratoires et des contrôles** La DLC exerce deux types de missions complémentaires :

- le contrôle en laboratoire des produits de santé opéré en urgence ou en situation programmée. Ces contrôles sont conduits dans un contexte de libération de lots, dans un contexte de surveillance du marché ou dans le cadre de la recherche et développement par l'élaboration de méthodes de contrôle standardisées. Les laboratoires sont implantés sur trois sites : Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues.
- l'évaluation et la réglementation relatives à l'élaboration de la pharmacopée.



Laurent Moché

**La direction de l'inspection et des établissements** La DIE est chargée de l'activité d'inspection et de suivi des établissements pour l'ensemble des produits de santé ainsi que pour les essais cliniques et non-cliniques. Elle évalue les défauts de qualité survenus sur les produits de santé dans le cadre de leur commercialisation et met en œuvre tous les retraits de lots ou de produits en cas de danger pour la santé publique.



Elisabeth Héral

**Le service des affaires juridiques et européennes** Le SAJE est rattaché au directeur général. Il est chargé du suivi de l'élaboration, pour le compte de l'Afssaps, des textes nationaux et communautaires, des avant-projets de textes législatifs ou réglementaires et de leur suivi en liaison avec la DGS et les organismes de la représentation européenne. Il traite les affaires contentieuses tant au niveau national que communautaire. Enfin, il prend en charge la réflexion juridique visant à renforcer le cadre déontologique de l'Afssaps, pour ses experts et son personnel.



Murielle Bergès

**La direction des ressources humaines** La DRH est chargée de proposer et de mettre en œuvre la politique des ressources humaines de l'Afssaps. A ce titre, elle doit assurer l'adéquation des besoins et des moyens, dans une logique de gestion prévisionnelle des effectifs. Elle doit s'assurer que les droits et obligations des agents et des experts externes sont respectés, conformément à la réglementation en vigueur. Elle pilote la politique des ressources humaines par la gestion des outils nécessaires à son suivi. Elle anime le dialogue social et les relations avec les institutions représentatives du personnel.



Didier Lafage

**La direction de l'administration et des finances** La DAF est chargée de la mise en œuvre et de la gestion des moyens nécessaires à l'accomplissement des missions de l'Agence. Elle coordonne la politique d'achat, la gestion budgétaire et financière et développe le contrôle de gestion. Elle gère la politique immobilière de l'établissement et prend en charge la gestion des moyens généraux.



René Mary

**L'agence comptable** L'agence comptable assure d'autorité la tenue de la comptabilité de l'Afssaps, la vérification de la régularité de ses dépenses ainsi que le recouvrement de ses recettes. En outre, par convention passée avec le Directeur général, elle assure la paye des personnels, la gestion des frais de missions et des déplacements des agents et des experts.



Philippe Benaïche

**Le département des systèmes d'information et de la documentation** Le DSID a en charge la mise en œuvre, la maintenance et l'exploitation des systèmes d'information : logiciels métiers, référentiel sur les spécialités pharmaceutiques, mise à disposition d'informations scientifiques structurées, etc. Il assure la gestion du parc informatique, son infrastructure réseau et sa sécurité et fournit pour le personnel et les experts une activité de veille scientifique au travers de la consultation régulière de base de données réglementaires et scientifiques sur les produits de santé.

# Eclairage sur ...

## Les conséquences pour l'Afssaps de la réforme du système d'assurance maladie

**Création de la Haute Autorité de santé**  
**« promouvoir l'amélioration continue de la qualité des soins, assurer une meilleure coordination du système de soins, harmoniser les pratiques professionnelles »**

La création de la HAS répond selon le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie à la nécessité de « structurer davantage le fonctionnement du système de soins, d'éprouver la qualité et l'utilité de ce que l'on rembourse et d'entrer dans des démarches exigeantes d'évaluation des pratiques et d'accréditation ».

La Haute Autorité de santé est une composante importante de la nouvelle organisation du paysage sanitaire français. Créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, la Haute Autorité est chargée d'évaluer l'utilité médicale de l'ensemble des actes médicaux, prestations et produits de santé pris en charge par l'assurance maladie et de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et du grand public. Elle doit également mettre en œuvre la certification des établissements de santé.

La HAS est une autorité indépendante et consultative, à caractère scientifique. Elle rend des avis indépendants, impartiaux et faisant autorité.

Mise en place en janvier 2005, elle reprend les missions de l'ancienne ANAES et celles de la Commission de la transparence, de la Commission d'évaluation des produits et prestations du Fopim. Sa création répond à la volonté de clarifier les responsabilités et les missions des différents acteurs institutionnels du système de santé français ; elle doit en améliorer l'efficacité et la coordination. Elle doit aussi inciter les professionnels de santé et le public à s'engager dans une démarche de qualité pour un bon usage de l'assurance maladie.

**Laurent Degos, président du Collège de la Haute Autorité de santé**

### Vers un départ des équipes de la transparence et de la CEPP

L'année 2004 signe le rattachement en 2005 des équipes du secrétariat de la Commission de la transparence et de la Commission d'évaluation des produits et des prestations à la Haute Autorité de santé. Au total, ce sont près de 65 collaborateurs qui quittent l'Afssaps au profit de la Haute Autorité de santé. Leur transfert juridique s'est effectué dans de bonnes conditions de gestion des ressources humaines et logistiques, notamment de continuité statutaire. Le transfert physique aura lieu pendant l'hiver 2005/2006 lorsque les locaux nécessaires seront disponibles à la Haute Autorité de santé.

Au-delà du transfert proprement dit, les attributions respectives de l'Afssaps et de la HAS, globalement très complémentaires, ouvrent des champs de coopération naturelle, notamment en matière d'évaluation des produits, de coordination des études postérieures à la mise sur le marché et de production comme de diffusion d'outils d'information sur le bon usage. Des contacts ont été établis dès le début de l'année 2005 en vue de jeter les bases de cette coopération.

### L'évaluation en vue du remboursement

Jusqu'en 2004, l'Afssaps a assuré l'évaluation médicale des produits de santé en vue de leur remboursement. Cette évaluation, aujourd'hui prise en charge par la HAS, repose sur des critères d'appréciation de la gravité de la maladie au regard du bénéfice attendu par le traitement et des risques attendus ou inattendus qu'il peut générer : caractère de gravité de la pathologie ou du handicap ; caractère curatif, préventif ou symptomatique du traitement ; effet thérapeutique ou efficacité technique du produit et risques liés à son utilisation ; place du produit dans l'arsenal thérapeutique ; intérêt pour la santé publique.

L'appréciation de ces critères conduit à définir un niveau de service rendu par le produit. Pour les médicaments, on parle de « service médical rendu » ; pour les autres produits, on parle de « service rendu ».

### L'activité d'évaluation de la Commission de la transparence

Placée auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la Commission de la transparence procède à l'évaluation du service médical rendu (SMR) et à l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par les médicaments. Ses avis renseignent sur le niveau de service médical rendu du médicament, la place qu'il occupe dans la stratégie thérapeutique, l'amélioration du service médical rendu par rapport aux traitements existants (alors que précédemment la comparaison se faisait avec les médicaments existants) et sa population cible.

En 2004, la Commission de la transparence a bénéficié de l'étude du groupe de santé publique sur les questions relatives à l'impact de santé publique des médicaments.

## L'activité de la Commission d'évaluation des produits et prestations

Egalement placée auprès des ministres chargés de la santé et la sécurité sociale, la CEPP est principalement compétente sur les dispositifs médicaux. Elle évalue les produits<sup>1</sup> pour lesquels une inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) est demandée. L'analyse des données médicales et épidémiologiques de ces produits constitue la base des avis scientifiques rendus par la CEPP.

En 2004, les travaux de la CEPP ont porté sur l'évaluation de 127 dossiers.

La CEPP peut également adopter, à son initiative ou à la demande d'autres administrations, des recommandations pour l'inscription sous description générique de catégories de dispositifs médicaux : 2 ont été émises en 2004.

### Inscription des médicaments sur la liste des spécialités remboursables

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Dossiers examinés en transparence nouvelles demandes d'inscription et réinscription	550	690	738	770	1 360	1 400	1 370 <sup>(1)</sup>	1 240 <sup>(2)</sup>	1 090 <sup>(2)</sup>	1 012 <sup>(2)</sup>	461 <sup>(2)*</sup>	<b>632</b> <sup>(2)**</sup>
Spécialités remboursables <sup>(3)</sup>												
* inscriptions	133	183	223	301	534	414	489	597	398	501	496	<b>505</b>
* réinscriptions	53	74	130	69	222	324	297	547	71	868	203	<b>65</b>
* radiations	213	43	131	890 <sup>(4)</sup>	225 <sup>(4)</sup>	105 <sup>(4)</sup>	251 <sup>(4)</sup>	206 <sup>(4)</sup>	184 <sup>(4)</sup>	106	134	<b>60<sup>(4)</sup></b>
* modifications	248	264	346	247	350	576	247	254	480	545	1 020	<b>485</b>
Agrément collectivités <sup>(3)</sup>												
* inscriptions	394	568	503	576	869	760	777	555	699	462	486	<b>384</b>
dont inscriptions collectivités seules	262	369	307	252	291	299	307	288	317	260	210	<b>228</b>
* radiations	81	32	205	422 <sup>(4)</sup>	173 <sup>(4)</sup>	178 <sup>(4)</sup>	207 <sup>(4)</sup>	202 <sup>(4)</sup>	104 <sup>(4)</sup>	95	168	<b>67<sup>(4)</sup></b>
* modifications	375	630	450	286	615	748	248	388	663	910	1 098	<b>745</b>

(1) Y compris les génériques

(2) Les génériques ne sont plus examinés par la commission de la transparence

(3) Ces chiffres se réfèrent aux spécialités faisant l'objet d'un arrêté publié au Journal Officiel

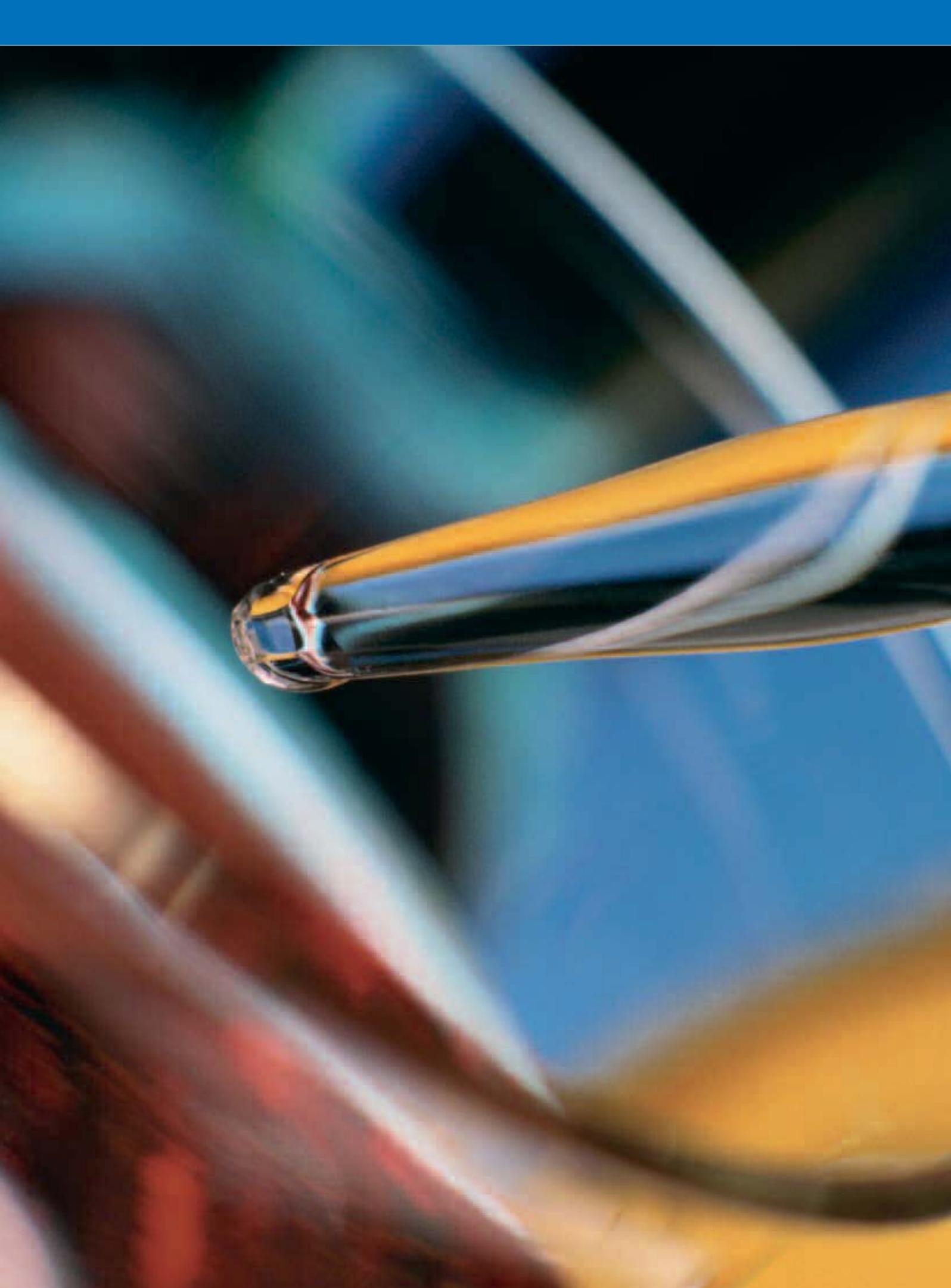
(4) Ces chiffres correspondent notamment à des radiations pour cessation ou absence d'exploitation

\* pas de demande de renouvellement d'inscription en 2003 : les spécialités inscrites avant le 27-10-99 l'étaient pour une durée de 3 ans, leur inscription arrivait à échéance au plus tard en octobre 2002. A dater du 27-10-99, les spécialités ont été inscrites pour une durée de 5 ans.

\*\* L'examen des demandes de renouvellement d'inscription pour les spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à partir du 27-10-99 a repris au cours de l'année 2004.

### Inscription sur la liste des produits et prestations remboursables

	juill. 2001 à déc. 2001	2002	2003	2004
Nombre de dossiers examinés pour une première inscription	39	65	120	<b>94</b>
Nombre de dossiers examinés pour un renouvellement d'inscription	3	33	21	<b>12</b>
Nombre de dossiers examinés pour une modification des conditions d'inscription (ex : extension d'indication)	-	8	7	<b>21</b>
Propositions de lignes génériques	3	5	4	<b>2</b>
Réponses à saisines émanant de DGS/DSS ou auto-saisines de la CEPP	1	7	6	<b>8</b>





# L'Agence à l'écoute des besoins et de l'innovation thérapeutique

L'appréciation des besoins  
thérapeutiques

14

Un observatoire pour l'innovation

15

Le développement d'un partenariat  
avec les associations de malades  
et de consommateurs

17

# L'appréciation des besoins thérapeutiques

## Le rôle moteur de l'Afssaps en matière d'incitation au développement des médicaments pédiatriques

Dans la perspective de la mise en place d'un règlement européen favorisant le développement de médicaments adaptés à l'usage pédiatrique, mais aussi afin de trouver des solutions nationales immédiates pour palier le manque de spécialités destinées à l'enfant, l'Afssaps a poursuivi son action en 2004 en s'appuyant sur un comité d'experts (COP).

Des besoins ont été identifiés pour 12 nouvelles classes thérapeutiques. Cet état des lieux sert de référence aux mesures incitatives prévues dans l'accord cadre signé entre l'Etat et l'industrie pharmaceutique. Une synthèse actualisée a été publiée en mars 2004 sur le site Internet de l'Afssaps.

Par ailleurs, après les travaux sur la gastro-entérologie, la douleur et les antirétroviraux, la collaboration étroite avec le Pediatric Expert Group de l'EMA s'est concrétisée en 2004 par un examen des besoins en cardiologie et rhumatologie. Actuellement encore en cours, cet état des lieux est réalisé à partir des données fournies par la France.

Le COP a également participé à l'élaboration des recommandations sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Il a initié une réflexion sur les formes pharmaceutiques solides adaptées à l'enfant et les problèmes spécifiques liés au nouveau-né.

## La contribution de l'Agence au développement des médicaments orphelins

Les médicaments "orphelins" sont destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares (prévalence < 5 /10 000 dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne) et graves.

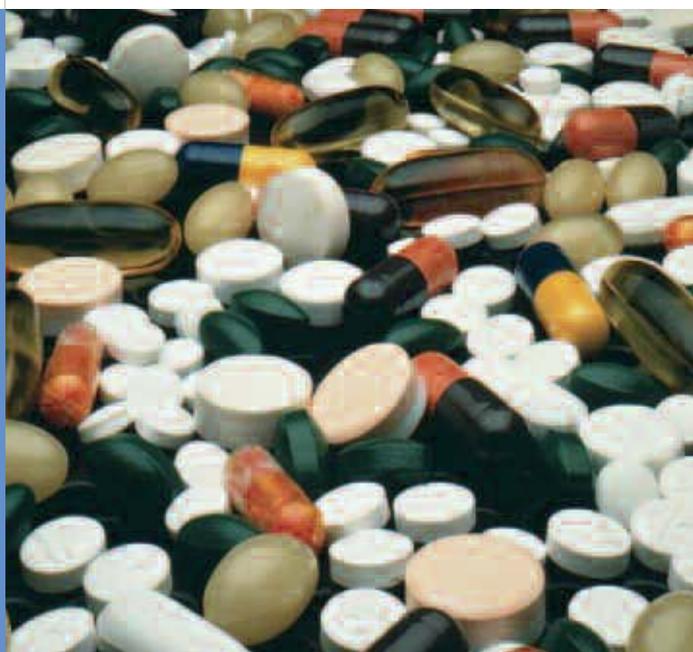
Afin de répondre au besoin thérapeutique et d'inciter les promoteurs et l'industrie pharmaceutique à développer ces médicaments, un règlement européen (CE n°141/2000) a été introduit.

En France, en l'absence de spécialités disponibles, des traitements peuvent être mis à disposition des patients par le biais des essais cliniques, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des préparations hospitalières. En 2004, 8% des essais cliniques déclarés à l'Afssaps concernaient des médicaments indiqués dans le traitement de maladies rares ; 70% des médicaments orphelins ayant obtenu une AMM étaient préalablement disponibles par le biais des ATU.

Afin de promouvoir l'accessibilité à des traitements pour les maladies rares, l'Afssaps :

- diffuse, depuis octobre 2002, un répertoire des essais cliniques de médicament portant sur ces pathologies. Cette initiative répond à la politique nationale et européenne de promotion et de développement des médicaments orphelins
- délivre des ATU (20% des médicaments désignés orphelins sont disponibles selon cette procédure)
- est destinataire de la déclaration des préparations hospitalières réalisés en France et met en œuvre un dispositif visant à identifier des spécialités similaires pour les orienter vers l'AMM.

Au niveau européen, l'Afssaps participe aux réunions du COMP (Committee for Orphan Medicinal Products). Elle assure la liaison avec les laboratoires pharmaceutiques souhaitant développer des médicaments orphelins et veille à l'application du règlement européen.



# Un observatoire pour l'innovation

## L'aide au développement et à l'évaluation des nouvelles orientations

L'Afssaps a en charge l'analyse des effets toxiques des substances, aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation, et d'information de sécurité sanitaire. Dans ce cadre, elle participe à des réunions européennes et internationales (EMEA, OMS, OCDE, ILSI) sur les rédactions de recommandations concernant la normalisation et la standardisation des modèles animaux et la conduite d'études non-cliniques, s'inscrivant dans le cadre de l'autorisation des médicaments.

A ce titre, elle représente la France au groupe de travail européen chargé de la rédaction et de la révision des recommandations et des standards européens et internationaux (ICH) dans le domaine des études non cliniques. En 2004, la France a été rapporteur sur le dossier relatif à l'harmonisation des RCP (résumé des caractéristiques du produit) en matière de grossesse et allaitement au regard des données issues des études chez l'animal. La France a également été à l'origine des recommandations sur les valeurs limites de l'aluminium dans les solutés à usage parentéral.

Elle anime à la demande de EMEA, un groupe de réflexion sur les nouvelles orientations en matière d'évaluation non clinique et la sécurité des produits de santé. Ses missions ont pour objectif d'étudier et d'évaluer les aspects méthodologiques et techniques des nouvelles approches utilisées en toxicologie en vue de les valider, de définir des règles de bon usage et de donner un avis dans l'évaluation de certains dossiers.

## Les avis scientifiques et l'appui méthodologique

L'objectif de cette activité est d'aider au développement de nouveaux médicaments en s'appuyant sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologie, de populations cibles, de traitements existants et des spécificités du produit en développement. L'avis rendu tient compte des obligations réglementaires et des recommandations existantes.

Les avis scientifiques et les conseils méthodologiques pour les protocoles (« protocole assistance » dans les indications orphelines) sont élaborés durant des

réunions organisées à l'Afssaps, en présence d'experts internes et externes. L'objectif est de répondre à des questions spécifiques portant sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de médicaments en développement dans tous les domaines de médecine. Les questions portant sur les démonstrations de bénéfices significatifs dans le contexte des désignations des médicaments orphelins peuvent faire partie des demandes. Une firme peut faire une demande d'avis scientifique :

- au cours du développement d'un médicament, quel que soit le stade de développement. Les données d'efficacité préliminaires seront utiles pour rendre l'avis scientifique plus bénéfique pour la firme
- avant la soumission légale de la demande d'autorisation de mise sur le marché, afin de vérifier que le dossier à soumettre est complet avant sa soumission officielle
- après l'obtention d'AMM, pour discuter des engagements spécifiques auprès des autorités, ou de nouvelles indications.

Les questions peuvent porter sur des points particuliers concernant le développement pré-clinique, clinique (par exemple les critères d'efficacité, la durée de l'essai, la population cible, le comparateur, le design de l'étude, la sécurité) et la qualité (tests particuliers à mettre en œuvre lors du développement de produits issus des biotechnologies).

En 2004, l'Afssaps a rendu 123 avis scientifiques.

### La France participe activement au travail du "Scientific Advice Working Party" de l'EMEA.

Ce groupe est chargé de donner des conseils écrits concernant le développement pharmaceutique, pré-clinique et clinique de nouveaux médicaments. Dans chaque situation particulière, ces conseils prennent en compte la spécificité de la pathologie concernée, de la population étudiée, de la prise en charge actuelle et des alternatives thérapeutiques existantes, afin de répondre aux questions propres à chaque développement et de proposer le design des études le mieux adapté pour évaluer le rôle du médicament concerné et son rapport bénéfice/risque.

Le représentant français de ce groupe de travail est coordinateur des conseils scientifiques une à deux fois par mois.

De plus, les experts français externes et internes participent au travail de ce groupe en dehors des avis pour lesquels la France est nommée coordinateur.

## L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Le dispositif des ATU est né en France en 1994. Outre l'accessibilité précoce à certains médicaments prometteurs ne bénéficiant pas d'AMM en France pour des patients atteints de pathologies graves ou rares, ce dispositif s'est révélé être un extraordinaire observatoire des besoins thérapeutiques non pourvus et des innovations.

Par définition, l'ATU est demandée lors de situations d'impasse thérapeutique. Généralement, les médicaments demandés peuvent être autorisés à l'étranger ou être encore en développement dans la condition médicale sollicitée dans l'ATU.

Pour les situations particulières n'entrant pas dans ces deux catégories, l'Agence s'attache à promouvoir la mise en œuvre d'essais cliniques par les industriels voire par des promoteurs publics qui permettent non seulement le traitement de patients, mais aussi le recueil de données scientifiques utiles et nécessaires pour l'ensemble de la communauté scientifique.

L'Agence a ainsi favorisé la mise en œuvre d'essais cliniques dans le traitement de l'hépatite C (ribavirine) et dans le traitement du myélome multiple (thalidomide). Grâce aux demandes d'ATU pour des médicaments en développement, l'Agence est à même de prévoir assez tôt une utilisation en dehors des indications d'une future AMM. Cette situation est tout particulièrement fréquente dans le domaine de la cancérologie.

Enfin, concernant les maladies rares, il est à noter que parmi les 256 médicaments désignés orphelins par la Commission européenne, plus de 20 % sont déjà connus de l'Afssaps car utilisés en France dans le cadre d'ATU ; à titre d'exemple, sur les 19 médicaments désignés orphelins ayant obtenu une AMM, 13 ont été disponibles en France en ATU environ 30 mois avant l'obtention de leur AMM.

### Définition

**Les ATU dites de cohorte** concernent les médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, au vu d'essais thérapeutiques menés pour engager une demande d'autorisation de mise sur le marché. Une demande d'AMM doit avoir été déposée, ou le demandeur doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé. Les ATU dites de cohorte permettent le traitement de patients dont les profils sont parfaitement définis selon un protocole d'utilisation thérapeutique. Elles sont octroyées à la demande du titulaire des droits d'exploitation après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

**Les ATU nominatives** concernent des médicaments prescrits à des malades nommément désignés, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un réel bénéfice pour la santé du patient. Elles sont octroyées après évaluation par des experts. En 2004, 183 médicaments ont fait l'objet de demandes d'ATU nominatives. 24 291 ATU nominatives ont été octroyées et 661 refusées (soit 2,6% des demandes). L'onco-hématologie et la neuro-psychiatrie sont les deux domaines les plus concernés par les demandes d'ATU et représentent la moitié de l'activité.

### Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUC)

	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Nouvelles demandes	3	83	14	6	15	14	12	14	13	7	<b>10</b>
. Octrois	2	32	12	4	11	8	7	8	4	3	<b>4</b>
. Refus	1	11	3	1	4	1	2	6	7	4	<b>4</b>
. En cours d'évaluation									3	7	<b>2</b>
Modifications ou renouvellements	0	13	36	48	35	26	21	10	14	11	<b>11</b>
Retraits	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	<b>0</b>
Nombre d'ATUC en cours							32	33	24	14	<b>13</b>
Nombre de médicaments en ATUC ayant obtenu une AMM	0	2	11	3	10	11	5	14	6	5	<b>4</b>

**Autorisations temporaires d'utilisation nominative (ATUN)**

	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Nombre de médicaments cumulé depuis 1994	91	229	318	375	447	496	511	554	591	630	<b>671</b>
Nombre de médicaments par an									221	204	<b>183</b>
Nombre de nouveaux médicaments par an		138	89	57	72	49	15	43	37	39	<b>41</b>
Octrois d'ATU	747	15 642	24 012	23 289	28 077	26 926	26 833	23 285	21 133	21 037	<b>24 291</b>
Refus d'ATU	6	797	438	430	435	624	488	257	472	581	<b>661</b>
Nombre de médicaments en ATUN ayant obtenu une AMM	0	8	25	6	19	27	15	14	21	10	<b>13</b>

## Le développement d'un partenariat avec les associations de malades et de consommateurs

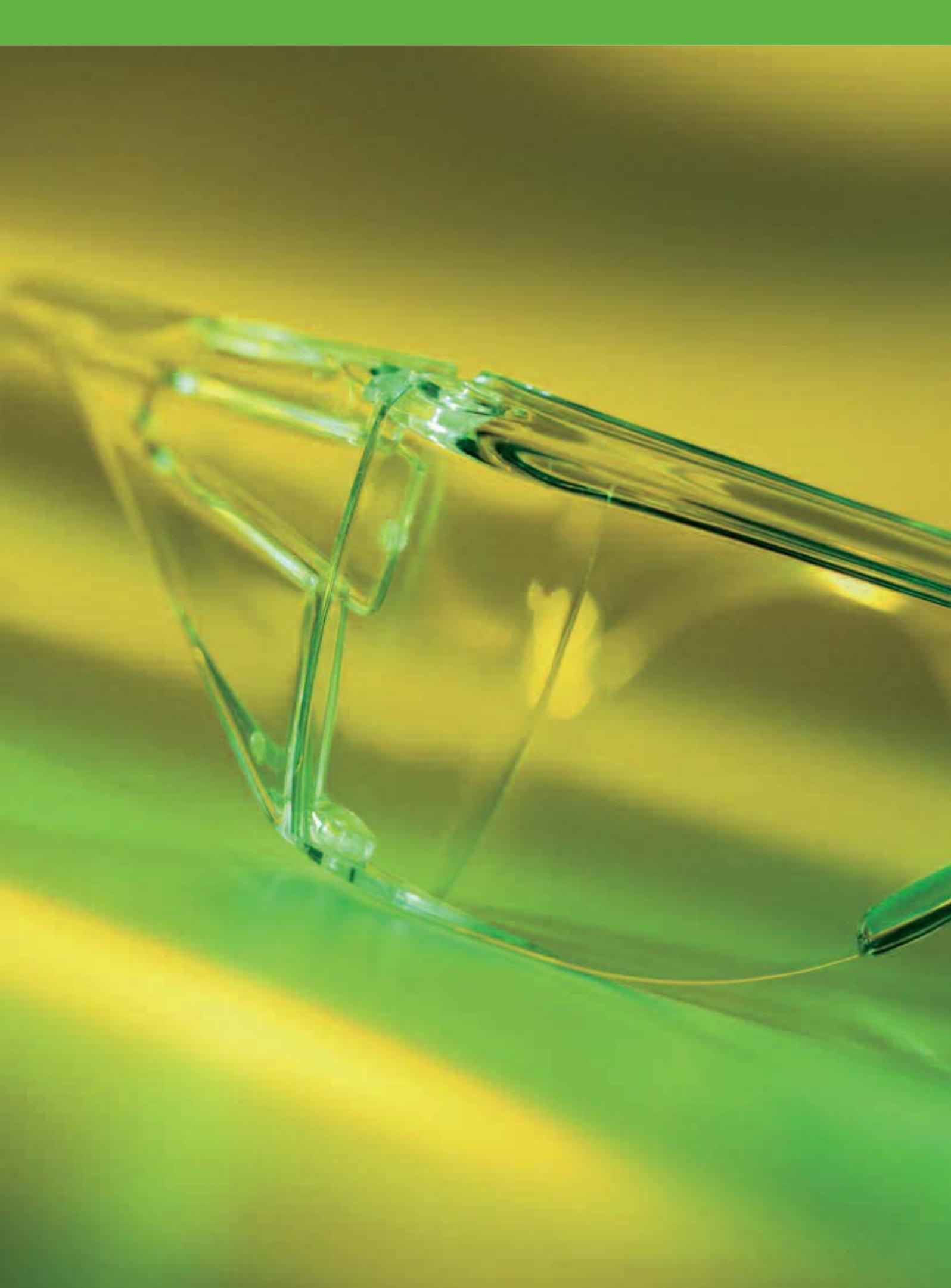
Depuis plusieurs mois, une réflexion est lancée au niveau européen sur la place que peuvent occuper les associations de patients et de consommateurs au sein des instances de santé. A l'heure où le patient devient acteur de sa santé et exprime des attentes fortes en matière d'information et de participation aux processus d'évaluation, il devenait primordial de mettre en place au sein de l'Afssaps des espaces d'échanges et de concertation au-delà des échanges qui s'étaient établis avec quelques associations pour des pathologies déterminées. Associations de patients et de consommateurs constituent des interlocuteurs naturels et incontournables de l'Afssaps.

Pour répondre à leurs attentes, l'Agence a organisé une première réunion d'information et de débat en décembre 2004. L'objectif était alors de cerner les attentes de chacun et d'identifier leurs apports pour mettre en place un dispositif de concertation et de mutualisation des connaissances.

A la suite de cette réunion, quatre thèmes de travail ont été identifiés pour lancer dès 2005 une réflexion :

- transparence et diffusion de l'information,
- vigilances des produits de santé,
- information des patients sur l'accès précoce à certains médicaments,
- procédures d'échange entre l'Afssaps et les associations de patients.

Sur cette base quatre groupes de travail ont été constitués. Ils sont composés de membres de l'Afssaps et de représentants d'associations de patients/consommateurs, retenus pour leur expertise et/ou leur expérience mais aussi pour leur motivation. Pour la fin de l'année 2005, chaque groupe aura à cœur d'émettre des propositions et des recommandations qui permettront ainsi de promouvoir la concertation et la transparence au service de la santé.





# Evaluer le bénéfice et prévenir les risques

Les essais cliniques	20
Les médicaments et produits biologiques	23
Les dispositifs médicaux	36
Les produits cosmétiques	42
Nouvelle mission sur les produits de tatouage	44
La coordination des vigilances	45
Synthese de l'activite d'evaluation	47

# Les essais cliniques

## L'évaluation des essais cliniques portant sur des médicaments

L'Afssaps est responsable de l'ensemble des activités concernant les essais cliniques de médicaments. Elle peut appuyer sa prise de décision sur les avis rendus par le groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament.

Le nombre total d'essais cliniques déclarés en France s'élève à 1223, chiffre proche du niveau de 2002 après une baisse en 2003. Ils sont évalués dans le but d'assurer la sécurité des personnes se prêtant à ces recherches. Les critères de l'évaluation portent sur :

- les lettres d'intentions initiales et complémentaires (amendements) d'essais portant sur le médicament
- les effets indésirables susceptibles d'être liés à ces essais
- les faits nouveaux cliniques ou non cliniques susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche
- les protocoles d'essais, notes d'informations aux participants à ces essais et brochures destinées aux investigateurs, transmis par leurs promoteurs à la demande de l'Afssaps.

L'évaluation a permis de mettre en évidence, pour l'année 2004, un risque potentiel pour la sécurité des personnes se prêtant à des essais, dans environ 179 cas.

L'expertise de ces dossiers a abouti notamment à :

- 88 demandes d'informations complémentaires auprès des promoteurs d'essais
- 7 demandes de modification de l'information délivrée aux investigateurs (modification de la brochure pour les investigateurs ou lettres adressées aux investigateurs)
- 39 demandes de modification de la note d'information aux personnes qui se prêtent aux essais
- 44 demandes d'amendements à des protocoles d'essais
- 3 demandes de réalisation d'études complémentaires (cliniques ou non cliniques)
- 12 suspensions d'essais envisagées, dont 4 confirmées
- 9 décisions de levée de suspension, pouvant concerner des suspensions décidées en 2004 ou au cours des années précédentes. Chacune de ces demandes et décisions a pu concerner un ou plusieurs essais.

### Bilan 2004

Dossiers	Essais cliniques portant sur le médicament										
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Dossiers de sécurité virale				130	125	66	98	105	120	116	<b>186</b>
Autorisations de lieux de recherches (sans bénéfice individuel direct) <sup>(1)</sup>	143	110	150	210	229	166	237	168	158	102	<b>57</b>
Lettres d'intention d'essais cliniques (initiales)	1519	1393	1467	1460	1479	1391	1333	1169	1227	1098	<b>1223</b> <sup>(4)</sup>
Lettres d'intention d'essais cliniques (complémentaires/ amendements aux protocoles)								2034	1799	2329	<b>2287</b> <sup>(5)</sup>
Déclarations obligatoires d'effets indésirables graves au cours des essais	4867	9500	13000	23768	31907	33963	41905	44214	55169	55392	<b>70569</b>
Faits nouveaux cliniques <sup>(2)</sup>									49	41	<b>62</b>
Faits nouveaux non cliniques <sup>(2)</sup>									21	24	<b>16</b>
Autorisations de distribution P.U.I. <sup>(3)</sup>								15	14	24	<b>15</b>

<sup>(1)</sup> tous produits de santé confondus (médicaments, dispositifs, produits cosmétiques)

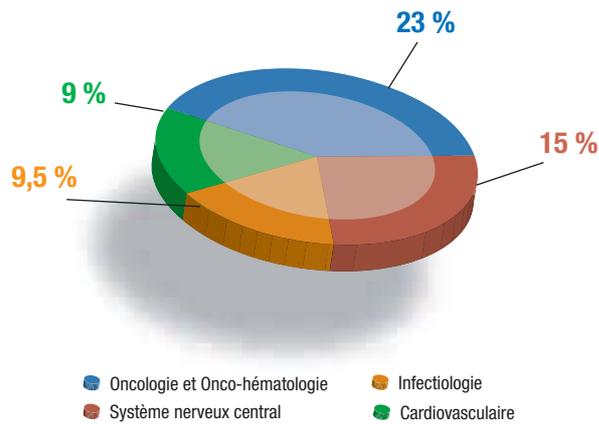
<sup>(2)</sup> toute nouvelle donnée scientifique ou technique susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, concernant le produit utilisé dans la recherche biomédicale (nouveaux résultats d'essais pré-cliniques chez l'animal ou nouvelles données pharmacologiques) ou le déroulement de la recherche. Cette nouvelle donnée doit obligatoirement être portée à la connaissance de l'Afssaps par le promoteur.

<sup>(3)</sup> Pharmacie à Usage Intérieur

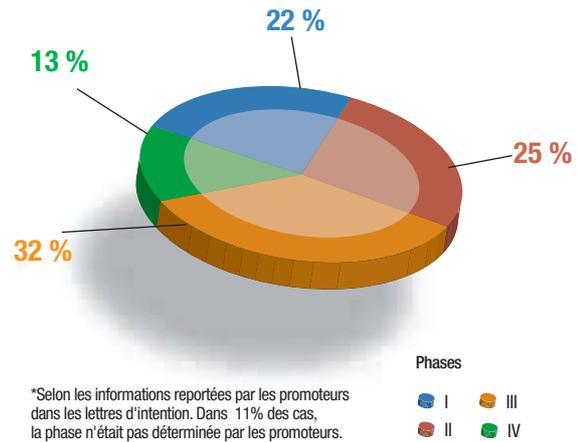
<sup>(4)</sup> dont 143 dossiers déposés dans le cadre de la phase pilote

<sup>(5)</sup> dont 36 dossiers déposés dans le cadre de la phase pilote

Répartition des essais par domaines thérapeutiques



Répartition des essais par phases\*



## Actualité 2004

### Les enjeux de la directive 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments

La directive européenne 2001/20/CE et ses 5 lignes directrices (publiées en avril 2004) sont transposées en droit français dans le cadre de la loi de santé publique du 9 août 2004. Sa mise en œuvre nécessite la mise en place à l'Afssaps en place de nouvelles structures d'évaluation avant, pendant et après les essais cliniques. La modification essentielle du dispositif actuel provient de l'instauration d'un système d'autorisation préalable des essais en remplacement du dispositif déclaratif.

Afin de préparer l'ensemble des acteurs du système, l'Afssaps a proposé aux promoteurs d'essais, depuis novembre 2003, une phase pilote de simulation de la nouvelle procédure. Cette phase pilote a été limitée dans un premier temps à l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation pour les essais cliniques de médicaments en phase 1 en France. Elle s'adresse à tous types de promoteurs d'essais. L'objectif est de vérifier si le contenu des dossiers à soumettre est adapté et applicable aux différentes situations et de mesurer la praticabilité du système d'évaluation dans des délais maximum de 30 ou 60 jours selon le type d'essai. Dans le cadre de cette phase pilote, l'Agence a élaboré une procédure de dépôt, d'évaluation et de suivi des dossiers d'essais cliniques ainsi que des recommandations portant sur le contenu des dossiers, les données relatives à la qualité chimique, biologique et pharmaceutique et les pré-requis non cliniques des médicaments expérimentaux. La nouvelle directive représente un élément majeur d'attractivité de la France en terme de recherche. En effet, le nombre d'essais de médicaments déclarés à l'Afssaps en 2003 connaissait une baisse de 10%, faisant craindre une perte de l'intérêt que représentait la France en ce domaine. Bien que cette tendance ne se soit pas confirmée en 2004, l'Afssaps a pris pleinement conscience des enjeux des conditions de la transposition de la directive en droit français et particulièrement des modalités de mise en œuvre du système d'autorisation préalable des essais cliniques. C'est pourquoi :

- elle a élargi, dès mai 2004, la phase pilote d'évaluation des essais cliniques, initialement consacrée aux essais de phase 1, à tous les essais portant sur le médicament. Ainsi entre juin et décembre 2004, 133 essais cliniques de médicaments ont été

déclarés à l'Agence dans le cadre de cette phase pilote élargie contre 562 déclarés selon la loi Huriet/Sérusclat dans le même temps, soit 23% de plus.

- elle a identifié des situations pour lesquelles un dossier allégé est accepté, tenant compte des autorisations dont disposerait le médicament expérimental, que ce soit en France ou en Europe mais également aux Etats-Unis et au Japon.
- elle s'est engagée à évaluer les demandes d'autorisation en 1 ou 2 étapes selon le calendrier suivant :
  - Première étape : à J30, l'Afssaps peut autoriser l'essai ou prendre une mesure intermédiaire par laquelle elle notifie au promoteur qu'elle a des objections majeures à la mise en place de l'essai, l'invitant à y répondre dans un délai fixe, généralement de 14 jours
  - Deuxième étape : dans le cas d'une mesure intermédiaire, l'Agence évalue la réponse du promoteur dans un délai maximal de 60 jours
  - Ces délais peuvent être raccourcis notamment pour les essais de phase 1 ou les essais comportant un dossier allégé (par exemple les essais en phase 4).
- elle met en place des indicateurs de suivi de l'activité.
- elle organise régulièrement des réunions d'information et d'échanges sur le dispositif proposé.
- elle participe activement à la rédaction des décrets d'application et des arrêtés appelés par la loi de santé publique.
- elle est un membre très actif au niveau européen dans le groupe d'experts sur les essais cliniques placé auprès de la Commission Européenne (CTEG), dans le groupe de facilitation des essais cliniques (CTFG) ou dans le groupe des inspecteurs placés auprès de l'EMA.
- elle va élargir le champ du répertoire des essais cliniques qu'elle diffuse depuis 2002 sur les maladies rares et certaines maladies graves, à l'ensemble des recherches biomédicales autorisées, sauf refus motivé du promoteur, conformément aux nouvelles dispositions introduites par la loi du 9 août 2004.

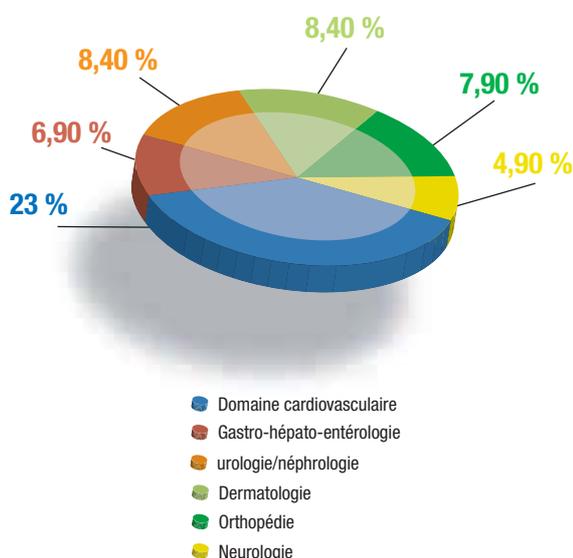
## L'évaluation des essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

L'Afssaps assure aussi la gestion et l'évaluation des essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Elle appuie sa prise de décision sur les avis d'un groupe d'experts compétent en matière de recherches biomédicales sur les dispositifs médicaux.

L'évaluation est menée avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à l'essai est garantie. Pour les dossiers de déclaration d'intention, l'analyse porte sur les données documentant la conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performances (analyse de risques, données non cliniques et cliniques) conformément à l'utilisation décrite dans l'étude. L'analyse porte également sur le contenu du protocole et de la note d'information aux personnes qui se prêtent aux essais. Pour les essais cliniques en cours, l'évaluation porte sur les effets indésirables graves déclarés et plus spécifiquement sur le risque potentiel encouru par les personnes se prêtant aux essais.

En 2004 le nombre total d'essais cliniques déclarés en France s'élevait pour les dispositifs médicaux à 204. Dans 82 % des cas, il s'agissait de recherches avec bénéfice individuel direct.

Répartition des essais cliniques par domaine



Parallèlement, 203 déclarations d'amendement ont été reçues et 202 effets indésirables graves notifiés.

A la fin de l'année 2004, l'Afssaps a mis en place une phase pilote d'évaluation des essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux. En effet, la France a harmonisé pour l'ensemble des produits de santé les dispositions relatives aux recherches biomédicales, modifiées avec la transposition de la Directive 2001/20/CE du parlement européen et du Conseil sur la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain. Dans l'attente de la parution des décrets d'application de la loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique, des mesures transitoires sont proposées, grâce à cette phase pilote, permettant aux promoteurs qui le souhaitent de mener les essais cliniques de dispositifs médicaux selon des modalités proches de celles prévues par la loi .



# Les médicaments et produits biologiques

*L'Afssaps est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques. A ce titre, elle veille à ce que chaque patient traité reçoive des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité sont démontrés et validés.*

Pour chaque nouveau médicament, l'Agence examine la revendication thérapeutique les propositions d'indications de traitement et les posologies recommandées. Elle vérifie la qualité chimique, biologique ou microbiologique du principe actif et du produit fini et évalue les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence. Elle évalue ainsi préalablement à la mise sur le marché, le profil de sécurité d'emploi du médicament.

Elle complète son expertise par une réévaluation constante, dans des conditions réelles d'utilisation, du rapport bénéfice /risque du médicament déclaré et apprécié au moment de la mise sur le marché.

Elle assure ainsi une surveillance assidue de la tolérance des médicaments dans le cadre de leur consommation à grande échelle, en examinant la survenue et la fréquence des effets indésirables prévisibles ou inattendus.

Pour apprécier l'ensemble de ces critères, il existe des procédures d'autorisation ou de déclarations auxquelles sont soumis médicaments et produits biologiques en fonction de leur nature ou de leur mode de distribution. L'Agence s'appuie sur un réseau d'experts réunis dans des commissions qui rendent des avis au Directeur général de l'Afssaps pour éclairer sa prise de décision.

## L'autorisation des produits

### Autorisation de mise sur le marché

#### Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Nouvelles demandes d'AMM déposées	926	732	760	860	1185	847	950	982	1005	897	1460	<b>1096</b>
Décisions sur AMM	764	1272	1534	1784	1507	1765	1751	1532	1494	1506	2013	<b>2293</b>
octrois	388	501	732	754	812	806	782	683	632	559	644	<b>596</b>
autres notifications <sup>(1)</sup>	376	671	708	941	585	867	690	611	627	772	1099	<b>1395</b>
refus	nc	95	9	89	110	72	279	238	235	175	270	<b>302</b>
Modifications d'AMM (dont transferts)	1828	3298	3842	3900	6691	6022	8480	8590	8749	10386	12416	<b>15810</b>
Renouvellement quinquennal	1017	1638	1420	1428	1899	1666	1364	1927	2411	3129	2121	<b>1752</b>
Notification de retraits	-	-	718	1099	697	1455	1235	357	417	421	542	<b>241</b>

#### Procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché

Le système européen d'enregistrement du médicament résulte de la directive du 14 juin 1993 et du règlement du 22 juillet 1993. Il prévoit l'utilisation de toutes les ressources scientifiques disponibles dans l'Union européenne pour une évaluation scientifique de très haut niveau afin de mettre les médicaments à disposition des patients, le plus rapidement possible, dans les meilleures conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité.

L'Europe du médicament est une réalité, depuis le 1<sup>er</sup> mai 2004, pour 10 nouveaux Etats membres, soit un total de 28 Etats membres de l'Espace Economique Européen (EEE) qui partagent des procédures d'enregistrement communes, des règles de prescription et de précautions d'emploi identiques et une reconnaissance des inspections entre Etats membres.

### Procédure centralisée

Procédure centralisée	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Total
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis	32	29	70	67	64	62	67	31	55	50	<b>527</b>
France rapporteur ou co-rapporteur	10 (31%)	6 (20%)	13 (18%)	14 (21%)	11 (17%)	7 (11%)	8 (12%)	12 (39%)	11 (20%)	10 (20%)	<b>102</b>
France destinataire (non rapporteur ni co-rapporteur)	22	23	57	53	53	55	59	19	44	40	<b>425</b>
Nombre d'arbitrages (France rapporteur/co-rapporteur)	7 (5)	3 (1)	7 (5)	6 (3)	7 (3)	9 (4)	14 (9)	24 (4)	11 (2)	10 (1)	<b>98 (37)</b>

Procédure de suivi	1995 - 2003		2004	
	liste A	liste B	liste A	liste B
Modifications de type II - Opinions positives	583	697	<b>175</b>	<b>189</b>
Modifications de type II - Opinions négatives	1	6	<b>0</b>	<b>0</b>
Extensions de gamme	49	56	<b>4</b>	<b>7</b>

### Procédure de reconnaissance mutuelle

Procédure de reconnaissance mutuelle	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Total
Nombre total de procédures gérées par la France	5	45	83	91	102	144	142	115	95	96	<b>918</b>
France Etat de référence	3	8	9	17	22	26	30	23	22	18	<b>178</b>
France Etat concerné	2	37	74	74	80	118	112	92	73	78	<b>740</b>
dont nombre de retraits	0	16	33	22	22	57	40	36	14	27	<b>267</b>

Procédures de reconnaissance mutuelle finalisées	France Etat de référence			France Etat concerné		
	1998-2002	2003	2004	1998-2002	2003	2004
Modifications Type IA	/	18	<b>150</b>	/	76	<b>372</b>
Modifications Type IB	/	29	<b>66</b>	/	45	<b>219</b>
Modifications Type I	393	169	/	1640	545	/
Modifications Type II	294	103	<b>79</b>	744	247	<b>298</b>
Renouvellements Quinquennaux	36	17	<b>19</b>	171	44	<b>62</b>

Nombre total de PRM finalisées en Europe en 2004 : 760 soit un pourcentage d'implication de la France de 13 %.  
Pourcentage de procédures ayant abouti à un retrait : 34,6 %.

### Préparations hospitalières

Les pharmaciens ont désormais l'obligation de déclarer à l'Afssaps leurs préparations hospitalières. Cette obligation concerne les pharmacies à usage intérieur et les établissements pharmaceutiques implantés dans les établissements de santé. Elle a pour objectif de sécuriser le processus de fabrication des préparations hospitalières. L'arrêté du 29 décembre 2003 fixe le contenu du dossier de déclaration.

Pour faciliter la procédure de déclaration, l'Afssaps a développé sur son site Internet un outil de télé-déclaration permettant aux pharmaciens hospitaliers de saisir des informations directement dans une base de données spécifiquement dédiée et de disposer d'une génération automatique du bilan bi-annuel.

Des informations utiles sont également disponibles telles que les textes réglementaires, des données pratiques ainsi que des suggestions d'alternatives aux préparations hospitalières.

La télé-déclaration a débuté le 2 novembre 2004. Au 31 décembre 2004, 1709 préparations hospitalières ont été déclarées, dont environ 40 % concernent la pédiatrie.

Sur la base des données fournies par la déclaration des préparations hospitalières, l'Afssaps s'attache prioritairement à identifier les préparations :

- pouvant être remplacées par des spécialités pharmaceutiques disponibles en France (bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU) ; des exemples sont déjà consultables sur le site Internet de l'Afssaps
- pouvant être indispensables, et rechercher alors les moyens de les orienter vers le processus d'AMM.

## Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes

L'Afssaps est chargée du contrôle de l'emploi licite des stupéfiants et substances psychotropes, de leur production à leur consommation. Elle constitue l'autorité compétente au regard de la convention universelle de l'ONU sur les stupéfiants de 1961, amendée en 1972, et de la convention sur les psychotropes de 1971. Elle assure, en liaison avec la Direction générale de la santé, une fonction de proposition et d'application de la réglementation. Ses missions se concrétisent par l'agrément d'activités industrielles ou de recherche et la délivrance de permis d'importation ou d'exportation de substances contrôlées.

Le système NDS (National Database System), application informatique élaborée par le PNUCID (Programme des Nations Unies pour le Contrôle International des Drogues) a été mise en place à l'Afssaps en mars 2004 pour l'enregistrement des données issues du commerce national et international des stupéfiants et psychotropes.

## Autorisations d'importation et déclarations d'exportation

En 2004, 34 421 dossiers ont été traités dont 17559 pour l'importation et 16862 pour l'exportation, soit une progression en harmonie avec les années précédentes. A noter que ces statistiques ne prennent pas en compte :

- les demandes d'informations émanant de nos homologues au sujet des médicaments exportés parallèlement en provenance de France : 413 demandes traitées en 2004 (396 en 2003).
- les demandes d'importation émanant des particuliers ainsi que les demandes d'informations des services des douanes.

En 2004, 651 demandes de particuliers ou des services des douanes ont été examinées et ont donné lieu à 282 autorisations d'importation et à 33 refus d'autorisation d'importation notamment pour des médicaments ne présentant pas de garanties de qualité ou contenant des principes actifs dont le rapport bénéfice/risque n'a jamais été établi par l'Afssaps dans l'indication revendiquée.

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

Commerce intérieur : total	2026	Export/Import : total	10289
Fabricants	54	Permis d'importation de stupéfiants	819
Façonniers	74	Permis d'exportation de stupéfiants	1449
Dépositaires	40	Permis d'importation de psychotropes	2070
Transitaires : Stup/psychot.	31/41	Permis d'exportation de psychotropes	5951
Scientifiques : Stup/psychot.	1234/341		
Grossistes	198		
Psychotropes	13		

### Autorisations d'importation et déclarations d'exportation

IMPORTATION	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Autorisation d'importation	10032	11151	12230	14821	13713	16676	<b>17554</b>
Autorisation d'importation de produits sanguins labiles		22	36	29	26	14	<b>3</b>
Autorisations de collecte de produits sanguins labiles		2	2	2	2	2	<b>2</b>
<b>Total importation</b>	<b>10032</b>	<b>11175</b>	<b>12268</b>	<b>14852</b>	<b>13741</b>	<b>16692</b>	<b>17559</b>
EXPORTATION							
Déclaration d'exportation	1597	1787	968	673	718	552	<b>1109</b>
Certificats et attestations délivrés à la demande des différents opérateurs ou Etats importateurs							
• certificat de libre vente	13509	13855	12767	13265	10925	12245	<b>10610</b>
• attestation d'exportation	556	370	162	153	97	148	<b>169</b>
• autres certificats	962	135	184	213	2611	117	<b>545</b>
• certificat de médicament	497	2068	2184	2664	4275	4163	<b>4429</b>
<b>Total exportation</b>	<b>17121</b>	<b>18215</b>	<b>16265</b>	<b>16968</b>	<b>18626</b>	<b>17225</b>	<b>16862</b>
<b>TOTAL IMPORTATION + EXPORTATION</b>	<b>27153</b>	<b>29390</b>	<b>28533</b>	<b>31820</b>	<b>32367</b>	<b>33917</b>	<b>34421</b>

## Actualité 2004

### **Les importations parallèles désormais sous le régime du code de la santé publique**

En 2004, le décret 2004-83 du 23 janvier, relatif aux médicaments à usage humain a introduit, dans le code de la santé publique, les articles R. 5121-115 à R. 5121-136 afin d'encadrer les opérations d'importation parallèle et de définir les obligations qui incombent au titulaire de l'autorisation d'importation parallèle. En outre, ce décret a modifié l'article R. 5121-114 du CSP, impliquant que dorénavant pour les médicaments pourvus de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 ou de l'enregistrement mentionné à l'article L. 5121-13 du code précité, les agents des douanes contrôlent le numéro d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement correspondant qui figure sur le conditionnement.

### **Gestion du conditionnement des médicaments**

Lorsqu'elles sont informées par le biais du réseau de la pharmacovigilance ou directement par les professionnels de santé d'un risque de santé publique lié à une trop grande similarité entre les éléments de conditionnement primaire ou extérieur de deux médicaments, les équipes de l'Afssaps sont amenées, après vérification et concertation auprès des firmes titulaires des AMM, à demander la modification des éléments de conditionnement pour éviter tout risque d'erreur lors de la délivrance ou de l'administration.

En 2004, l'attention de l'Agence s'est particulièrement portée sur la lisibilité des étiquetages des ampoules de médicaments injectables car celle-ci conditionne la bonne identification au moment de l'administration du médicament par le personnel soignant. Pour prévenir le risque d'incident et d'accident, l'Agence a engagé un chantier d'harmonisation et d'amélioration de la lisibilité des étiquetages.

Sur la base des observations formulées par les professionnels de santé, dans le cadre d'une enquête auprès des infirmières et infirmiers, et par les industriels du médicament, des recommandations ont été élaborées en concertation avec la Commission d'AMM. Elles orientent les industriels pour faire figurer les mentions de manière lisible et adaptée sur l'ampoule : disposition, modalités d'apposition (typographie...). Ces recommandations sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps.

### **Conditions de prescription et de délivrance des médicaments**

L'Afssaps encadre l'attribution des spécificités nationales mentionnées sur le conditionnement extérieur des médicaments dans un encadré appelée « blue box ». Cet encadré définit le statut légal de prescription et de

délivrance des médicaments autorisés selon la procédure européenne centralisée. Dans ce contexte, elle coordonne un groupe de travail chargé d'émettre des propositions à la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, l'Agence mène des actions sur les conditions de prescription et de délivrance des médicaments réservés à l'usage hospitalier. En 2004, le statut de ces médicaments a été modifié avec la parution du décret sur la rétrocession hospitalière.

## Fait marquant

### **Rétrocession hospitalière**

Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé (dit décret « rétrocession ») a modifié les catégories et les critères de classement des médicaments à prescription restreinte et a organisé la vente au public de médicaments par les établissements de santé. L'objectif principal de cette réforme est de faciliter l'accès des patients ambulatoires aux médicaments en permettant, dès lors que les caractéristiques des médicaments n'exigent pas un circuit hospitalier strict, leur dispensation en ville.

L'application de ces nouvelles dispositions a impliqué la réévaluation par l'Afssaps des conditions de prescription et de délivrance de tous les médicaments de la « réserve hospitalière » (environ un millier d'AMM). Ce réexamen a notamment abouti fin 2004 à la sortie de la réserve hospitalière d'environ 60 % des médicaments concernés (principalement anti-infectieux, anticancéreux, antiasthmatiques, antalgiques) et à la mise en place d'un dispositif d'encadrement spécifique de l'utilisation des anticancéreux injectables à domicile.

Lorsque les démarches nécessaires à l'inscription au remboursement en ville seront accomplies, la dispensation au public des médicaments non réservés à l'usage hospitalier sera effectuée par les pharmacies de ville, sauf s'ils sont autorisés à être rétrocédés par le biais de leur inscription sur la liste prévue à l'article L. 5126-4.

Les médicaments maintenus en réserve hospitalière ne pourront plus être rétrocédés ; en effet, le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier implique désormais que leur prescription, leur dispensation et leur administration soient exclusivement effectuées au cours d'une hospitalisation.

### **L'évaluation des produits biologiques**

Les produits biologiques sont tous d'origine biologique (humaine ou animale) ou relèvent d'une production faisant appel à un système biologique (culture cellulaire, cellules recombinantes). On distingue les médicaments (vaccins, allergènes, médicaments dérivés du sang, protéines recombinantes, ...) et les autres produits à effet thérapeutique (produits sanguins labiles, organes, tissus et liquides biologiques d'origine humaine ou animale).

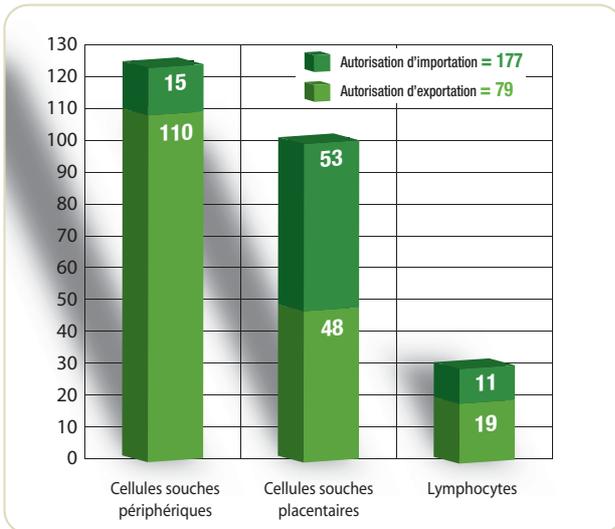
Les produits biologiques constituent en majorité des produits innovants. Le cadre réglementaire de leur évaluation est récent.

L'évaluation des produits biologiques à effet thérapeutique couvre aussi bien les demandes d'autorisation des protocoles d'essais cliniques que les demandes d'autorisation des procédés et des produits utilisés en pratique médicale. Pour les essais cliniques, il s'agit d'évaluer les données relatives à la qualité du produit, aux données non cliniques et aux données

cliniques antérieures, ainsi qu'au protocole de l'essai. Pour les demandes d'autorisation des procédés et des produits utilisés en pratique médicale, il s'agit d'évaluer les informations relatives à la qualité, ainsi que les données pré-cliniques et cliniques.

### Importation et exportation des cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les autorisations d'importation et d'exportation de CSH d'origine périphérique ou placentaire et de lymphocytes ont progressé en 2004 (39 autorisations d'importation et 30 autorisations d'exportation de plus qu'en 2003).



### Tissus

L'évaluation des tissus humains, entamée en 2003, s'est poursuivie en 2004, sur la base d'une évaluation transversale, tissu par tissu. Cette stratégie permet d'assurer une évaluation homogène des dossiers versés par les différentes banques de tissus. Elle permet également de constituer les référentiels et les critères d'évaluation.

### Produits sanguins labiles

L'évaluation des produits sanguins labiles (PSL) porte sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité, préalablement à leur utilisation thérapeutique. Elle conduit à l'inscription sur une liste de tout nouveau PSL.

### Produits de thérapies génique et cellulaire

	Thérapie cellulaire (essais cliniques)		Thérapie génique (essais cliniques)	
	Nouvelles demandes	Amendements	Nouvelles demandes	Amendements
Autorisés	8	70	3	7
En cours d'évaluation	1	7	0	0
Refus	0	0	0	0
Sursis à statuer	12	8	2	0
Non recevable	1	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>85</b>	<b>5</b>	<b>7</b>

### Tissus

	Instruction en cours	Mis en œuvre dans	Avis avant autorisation
Cornées	59 procédés	22 banques	14* avis favorables 8 sursis à statuer
Membranes amniotiques	10 procédés	10 banques	5 avis favorables 5 en cours d'instruction
Os	3	3 banques	3 * sursis à statuer

\* les avis sont rendu par banques pour plusieurs procédés

### Produits sanguins labiles

	Nouvelles demandes		Modifications	
	Dossiers initiaux	Compléments	Dossiers initiaux	Compléments
Avis favorables	7	2	3	1
Sursis à statuer	0	1	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

## La surveillance des médicaments et des produits biologiques

### Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la surveillance de la tolérance et de la sécurité d'emploi des médicaments lorsqu'ils sont consommés largement dans le cadre de leur commercialisation. Elle s'exprime par :

- le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- l'évaluation des informations et le cas échéant la mise en place d'enquêtes pour approfondir l'analyse des risques
- l'appréciation du profil de tolérance du médicament en fonction des données recueillies
- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les médecins prescripteurs, les pharmaciens et le public.

### Point sur les notifications

En 2004, plus de 20 000 effets indésirables ont été recueillis par les CRPV dont la moitié concernait des effets indésirables graves.

Les laboratoires pharmaceutiques ont envoyé 111 000 fiches de déclaration d'effets indésirables graves (fiches initiales et de suivi) : 16 790 fiches concernaient des effets indésirables graves notifiés en France correspondant à 10867 observations en tenant compte des doublons et des mises à jour (fiches de suivi).

Les autres déclarations provenaient des autres Etats membres et des pays tiers.

Les médicaments dérivés du sang (MDS) (albumine, immunoglobulines, facteurs de coagulation, antiprotéases et colles de fibrine) font l'objet d'une surveillance particulière reposant sur le système de traçabilité. En cas de séroconversion (9 cas d'Hépatite B et 3 cas d'Hépatite C pour l'année 2004), une enquête de pharmacovigilance est réalisée afin qu'une décision de rappel de lot ou de mise en quarantaine puisse être prise. Des cas de nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été découverts chez deux donneurs de sang, dons utilisés dans la fabrication des MDS. Des mesures de retrait

de lot ont été prises. Une enquête nationale et européenne est actuellement réalisée sur les inhibiteurs anti-facteur VIII chez les patients recevant des facteurs anti-hémophiliques A.

Par ailleurs, la pharmacovigilance s'implique également dans la gestion de la iatrogénie médicamenteuse avec des campagnes de sensibilisation auprès des professionnels de santé. La pharmacovigilance s'inscrit tout naturellement dans un processus large d'évaluation du risque médicamenteux dans la pratique médicale quotidienne.

### Ancrage européen

Depuis janvier 1995, date de création de l'Agence européenne des médicaments (EMA), la pharmacovigilance française participe activement au système communautaire de pharmacovigilance qui s'appuie sur une collaboration étroite entre les Etats membres dans l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments. En 2004, 25 % des observations transmises à l'EMA provenaient de la France.

### Fait marquant

#### Nouvelle organisation de la pharmacovigilance

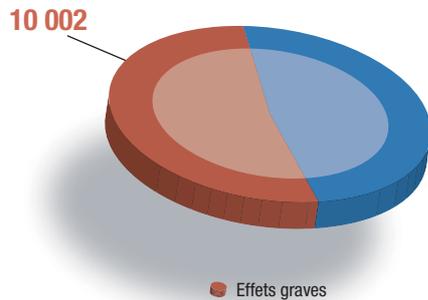
Un nouveau décret de pharmacovigilance daté du 29 janvier 2004, transposant une directive communautaire, est venu apporter plusieurs modifications sur le fonctionnement et l'organisation de la pharmacovigilance. Ces modifications concernent principalement les définitions, les modalités de déclaration par les laboratoires pharmaceutiques, la mise en place d'échanges électroniques des données, le renforcement des mesures de police sanitaire ainsi qu'un élargissement de la composition de la Commission nationale de pharmacovigilance.

Cette dernière présente la particularité d'intégrer quatre nouveaux membres dont 2 représentants des associations :

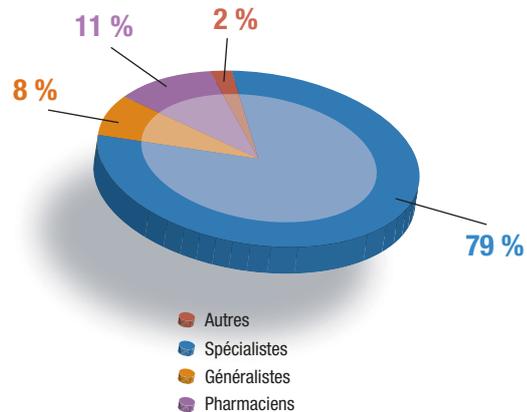
- le président de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (ou son représentant)
- le président de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (ou son représentant)
- une personne représentant les associations de personnes malades et d'usagers du système de santé
- une personne représentant les associations de consommateurs proposée par la Ministre chargé de la consommation.

La commission comprend dorénavant 39 membres dont 6 de droit.

**Observations d'effets indésirables graves rapportés en France par les CRPV**  
Total : 20 116



**Origine des notifications recueillies par les CRPV**



ACTIVITE NATIONALE	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Suspension – Arrêt de commercialisation	3	10	9	19	2	3	2
Dossiers présentés en Comité technique	84	61	59	62	47	45	43
Dossiers présentés en Commission nationale	37	30	21	29	18	19	18
Demandes nationales d'AMM		4	12	21	13	6	18
Demandes d'extension d'indication		9	11	21	27	20	15
Demandes de modifications de l'information médicale (DMI)	86	77	96	74	66	100	100
Lettres aux professionnels de santé	19	13	29	29	23	22	19
<b>Effets CRPV (observations)</b>							
Nombre total	16305	16548	17063	18692	18907	18509	20116
dont effets graves	7590	7835	7853	8721	8666	8883	10002
<b>Effets graves industriels (fiches de déclaration)</b>							
France	10889	13699	13845	14716	15128	14894	16790*
Europe	2532	3494	1894	2009	2846	4072	5133
Hors Europe	22542	32435	37498	48012	67528	72511	89227
Nombre de Rapports périodiques de pharmacovigilance	1382	1307	2180	2475	2852	2723	2940
Observations Médicaments Dérivés du Sang (MDS)	424	360	297	392	380	388	488

\* Correspondant à 10867 observations (en tenant compte des doublons et des mises à jour)

ACTIVITE EUROPEENNE	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
<b>Transmission effets graves/procédures centralisées</b>							
France vers EMEA	1600	2751	3878	4114	3010	3353	4190
EMEA vers France	5000	8000	8886	9650	13270	13377	16525
Saisine communautaire	13	20	7	9	13	16	10
Dossiers d'AMM	38	21	62	59	43	50	68
Mesures de suivi/Obligations spécifiques	5	28	48	73	99	116	109
Rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR)	135	206	260	251	296	322	299
Modifications du RCP (Variation type II)	48	83	124	128	135	172	173
Renouvellements quinquennaux	16	23	29	55	57	86	96
Alertes rapides		7	8	10	11	9	24
Infifax		41	100	83	103	71	62

## Illustration

Sur la base des effets indésirables notifiés et de l'évaluation du bénéfice/risque qui en résulte, différentes actions peuvent être prises à l'égard des médicaments. A titre d'exemple, depuis le début de l'année, l'Afssaps a communiqué notamment, sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent, sur l'utilisation non recommandée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur chez l'enfant atteint de varicelle, sur de nouvelles précautions d'emploi concernant la prescription de la rosuvastatine (Crestor), sur les risques et précautions d'emploi de la fluorescéine injectable, sur le risque de mésusage du gel urétral de xylocaïne, sur les nouvelles conditions de prescription du pergolide, sur le risque cardiovasculaire des coxibs. 19 lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé.



## Actualité 2004

### Révision du profil de sécurité d'emploi des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 ou coxibs

Le retrait du marché du rofécoxib (Vioxx®) par le laboratoire MERCK, titulaire de l'AMM, a incontestablement marqué l'actualité de l'année 2004 dans le domaine du médicament, et suscité des interrogations dépassant le cadre de l'analyse du rapport bénéfice/risque de ce produit. Mis sur le marché à la fin des années 90, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 2, appelés communément coxibs, appartiennent à la classe des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et sont utilisés pour le soulagement des douleurs d'origine rhumatismale (arthrose et polyarthrite rhumatoïde). Après seulement quelques mois de commercialisation en France, les coxibs ont atteint des niveaux de prescription élevés, sur la revendication d'une meilleure tolérance gastro-intestinale par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) conventionnels. Mais, dans le même temps, des données issues du système national de pharmacovigilance et des données complémentaires d'essais cliniques de plus large envergure ont montré que la réduction du risque digestif était moins importante que celle escomptée initialement. De plus, des signaux d'alerte sur les risques cardiovasculaires étaient détectés par le système national de pharmacovigilance. C'est dans ce cadre que l'Afssaps a demandé, en juin 2002, qu'il soit procédé au niveau européen au réexamen de l'ensemble des coxibs (procédure d'arbitrage). La réévaluation conduite par le comité européen d'évaluation des médicaments, a confirmé le rapport bénéfice/risque favorable de cette classe, mais a reconnu qu'il fallait alerter sur les effets indésirables gastro-intestinaux et cardio-vasculaires et renforcer les mises en garde et les précautions d'emploi notamment chez les patients ayant des antécédents coronariens. A l'issue de cette procédure, l'Afssaps a diffusé, en juillet 2004, une mise au point sur le profil de sécurité d'emploi des coxibs. Ainsi, les professionnels de santé français ont été parmi les premiers à être informés des nouvelles données concernant les risques digestifs, cardiovasculaires et cutanés liés à l'usage des coxibs. De la même manière, des informations destinées au grand public ont été mises en ligne sur le site Internet de l'Afssaps pour l'éclairer sur les nouvelles mises en garde et précautions d'emploi, qui doivent être respectées lors de la consommation de coxibs (information en ligne sur [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

En septembre 2004, le laboratoire MSD a pris la décision d'arrêter la commercialisation de la spécialité Vioxx® à la suite de l'analyse des résultats intermédiaires d'un essai clinique (réalisé dans une indication en développement) qui mettait pour la première fois en évidence une augmentation du risque cardiovasculaire au-delà de 18 mois de traitement continu, à la dose maximale autorisée en France.



Cette durée de traitement est peu fréquente en France dans les indications autorisées. Cette étude clinique, en comparant contre un placebo le traitement par Vioxx, a été la première étude à pouvoir mettre en évidence de façon objective et quantifiable ce surrisque cardio-vasculaire pour un traitement au long cours (au delà de 18 mois) par un coxib.

Compte tenu d'autres résultats publiés dans le même temps pour d'autres coxibs et d'autres AINS, et afin de cerner avec précision l'augmentation du risque cardiovasculaire pour les autres produits de la classe, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions de l'AMM, l'Agence Européenne a engagé, en octobre 2004, une nouvelle réévaluation du risque cardiovasculaire de l'ensemble des coxibs disponibles en Europe (célécoxib, parécocixib, valdécoxib, etoricoxib). En février 2005, il a été proposé de renforcer les précautions d'emploi des coxibs, notamment de les contre-indiquer chez les patients présentant une maladie cardiaque (telle qu'une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébro-vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire). L'analyse complète des données déterminera, le cas échéant, la nature d'autres mesures qu'il conviendra de mettre en place pour l'ensemble des coxibs.

#### Prise en charge de la fièvre chez l'enfant

En juillet 2004, l'Afssaps a été amenée à contre-indiquer la prescription d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) chez l'enfant atteint de varicelle, à la suite d'une enquête de pharmacovigilance ayant identifié des cas de complications infectieuses exceptionnelles mais d'une extrême gravité, chez les enfants. Cette mesure ayant entraîné une suspicion sur cette classe thérapeutique, il s'avérait utile de disposer de recommandations actualisées sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant pour l'ensemble des classes thérapeutiques concernées. Les données scientifiques ont considérablement évolué au cours des dernières années et les bénéfices attendus du traitement sont désormais davantage centrés sur l'amélioration du confort de l'enfant que sur un abaissement systématique de la température.

L'Afssaps, s'appuyant sur les travaux d'un groupe d'experts et en liaison étroite avec la Société Française de Pédiatrie, a élaboré fin 2004, une mise au point dont se dégagent des attitudes pratiques simples :

- recourir à des mesures physiques simples : éviter de couvrir l'enfant, aérer la pièce et le faire boire le plus souvent possible
- choisir un médicament tenant compte de ses contre-indications et précautions d'emploi
- utiliser en première intention un seul médicament sans alternance ou association avec un autre
- respecter la dose quotidienne...

Un jeu de questions / réponses a été également mis en ligne sur le site Internet pour éclairer le grand public.

#### Bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)

Si l'intérêt du recours aux opioïdes forts (opiacés) est aujourd'hui reconnu dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse, le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription dans le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui serait, dans cette indication, peu ou pas efficace ou pourrait provoquer des effets indésirables délétères, voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique. En juillet 2004, l'Afssaps a adressé aux professionnels de santé une mise au point, dont le but était de rappeler les principaux éléments permettant d'initier, suivre et arrêter un traitement par opioïdes forts chez des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses.

#### Antidépresseurs chez l'enfant

En juin 2003, une alerte a été lancée par l'Agence sanitaire anglaise (MHRA) sur le Deroxat (paroxétine), antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Cette alerte a été motivée par une possible augmentation du risque de comportement suicidaire observé chez l'enfant dans 3 études effectuées dans la dépression et déposées au MHRA par le laboratoire. Ces études ont été examinées par l'Afssaps en juin 2003 avec pour conséquence une modification du RCP (mise en garde encadrée sur l'absence de démonstration d'efficacité dans la dépression et l'augmentation du risque de comportement suicidaire observé dans ces études). L'Afssaps a alors demandé aux firmes commercialisant en France les anti-dépresseurs de cette classe ou proches de cette classe de déposer toutes les études réalisées chez l'enfant ainsi que toute donnée de pharmacovigilance disponible dans cette population. Au cours de l'année 2004, l'Afssaps a examiné les dossiers de ces produits. Il s'agissait de sertraline, mirtazapine, venlafaxine, citalopram, en procédure nationale, et de fluvoxamine, fluoxétine, milnacipran et escitalopram en procédure européenne. Globalement, à l'issue de cette évaluation, une augmentation du risque de comportement suicidaire est observée pour un certain nombre de produits pour lesquels des études étaient disponibles.

De ce fait, il a été décidé d'extrapoler cette observation aux produits pour lesquels aucune étude n'était disponible ou pour lesquels le risque n'était pas certain dans les études fournies mais ne pouvait être exclu. Aucun de ces produits n'a obtenu d'indication dans l'épisode dépressif majeur chez l'enfant. Un communiqué de presse sur l'utilisation des anti-dépresseurs chez l'enfant et l'adolescent a été mis en ligne sur le site de l'Agence en décembre 2004. Fin 2004, une procédure d'arbitrage a été initiée au niveau européen pour réévaluer la sécurité des antidépresseurs chez l'enfant (hors la classe thérapeutique des tricycliques). Parallèlement, un groupe de travail a été mis en place par l'Afssaps pour explorer la faisabilité et les modalités éventuelles d'un encadrement renforcé des prescriptions des antidépresseurs.

### Evaluation des règles de prescription et de délivrance du Subutex® (buprénorphine)

L'attention s'est particulièrement portée sur l'évaluation du respect des règles de prescription et de délivrance du SUBUTEX® (buprénorphine), au regard des dispositions légales (prescription sur une ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription de 28 jours avec fractionnement de délivrance de 7 jours). Cette enquête s'inscrit dans le cadre de la surveillance de l'abus et du détournement des traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés que l'Afssaps et le réseau des CEIP effectuent régulièrement, dès leur mise sur le marché. Ces traitements ont permis de diminuer le nombre de décès par surdose d'héroïne et d'améliorer la qualité de vie et l'accès aux soins des toxicomanes. Néanmoins, les données des services répressifs, les outils d'évaluation des CEIP tels que OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), les outils de l'OFDT tels que TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) ainsi que des études réalisées en collaboration avec l'Assurance Maladie montrent que le SUBUTEX®, et dans une moindre mesure la méthadone, font l'objet d'un usage détourné ou abusif. Cet usage abusif est alimenté essentiellement par la polyprescription du Subutex® (prescription par plusieurs médecins sur une même période) et par le vol ou la falsification d'ordonnances, confirmé par les données d'un autre outil des CEIP, l'OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible). Il ne concernerait cependant qu'une minorité de patients (3 à 5 %). D'autre part, certains toxicomanes utilisent les traitements de substitution dans un but de « défonce ». Selon les données OPPIDUM, la prévalence de ces pratiques est de l'ordre de 30 à 40 % pour les patients hors protocole de substitution (c'est-à-dire hors prise en charge globale par traitement de substitution telle que définie par l'AMM et les textes réglementaires). Pour affiner ces données, le réseau des CEIP a mené une enquête auprès de pharmaciens d'officine. Au total, 945 ordonnances, valides ou falsifiées, sur lesquelles figurait une prescription de Subutex®, ont été recueillies auprès de 232 pharmacies faisant parties des réseaux d'officines de cinq grandes villes françaises. Il ressort que la posologie quotidienne moyenne prescrite est de 8 mg par patient et que la grande majorité des ordonnances est de type sécurisée (88,3 %). La prescription est en général de 28 jours (73,4 %) mais peut être également de 14 jours (18,6 %), de 7 jours (7 %) ou de 21 jours (1 %). Dans 65,9 % des cas, la délivrance est fractionnée. Face à cette situation préoccupante, l'Anaes a élaboré, en collaboration avec l'Afssaps, des recommandations de bonnes pratiques cliniques sur les traitements de substitution et a organisé avec la Fédération française d'addictologie et le soutien du Ministère chargé de la santé, une conférence de consensus sur ce thème en juin 2004. L'impact de ces mesures fera l'objet d'une évaluation régulière à partir des différents outils pérennes des CEIP, de l'OFDT et de la CNAMTS.

## Pharmacodépendance

La pharmacodépendance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substances ou plantes psychoactives ou de médicaments pouvant induire une dépendance. Elle est un instrument d'information rapide des professionnels de santé grâce aux systèmes de recueil adaptés pour évaluer le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique. Elle se traduit par :

- la diffusion d'alertes
- le classement des produits sur la liste des stupéfiants
- l'encadrement des conditions de prescription et de délivrance des médicaments de cette classe.

En 2004, l'Afssaps a mené, en liaison avec le ministère chargé de la santé et avec l'appui du réseau des CEIP et de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes, 22 enquêtes de pharmacodépendance portant à la fois sur des spécialités pharmaceutiques composées de substances psychoactives mais aussi sur des produits divers consommés à des fins récréatives tels que plantes ou drogues de synthèse.

## Hémovigilance

L'hémovigilance est la surveillance organisée de l'utilisation thérapeutique du sang et de ses composants, depuis la collecte jusqu'à l'utilisation en transfusion. Elle s'opère du donneur au receveur et s'organise de la manière suivante :

- recueil basé sur la notification spontanée du professionnel de santé aux 2000 correspondants d'hémovigilance et aux 26 coordonnateurs régionaux
- évaluation des informations et le cas échéant mise en place d'enquêtes pour approfondir l'analyse des risques
- prise de mesures correctives et action de communication et de formation des acteurs de la transfusion sanguine.

Aujourd'hui, l'hémovigilance repose sur plus de 1700 établissements de santé transfuseurs, soit environ 2000 correspondants d'hémovigilance, 18 établissements de transfusion auxquels s'ajoute le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA). Les quelque 300 000 professionnels de santé ont obligation de déclarer les effets indésirables au correspondant d'hémovigilance de l'établissement dans lequel a été administré le produit sanguin labile. Au niveau régional, le réseau s'appuie sur 27 coordonnateurs régionaux d'hémovigilance placés auprès des DRASS. Au plan national, le système est coordonné par l'Afssaps.

### Le recueil des incidents transfusionnels

En date du 1<sup>er</sup> février 2005, 7.303 incidents transfusionnels ont été déclarés au titre des incidents survenus en 2004. Parmi ces incidents, 75,8 % sont d'imputabilité possible, vraisemblable ou certaine. Par ailleurs, 22,8 % sont de gravité 2 à 4, avec possibilité de morbidité à long terme, de menace vitale immédiate ou de décès. Compte tenu du délai de déclaration inhérent à certains types d'incidents retardés et de la consolidation des données en cours d'année, ces valeurs ne sont pas complètement définitives, mais elles montrent déjà que le niveau des déclarations en 2004 sera du même ordre que celui de 2003.

Le nombre de fiches d'incident transfusionnel "Alerte" (FIT-papier) continue de baisser. Cela résulte essentiellement de l'évolution des modalités de déclaration, notamment de la déclaration des incidents de grade 2 liés à l'apparition d'anticorps anti-érythrocytaires, qui n'est plus obligatoire depuis 2001, et plus récemment de la mise en place d'efit.

Parallèlement, l'Afssaps a reçu 280 fiches de déclaration d'information post-don (IPD), contre 274 en 2003. L'IPD peut être définie comme toute information ou tout incident fournis par un donneur ou toute autre source fiable, après un don, et susceptible de remettre en cause la sécurité des produits issus de ce don.

La fiche d'IPD a été mise en place en octobre 2002, et permet notamment d'identifier :

- les origines de l'incident
- les types de risques
- les produits sanguins impliqués.

### efit, nouveau système de déclaration

Depuis 1995, la déclaration informatique des incidents transfusionnels était faite via l'application GIFIT (gestion informatique des fiches d'incidents transfusionnels). La nécessité de moderniser la déclaration informatique a conduit au développement de l'application efit qui crée un véritable réseau électronique de télé-déclaration en hémovigilance, permettant une gestion sécurisée des déclarations, une saisie simplifiée, et le partage interactif des informations par l'ensemble des acteurs.

L'application efit a été mise en place en mai 2004, débutant avec la connexion des acteurs reliés à GIFIT et se poursuivant depuis septembre 2004 par le déploiement progressif au niveau des correspondants d'hémovigilance des établissements de santé et des sites transfusionnels. L'objectif est, à terme, de remplacer totalement les déclarations sur support papier par la télé-déclaration via Internet.

### Incidents receveurs

Années de déclaration		Années antérieures	2000	2001	2002	2003	2004 (p)	Total
S	Autres années	33 459	360	206	139	61	55	<b>34 280</b>
R	2000	1	7 530	169	10	9	8	<b>7 727</b>
V	2001	0		7 735	166	16	8	<b>7 925</b>
E	2002	0			7 439	154	16	<b>7 609</b>
N	2003	0				7 497	128	<b>7 625</b>
U	2004 (p)	60					7 243	<b>7 303</b>
E	<b>TOTAL</b>	<b>33 520</b>	<b>7 890</b>	<b>8 110</b>	<b>7 754</b>	<b>7 737</b>	<b>7 458</b>	<b>72 469</b>

Années de déclaration de l'incident selon l'année de survenue  
 (p) : provisoire, données 2004 consolidées au 01/02/2005

### Répartition des IT par gravité – toutes imputabilités

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
2004 (p)	147	5489	1410	221	36	<b>7303</b>
Pourcentage	2,0%	75,2%	19,3%	3,0%	0,5%	<b>100,0%</b>
Moyenne 2000-2004	144*	5 573	1 743	213	42	<b>7 713</b>
Pourcentage	1,9%	72,3%	22,6%	2,8%	0,5%	<b>100,0%</b>

(p) : provisoire, données 2004 consolidées au 01/02/2005;  
 \* moyenne 2003/2004 : les FIT de grade 0 ont été mises en place depuis novembre 2002

### Répartition des IT par gravité – toutes imputabilités

	CGR	CPA	MCP	Plasma	Autres	Total
2000	2 134	1 038	110	82	49	<b>3 413</b>
2001	2 111	1 026	98	108	47	<b>3 390</b>
2002	2 028	1 029	64	75	21	<b>3 217</b>
2003	1 993	1 054	65	91	11	<b>3 214</b>
2004*	1 878	1 008	45	106	10	<b>3 047</b>
Pourcentage	62,3%	31,7%	2,3%	2,8%	0,8%	<b>100,0%</b>

(p) : provisoire, données 2004 consolidées au 01/02/2005

### Recueil papier

	NR	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	dont RAI
FIT "alerte" 2000			309	1 681	175	45	<b>2 210</b>	1 056
Pourcentage			14,0%	76,1%	7,9%	2,0%	<b>100,0%</b>	47,8%
FIT "alerte" 2001			115	1 295	220	59	<b>1 689</b>	581
Pourcentage			6,8%	76,7%	13,0%	3,5%	<b>100,0%</b>	34,4%
FIT "alerte" 2002		3	99	592	193	44	<b>931</b>	158
Pourcentage		0,3%	10,6%	63,6%	20,7%	4,7%	<b>100,0%</b>	17,0%
FIT "alerte" 2003	5	74	107	364	204	37	<b>791</b>	89
Pourcentage	0,6%	9,4%	13,5%	46,0%	25,8%	4,7%	<b>100,0%</b>	11,3%
FIT "alerte" 2004 (p)	14	79	94	276	163	34	<b>660</b>	69

(p) : provisoire, données 2004 consolidées au 01/02/2005

### Incidents donneurs

	Nombre de fiches IPD				Origine des déclarations					Total
	IPD	dont CGR*	Plaquettes*	Plasma*	Donneur/ famille	ETS dont QBD	Médecins/Ets de soins	Autres et NR		
2003	274	204	79	211	2003	198	58	13	5	<b>274</b>
2004 (p)	280	218	55	243	2004	207	51	9	13	<b>280</b>

(p) : provisoire, données 2004 consolidées au 01/02/2005 ; \* une fiche IPD peut concerner plusieurs produits

### Actualité 2004

#### Point d'actualité sur les incidents transfusionnels par contamination bactérienne (ITCB)

En 2004, 158 suspicions d'ITCB ont été recensées dans la base nationale, dont 25 avec culture positive du PSL (tous grades et imputabilités confondus).

Ces incidents peuvent être à l'origine de décès.

C'est dans ce cadre qu'un groupe d'experts (GT-ITCB) étudie chaque incident afin d'établir l'imputabilité de la transfusion dans la survenue de l'incident et de proposer des mesures.

Ce groupe assure une veille scientifique tout en conduisant une réflexion de fond sur le risque infectieux en transfusion.

En application de la circulaire DGS/DHOS/Afssaps n° 581 du 15 décembre 2003 (recommandations concernant la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne), les souches bactériennes responsables d'ITCB sont, sur avis du groupe d'experts, conservées et centralisées au niveau de la direction des laboratoires et des contrôles de l'Afssaps depuis octobre 2004. La conservation de ces souches permettra de conduire des études, notamment sur leur pouvoir infectieux afin de mieux comprendre la survenue des ITCB.

### Fait marquant

#### Mise en place en 2004 d'un système de biovigilance

Le décret n°2003-1206 portant organisation de la biovigilance a été publié au journal officiel le 19 décembre 2003.

Cette année de mise en place de la biovigilance a été l'occasion pour l'Afssaps d'aller à la rencontre de ses partenaires sur le terrain, et notamment l'Etablissement français des greffes, les correspondants locaux de biovigilance (CLB) de l'Etablissement français du sang, les représentants des banques de cornées, les acteurs de la coordination hospitalière des prélèvements d'organes.

110 CLB ont été désignés en 2004, parmi lesquels des acteurs de la coordination des prélèvements, des infirmiers ou médecins de bloc opératoire, des chirurgiens orthopédistes et autres médecins et pharmaciens. In fine, le réseau national des CLB devrait rassembler quelque 250 personnes.

## Biovigilance

La biovigilance est la surveillance organisée de l'utilisation thérapeutique des éléments issus du corps humain. Elle concerne les organes, tissus, cellules issus du corps humain, les produits thérapeutiques annexes et les produits de thérapie cellulaire autres que les médicaments, dispositifs médicaux incorporant ces éléments. Elle repose essentiellement sur :

- le signalement des incidents et des effets indésirables par les professionnels de santé et sur leur déclaration par le correspondant local de biovigilance (CLB)
- l'évaluation des informations et le cas échéant la mise en place d'enquêtes pour approfondir l'analyse des risques
- la prise de mesures correctives et préventives et l'action de communication.

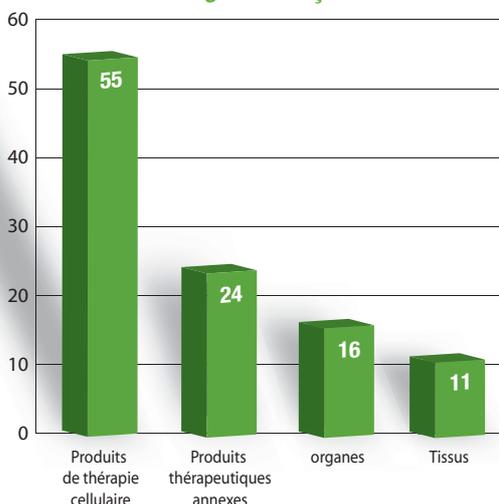
### Nature des notificateurs

Pour sa première année d'existence, le système a recueilli 107 déclarations d'incidents ou d'effets indésirables. Près de 70 % des déclarations de biovigilance ont été adressées par les correspondants locaux de biovigilance désignés sur le terrain. Toutes les autres déclarations proviennent d'établissements dont le correspondant n'a pas encore été nommé : laboratoires de biologie de la procréation pour les biologistes, fabricants de produits thérapeutiques annexes pour le pharmacovigilant.

### Nature des déclarations

La survenue d'effets indésirables graves consécutifs à une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues a conduit à la mise en place d'un groupe d'experts dont les réflexions, en cours, permettront de déterminer les paramètres pouvant être à l'origine de tels effets indésirables. A terme, l'Afssaps pourrait être amenée à émettre des recommandations.

### Déclarations de biovigilance reçues en 2004



## Actualité 2004

### Pour les organes

- une hépatite herpétique fulminante ayant entraîné le décès d'un receveur de rein. L'enquête a montré que le donneur, au moment du don, était infecté par le virus herpétique et virémique (élévation significative du taux d'IgM et d'IgG)
- le décès brutal, d'origine infectieuse, chez un receveur de poumon. Un Staph. Aureus ayant été retrouvé dans les prélèvements bronchiques du donneur, dans le liquide de conservation du poumon contro-latéral, dans une hémoculture du receveur, une origine du donneur a été très fortement suspectée. Néanmoins, en l'absence de confrontation des différentes souches retrouvées, aucune affirmation n'est possible.
- 4 séroconversions VHC (1 faux positif, 1 imputabilité de la greffe exclue) et 1 séroconversion HTLV

### Pour les tissus

un choc anaphylactique grave avec collapsus chez un receveur de greffon tendineux allogénique. La rifampicine et la chlorhexidine, utilisées en tant que PTA, ainsi que les antibiotiques utilisés en per-opératoire et les anesthésiques généraux ont été suspectés comme pouvant être à l'origine de ce choc. En définitive, les test allergologiques réalisés ont montré qu'il s'agissait d'un choc anaphylactique dû au latex.

### Pour les produits thérapeutiques annexes

une majorité de déclarations en rapport avec des contrôles bactériologiques positifs. Selon le greffon concerné, de tels résultats peuvent avoir pour conséquence la destruction du greffon. Dans les autres cas (organes car résultats a posteriori ou CSH car produit précieux), une prophylaxie et une surveillance adaptée seront mises en place chez le receveur.

La pertinence de déclarer de tels incidents en temps réel sera discutée par le groupe multidisciplinaire. Il pourrait en effet être décidé, en l'absence d'effets indésirables chez le receveur, de déclarer ces incidents uniquement dans le cadre du rapport annuel d'activité que doivent rédiger les CLB.

### Nature des notificateurs

Notificateurs	Nbre de déclarations
CLB	71
EfG (SRA)	5
Assurance qualité, pharmacien	16
Pharmacovigilant	3
Infirmier – coordination des prélèvements	3
Biologistes	3
Cliniciens	2
Autres*	4
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>

\* déclarations envoyées par des correspondants en attente de désignation officielle

# Les dispositifs médicaux

*La mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV) s'appuie sur un cadre réglementaire européen régi par trois directives dites de nouvelle approche. Elles prévoient que les DM et DIV ne peuvent être mis sur le marché européen que si leurs fabricants y ont préalablement apposé le marquage CE. Ce marquage matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit.*

Le principe du marquage CE suppose une surveillance efficace et active du marché. Contrairement au médicament, l'Afssaps n'intervient pas dans le processus d'autorisation des DM et des DIV mais se positionne après la mise sur le marché, dans le cadre d'une évaluation du bénéfice/risque "à froid" au niveau de la surveillance du marché, ou "à chaud", à la suite de signalements de vigilance.

A ces activités d'évaluation du bénéfice et du risque s'ajoute le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale qui a pour objet le contrôle de l'utilisation des DIV dans les laboratoires d'analyse.

## Surveillance et contrôle du marché

L'Afssaps contrôle les conditions de mise sur le marché des DM et des DIV et s'assure de la conformité à la réglementation des dispositions déclarées par le fabricant. Elle organise la mise en œuvre d'actions permanentes, d'enquêtes ponctuelles l'initiative de l'Agence ou sur saisine du ministère chargé de la santé et de programmes thématiques décidés annuellement.

Les actions permanentes sont conduites pour l'évaluation des dossiers d'investigations cliniques (194 dossiers traités) et des effets indésirables graves (202 évènements déclarés), l'enregistrement des dispositifs médicaux à potentiel élevé de risques (576 enregistrements), l'enregistrement des fabricants de dispositifs médicaux de classe I (643 enregistrements), l'enregistrement des fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (972 enregistrements), la délivrance de certificats de libre vente (1296 certificats), l'appui technique apporté aux fabricants, établissements de soins, et autres institutions (172 dossiers traités), l'analyse dans ses laboratoires des lots de DIV (CMV-toxo-rubéole-VIH1/2) (30).

Par ailleurs, l'Afssaps s'est investie en 2004 dans la conduite d'enquêtes ou d'actions de coordination sur :

- les pratiques actuelles de traçabilité des DM implantables dans les établissements de santé

- l'analyse des éventuels effets biologiques liés à la pratique de l'échographie foetale à visée non-médicale
- la mise en place d'un réseau de pharmaciens experts capable de renseigner de façon rapide sur l'état du marché français pour un DM donné
- la mise en place d'une phase pilote d'évaluation d'essais cliniques de dispositifs médicaux dans l'attente de la publication des décrets d'application de la nouvelle loi encadrant les essais cliniques en France
- l'accompagnement d'une association de patients dans ses démarches pour la mise en place d'une étude clinique portant sur un produit innovant destiné au traitement chirurgical des traumatismes de la moelle épinière
- la coordination des actions européennes, en matière d'échange d'information lorsque des non-conformités sur les produits sont relevées, dans le cadre des actions du groupe européen de surveillance du marché, et en matière d'interrogation des Etats Membres sur les questions relatives au statut et à la classe des produits dans le cadre du groupe européen sur les produits frontières.

Elle a participé à la rédaction de projets de texte ou de protocoles pour le compte du ministère de la santé :

- participation à la rédaction d'un décret visant à fixer des règles de traçabilité afin de localiser rapidement les porteurs de certains DM en cas de mesure de retrait de lot ou de produit
- rédaction à la demande du Ministre de la sécurité intérieure et des libertés locales, d'un protocole d'évaluation scientifique relatif à une expérimentation en bord de route des tests salivaires pour la recherche des stupéfiants
- accompagnement des travaux de normalisation sur les antibiogrammes.

L'Agence complète son contrôle par la conduite de programmes d'évaluation et de contrôle du marché.

### Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Programmes engagés en 2004	
Réactifs de PSA	différences majeures observées entre les résultats rendus d'un laboratoire à l'autre
Réactifs de Syphilis	mise sur le marché de tests rapides jusqu'alors inconnus pour ce paramètre
Réactifs d'Estradiol	opérations du contrôle national de qualité (CNQ) de 2000 et 2001 mettant en évidence des CV très élevés dans les valeurs basses
Réactifs d'anticorps anti-HBs	mise en évidence, par le CNQ et par la réactovigilance, de résultats faussement négatifs
Réactifs de cholestérol HDL	mise en évidence d'une hétérogénéité des performances des réactifs et de la diversité des systèmes de standardisation
Réactifs de GH (Hormone de croissance)	existence de 2 standards de référence avec risque de confusion
Réactifs de HbA1C	changement de standard international avec risque de confusion

### Dispositifs médicaux

Programmes engagés en 2004	
Systèmes de mammographie CR	non détection des microcalcifications suite à un incident grave
Distributeurs de préservatifs	présence de ces distributeurs dans les rues et soumis aux variations des conditions climatiques et notamment à des températures élevées
Bandelettes mise en place par voie vaginale	multiplicité des produits et nombreux cas d'infections
Préservatifs associés aux anesthésiques locaux	présence de ces produits sur le marché dont les finalités et performances sont à éclaircir
Produits de blanchiment dentaire	en l'absence de réglementation bien définie, évaluation des produits du marché en terme de statut et de revendications
Programmes engagés 2003 et poursuivis en 2004	
Désinfectants à base d'acide peracétique	accompagnement de la circulaire 138 du 14 mars 2001 sur les risques de transmission des ATNC
Laveurs-désinfecteurs d'endoscopes	accompagnement de la circulaire 138 du 14 mars 2001 sur les risques de transmission des ATNC
Petits stérilisateur à la vapeur d'eau	accompagnement de la circulaire 138 du 14 mars 2001 sur les risques de transmission des ATNC
Interactions entre DM implantables actifs (DMIA) et autres DM	information des professionnels de santé sur les risques pour les porteurs de DMIA
Amalgames dentaires	poursuite des travaux du groupe de travail quant à l'actualisation des connaissances et mise en œuvre d'un protocole de prise en charge des personnes s'estimant victimes des amalgames
Autotensionnètres	poursuite des évaluations précliniques et cliniques et maintien de la liste de produits validés par le groupe d'experts

## La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : matériovigilance et réactovigilance

### Enjeu : Améliorer le fonctionnement et le délai de traitement des signalements

Un des objectifs prioritaires pour 2004 était d'optimiser le fonctionnement du traitement des signalements pour faire face à l'augmentation du nombre d'incidents de matériovigilance et de réactovigilance et d'en améliorer les délais. Ce travail d'optimisation a conduit à une centralisation et une automatisation de certaines phases du processus de traitement des incidents. L'Afssaps assure la « pré-évaluation » de tous les incidents de matériovigilance et de réactovigilance, à l'exception des incidents critiques ou urgents détectés dès leur réception, qui continuent à être entièrement traités par les unités opérationnelles spécialisées par nature de dispositifs médicaux.

Cette « pré-évaluation » consiste à déterminer, dès l'enregistrement des incidents, les paramètres de criticité ainsi que le type d'évaluation à mener, et se caractérise par l'envoi, dans les 48 heures, d'un accusé-réception au déclarant et d'un fax au fabricant, tous deux spécifiques du type d'évaluation choisie. Les incidents mineurs (de faible criticité) ainsi que ceux entrant dans le cadre d'un protocole spécifique font l'objet d'une étude mensuelle de dérive ou d'une analyse statistique selon des critères définis dans le protocole d'évaluation. Les incidents majeurs sont ensuite transmis aux unités opérationnelles pour poursuivre l'évaluation.

## Enjeu : Améliorer le retour d'information aux professionnels de santé et aux fabricants

L'Afssaps a également travaillé en 2004 sur un projet de retour d'information aux déclarants via le site Internet de l'Agence. Cette application, qui sera disponible dès février 2005, permettra à chaque déclarant d'incidents de matériovigilance de consulter l'état d'avancement de son signalement, et lorsque l'évaluation a abouti, d'obtenir des informations concernant les éventuelles mesures prises par le fabricant et/ou l'Afssaps. Cette base de données, à l'actualisation mensuelle, contiendra uniquement les incidents enregistrés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2004. Les déclarants disposeront également d'une boîte e-mail pour toute demande d'information concernant des dossiers antérieurs à 2004.

## Matériovigilance

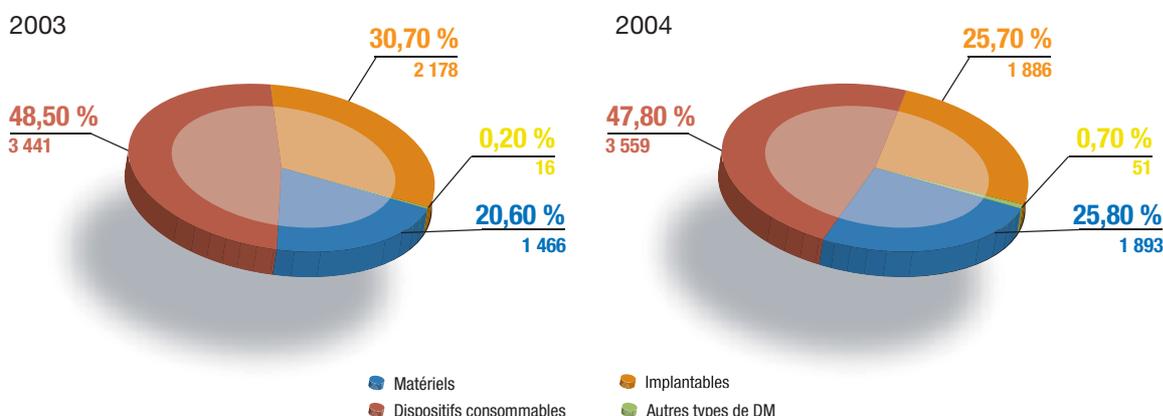
La matériovigilance consiste à évaluer les incidents et les risques d'incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux. Elle s'exprime par :

- le recueil fondé sur le signalement direct sans échelon régional
- la gestion des incidents
- le tri opéré par niveau de criticité en vue de déterminer des priorités de travail
- la prise de mesures correctives et préventives et l'action de communication vers les professionnels de santé et les fabricants.

### Mesures

Libellés	Nombre
Interdiction ou limitation de la mise sur le marché à l'initiative de l'Agence	0
Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs à l'initiative de l'Agence	8
Rappel fabricant : Dossiers classés	189
Dossiers en cours	55
Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant au déclarant	145
Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant à tous les établissements utilisant ce dispositif	145
Modification de la fabrication	221
Modification de la conception	402
Mise à niveau ou réparation du dispositif du site déclarant	513
Mise à niveau du parc dans tous les établissements	114
Modification du système qualité du fabricant	154

### Répartition du nombre de signalements par type de dispositif médical



## Actualité 2004

### Lits médicaux à hauteur variable

Les lits médicaux électriques à hauteur variable avaient fait l'objet, en février 2003, d'une information concernant des piégeages de personnes à la suite du déclenchement involontaire d'un mouvement de descente du lit par action sur la pédale de commande de hauteur variable. Entre la diffusion de cette information et la fin du premier trimestre 2004, 12 nouveaux signalements ont été rapportés à l'Afssaps. Trois d'entre eux ont entraîné le décès du patient. Après avis de la Commission nationale de matériovigilance, l'Afssaps a demandé en avril 2004 que la fonction commande au pied de hauteur variable soit inactivée sur tous les lits électriques du parc installé pour faire cesser totalement le risque. Compte tenu de l'étendue du parc, la mise en œuvre de cette mesure nécessitait que les établissements utilisateurs et les fournisseurs mettent en place une collaboration efficace. Chaque fabricant a donc adressé aux établissements concernés les protocoles d'inactivation des pédales de hauteur variable qui seront également disponibles sur le site Internet de l'Afssaps. Chaque établissement devait procéder ou faire procéder à l'inactivation de ces pédales suivant le protocole établi par le fabricant et mettre en place une traçabilité de cette opération.

### Rupture de tige fémorale pour prothèse de hanche

Le 4 février 2004, la société Depuy France a rappelé plusieurs lots de tiges fémorales Corail, à la suite du signalement de trois cas de rupture des cols de ces tiges. Pour des raisons identiques, le 30 avril 2004, la société Biomet Merck France a procédé au rappel de plusieurs lots de tiges Aura 2. Dans les deux cas, les expertises réalisées sur les tiges explantées montraient que les ruptures avaient été initiées au niveau du marquage laser présent sur le col de ces prothèses. Le col d'une prothèse de hanche est la partie de la prothèse la plus sollicitée mécaniquement, en raison de sa position de porte-à-faux entre le fémur et le bassin. Elle est aussi, pour des raisons de design inévitables, une partie « naturellement » fragile de la prothèse, en raison de son faible diamètre.

Par conséquent, le fait de placer un gravage laser sur le col provoque une altération de la surface qui, associée aux fortes contraintes concentrées sur le col de la prothèse et à la finesse de cette partie, augmente le risque de rupture.

Les deux fabricants ont donc rappelé toutes les tiges dont

le marquage laser se situait sur le col, et ont modifié leur conception en positionnant le marquage laser en queue de tige pour Depuy, et sur le sommet du cône pour Biomet. Ces deux rappels ont fait l'objet d'une information sur le site Internet de l'Afssaps.

### Stylos injecteurs et accidents d'exposition au sang

Au cours de ces trois dernières années, une dizaine d'accidents d'exposition au sang (AES) ont affecté le personnel soignant lors de l'utilisation de stylos injecteurs de médicaments. Actuellement deux types de stylos injecteurs sont disponibles sur le marché : les stylos rechargeables destinés à recevoir des médicaments présentés sous forme de cartouches (classés comme dispositif médical) et les stylos multidoses jetables pré-remplis (classés comme médicament). Ces stylos injecteurs, principalement utilisés pour l'administration d'insuline, sont conçus pour une utilisation individuelle par le patient, dans le cadre d'une auto-administration sous-cutanée. Les incidents déclarés en matériovigilance se produisent lors du recapuchonnage de l'aiguille souillée du stylo injecteur. Une étude rétrospective relative aux AES des personnels soignants a été conduite pendant un an (septembre 1999 – septembre 2000) dans 26 établissements volontaires appartenant au réseau du Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux (GERES). Elle montre que la fréquence des piqûres, rapportée au nombre de dispositifs délivrés, apparaît plus de 5 fois supérieure pour les stylos injecteurs, comparée à celle des seringues standard non protégées. Les auteurs de cette étude signalent également, bien qu'il n'y ait pas eu d'incident rapporté, un risque de contamination entre patients en cas de partage accidentel d'un stylo ou par l'intermédiaire d'un instrument de désadaptation d'aiguille non décontaminé. Les résultats de la surveillance des AES effectuées par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) à partir d'un réseau national de 228 établissements ont montré, en 2002, la persistance de ces accidents : les stylos à insuline représentaient 9 % (401 / 4 694) des matériels mis en cause. Le 15 septembre 2004, afin de prévenir les accidents d'exposition au sang et le risque contamination entre patients, une recommandation indiquant les précautions à prendre lors de l'utilisation de ces stylos injecteurs a été diffusée auprès du personnel soignant des établissements de soins.

## Réactovigilance

La réactovigilance est l'évaluation des incidents et risques d'incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pouvant induire un risque d'effet néfaste pour la santé du patient. Elle porte sur les dispositifs utilisés en biologies médicale (réactifs et automates), les dispositifs pour auto-diagnostic, les dispositifs utilisés en anatomopathologie (réactifs et automates) et les récipients pour échantillons. Elle s'exprime par :

- le recueil fondé sur le signalement direct sans échelon régional

- l'évaluation des informations complétée le cas échéant par la conduite d'enquêtes et d'expertises
- la prise de mesures correctives et préventives et l'action de communication vers les professionnels de santé.

Le nombre de déclarations a augmenté de 218 % entre 2003 et 2004, cette augmentation est liée en grande partie à l'augmentation des déclarations concernant les tests unitaires et particulièrement les lecteurs de glycémie. La majorité des déclarations sont toujours émises par les fabricants et distributeurs de DMDIV, à hauteur de 64 %.

## Actualité 2004

### Tubes de prélèvement Becton Dickinson

L'Afssaps a été informée de plusieurs incidents liés à l'utilisation des tubes secs avec gel séparateur et activateur de la coagulation (SST et SST II) fabriqués par Becton Dickinson. Il s'agissait de résultats d'analyses erronés, par excès ou par défaut, avec risque de mauvaise prise en charge diagnostique ou thérapeutique des patients. L'évaluation de ces incidents par le fabricant a permis d'identifier certains couples automates/réactifs concernés par ce risque et a conduit l'Afssaps à demander à tous les biologistes de :

- ne plus utiliser ces tubes dans chacune des configurations répertoriées
- préférer par mesure de précaution, dans l'attente de la mise en place d'une mesure corrective, les tubes secs en verre sans gel séparateur pour lesquels aucune interférence similaire n'a été rapportée.

Après enquête auprès de Becton Dickinson, l'anomalie observée résultait d'une interférence entre les anticorps utilisés dans certaines techniques et une concentration critique de surfactant à l'intérieur des tubes. Au cours de ses investigations, la société a mis en évidence que la même concentration critique de surfactant existait pour certaines références de tubes pédiatriques (Micotainer™ et Microgard™). L'ensemble des tubes incriminés ont fait l'objet de modifications dans leur procédé de fabrication. Toutefois, il est difficile pour les fabricants de valider chaque tube de prélèvement avec l'ensemble des couples automates/réactifs, d'autant plus qu'il n'existe aucune méthode de référence pour procéder à cette validation. Ainsi, d'autres déclarations mettant en cause des tubes de prélèvement ont donné lieu en

2004 à des problèmes similaires (tubes Vacutainer™ avec héparinate de lithium fabriqués par Becton Dickinson et tubes secs en PET avec et sans gel séparateur Venosafe™ SAS et SP fabriqués par Terumo). Pour améliorer le traitement de ces incidents, les industriels doivent donc mettre en place, en concertation avec l'Afssaps, une méthode de coordination du travail entre fabricants de tubes et fabricants de réactifs/automates.

### Défaillance d'un réactif de recherche d'antigène soluble de Legionelle dans les urines

L'Afssaps a été informée au mois d'août 2004 par le Centre National de Référence (CNR) des légionelles, de plusieurs cas avérés de résultats faussement positifs, pour la détection de l'antigène urinaire de Legionella pneumophila sérotype 1, survenus à Strasbourg avec le réactif Legiotop Ag, récemment mis sur le marché et fabriqué par la société All Diag. Après évaluation et accord de l'Afssaps, la société a immédiatement retiré du marché le lot utilisé à Strasbourg et, par mesure de précaution l'unique autre lot disponible. L'ensemble des cas groupés de légionellose déclarés en France ont été revus à la lumière de cette information par l'Institut national de veille sanitaire. Dans le même temps, une expertise a été demandée au CNR pour évaluer la spécificité réelle de ce réactif. Au vu des conclusions, il apparaît que ce réactif présente une spécificité de 93 % au lieu des 100 % annoncés dans la notice d'utilisation, ce qui est trop faible pour pouvoir être utilisé pour le diagnostic de légionellose. Ce réactif devra donc être modifié pour améliorer sa spécificité avant toute nouvelle commercialisation.

## Fait marquant

### Achèvement de la construction réglementaire du dispositif de réactovigilance

La construction réglementaire du dispositif de réactovigilance s'est achevée avec la publication du décret du 4 février 2004 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Outre l'organisation de la réactovigilance, ce décret prévoit la création d'une Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dont les membres sont en cours de nomination, la nomination de correspondants locaux de réactovigilance dans les établissements de santé et établissements de transfusions sanguines, ainsi que les

obligations des différents intervenants en réactovigilance. Le répertoire des correspondants locaux de réactovigilance nommés dans les établissements est actuellement en cours de constitution.

Une large information a été diffusée à l'ensemble des intervenants concernés et mise à disposition sur le site Internet de l'Agence. L'augmentation significative du nombre de déclarations reçues au cours du second trimestre est sans aucun doute à rapprocher de ces efforts de communication et d'information développés à partir du printemps 2004, à la suite de la publication du décret.

### Répartition du nombre des déclarations par type de DIV

Type de DIV	2001	2002	2003	2004
Nombre de déclarations	137	213	296	<b>646</b>
% de déclarations concernant les réactifs	59	65	69	<b>43</b>
% de déclarations concernant les automates et équipements	11	14	14	<b>11</b>
% de déclarations concernant les tests unitaires (auto-test / doctor-test)	1	9	10	<b>41</b>
% de déclarations concernant les dispositifs de recueil d'échantillons	29	12	7	<b>5</b>

**Actions engagées**

Cette année aura été marquée par le développement significatif des actions dites d'informations / recommandations à l'attention des utilisateurs de DMDIV à la suite de l'évaluation des incidents déclarés et en concertation avec les fabricants.

42 incidents ont donné lieu cette année à l'élaboration de courriers spécifiques sur la conduite à tenir, mis en ligne sur le site Internet, et 64 retraits de lots de DMDIV ont été effectués par les fabricants en accord avec l'Agence.

**Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale**

Depuis 1994, l'Agence exécute au plan technique le contrôle de qualité des analyses de biologie médicale. Ce contrôle national de qualité est une évaluation inter-laboratoire portant sur la comparaison entre les résultats des analyses exécutées par chacun des laboratoires et les résultats obtenus par l'ensemble des laboratoires habilités. En retour, chaque laboratoire verse une redevance forfaitaire annuelle.

Elle constitue et tient à jour le fichier des laboratoires publics ou privés. En 2004, le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale a concerné environ 5300 structures.

Même si le nombre de laboratoires inscrits reste constant depuis 1998, plus de 1100 mises à jour ont été effectuées compte tenu des restructurations, créations ou fermetures de certains laboratoires.

Des opérations thématiques sont conduites d'année en année. En 2004, elles se sont traduites par le traitement de plus de 47.000 dossiers et le contrôle en laboratoire d'environ 90 analyses. En particulier, de nouvelles analyses ont été effectuées sur les anticorps anti-tissus non spécifiques d'organe, les marqueurs cardiaques et la quinidine. Un ensemble d'analyses a été également réalisé sur un même échantillon contenant une immunoglobuline monoclonale avec l'objectif de transposer la démarche diagnostique en routine dans le laboratoire.

**Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale**

Type de mises à jour	Nombre
Création	54
Modification	959
Radiation	88
<b>TOTAL</b>	<b>1101</b>

Laboratoires inscrits au Contrôle national de qualité	Nombre
Laboratoires privés ou assimilés	4076
Laboratoires hospitaliers	923
Laboratoires EFS	167
Laboratoires des Centres anti-cancéreux	34
Laboratoires des Armées	22
Laboratoires "empreintes génétiques"	39
<b>TOTAL</b>	<b>5261</b>

Catégorie des opérations	Nombre d'opérations en 2004	Nombre maximum de laboratoires contrôlés
Bactériologie	2	4252
Biochimie	3	3866
Blot VIH	1	161
Dépistage néo-natal	2	27
Dosage des médicaments	1	1867
Empreintes génétiques	2	39
Gazométrie sanguine	1	935
Hématologie	2	4304
Histocompatibilité	4	52
Hormone de croissance	2	105
Hormonologie-Marqueurs tumoraux	1	3703
Immunopathologie	2	2899
Parasitologie	2	4191
Plombémie	4	65
Sérologie virale	1	3236
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	



# Les produits cosmétiques

*Les produits cosmétiques sont réglementés en France depuis 1975 sur la base d'une disposition législative qui a inspiré la directive européenne 76/768/CEE du 27 juillet 1976, plusieurs fois modifiée. La 6<sup>ème</sup> version de cette directive a été transposée en droit français par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille et de la sécurité sanitaire, puis par le décret 2000-569 du 23 juin 2000 et ses arrêtés d'application. Depuis, la directive a fait l'objet en 2003 d'une 7<sup>ème</sup> modification (directive 2003/15/CE) dont la transposition a été effectuée partiellement (ordonnance 2004-1148 du 28 octobre 2004 et décret 2004-1219 du 17 novembre 2004).*

*En France, deux organismes se partagent le contrôle sur les produits cosmétiques : l'Afssaps pour la sécurité sanitaire et la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF).*

La réglementation cosmétique ne prévoit pas d'autorisation préalable à la mise sur le marché mais elle impose aux responsables de cette mise sur le marché de garantir l'innocuité de leur produit. L'évaluation de la sécurité des produits finis nécessite de la part du responsable de la mise sur le marché, de tenir compte du profil toxicologique des ingrédients (article R.5131-4 du code de la santé publique).

En complément, des listes respectives de substances positives, interdites et autorisées sous certaines conditions sont établies et régulièrement mises à jour. A ce titre, l'Afssaps apporte son expertise à la Commission européenne (comité permanent des produits cosmétiques) en transmettant les avis de la commission de cosmétologie sur les substances en cours de discussion ou de réglementation. Ainsi, en 2004, l'Afssaps a pu formuler des avis concernant plusieurs grandes familles d'ingrédients cosmétiques en cours d'évaluation :

- conservateurs – (methylisothiazolinone et iodopropynylbutylcarbamate),
- filtres solaires - (Uvinul A plus 4-methylbenzylidenecamphre)
- colorants capillaires - (Lawson, Acid yellow 3, Curry red, Acid Blue 9 et Acid Red 18)
- substances parfumantes – (AHTN, furfural et acétaldéhyde)

Par ailleurs, une réflexion en amont sur les risques éventuels liés à l'utilisation cosmétique de certains composants contenus dans les plantes et susceptibles de comporter un risque s'est engagée au sein du groupe de travail du Conseil de l'Europe. L'Afssaps a ainsi contribué en 2004 aux recommandations émises sur l'hypéricine, les goudrons végétaux et le coumestrol. Cette réflexion devrait déboucher sur une publication au deuxième semestre 2005 représentant le troisième volume d'une trilogie relative aux plantes utilisées en cosmétologie.

La surveillance du marché national complète le dispositif réglementaire afin de contribuer à la prévention des risques. En terme d'évaluation, elle consiste à répertorier et expertiser de nouvelles données toxicologiques récemment apparues pour des substances susceptibles d'être utilisées en cosmétologie. Ainsi plusieurs familles de substances ont fait l'objet d'expertises approfondies, parfois même dans le cadre d'une réflexion globale de santé publique (aluminium, éthers de glycol). En 2004, une première évaluation de risque liée à la présence de parabens dans les produits cosmétiques a permis d'identifier les données manquantes afin de pouvoir garantir l'innocuité des produits contenant cette substance.

Cette surveillance du marché consiste aussi à gérer les déclarations d'effets indésirables faisant suite à l'utilisation de produits cosmétiques, qui sont adressées à l'Afssaps par les professionnels de santé.

## Mise en place du système de cosmétovigilance

Le système de cosmétovigilance a été récemment officialisé par la parution de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Ces nouvelles dispositions législatives définissent notamment l'effet indésirable grave en cosmétologie ainsi que les obligations de déclarations pour les professionnels de santé et les industriels.

Actuellement, le système de déclaration des effets indésirables à l'Afssaps fonctionne selon les étapes suivantes :

- la notification et l'enregistrement par le biais d'une fiche de notification d'effets indésirables
- l'évaluation en collaboration avec les experts du groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques »
- la prise de décision qui peut aboutir à une inspection, des contrôles en laboratoires ou encore une mise en demeure et un retrait du produit concerné.

En 2004, l'Afssaps a reçu une centaine de signalements d'effets indésirables avec des produits cosmétiques. Les principaux notificateurs sont les médecins et plus particulièrement les dermatologues allergologues du REVIDAL (réseau en dermatologie allergologie, indépendant de l'industrie cosmétique) avec 60 % des effets indésirables reçus.

Les centres de pharmacovigilance et les pharmaciens d'officine viennent ensuite avec respectivement 20 % et 10 % des effets notifiés.

Parmi la centaine d'effets indésirables reçus, environ 30 % ont été considérés comme graves. Ils ont entraîné des hospitalisations (9 cas), des interventions médicales en urgence (6 cas) ou encore des invalidités fonctionnelles temporaires (7 cas).

Les produits cosmétiques les plus souvent impliqués dans la survenue de ces effets indésirables s'avèrent être des produits d'hygiène corporelle, des produits de soins pour le visage et le corps ainsi que des teintures capillaires. Parmi ces produits, 6 ont donné lieu à des mesures de retrait du marché en raison d'un risque de danger grave pour la santé humaine. Il s'agit :

- d'un baume corporel parfumant destiné aux nourrissons à partir de 3 mois et contenant des concentrations importantes en eucalyptol. Ce produit a été retiré du marché compte tenu des risques d'effets indésirables de type neurologique (absence, convulsions) chez les nourrissons et jeunes enfants.
- de 5 produits à base de vitamine K1 utilisés comme soins « anti-rougeurs » après de petites interventions chirurgicales et/ou esthétiques. Ces produits ont entraîné 12 cas de sensibilisation. Le retrait du marché a été essentiellement motivé par le fait que les patients sensibilisés ne pouvaient plus recevoir de traitement médical à base de vitamine K1 sans risque de réaction systémique.

	2000	2001	2002	2003	2004
Décision de police sanitaire (DPS)	1	1	2	1	1
Signalement d'incidents ou d'accidents (effets indésirables)	19	15	11	96	104
Arrêtés/textes élaborés	6	6	-	7	17
Commission de cosmétologie et ses groupes de travail	4	20	25	27	21
Dossiers d'essais cliniques	109	80	72	73	74
Réunion de la commission européenne	2	2	6	8	10
Réunion du conseil de l'Europe/accord partiel	2	1	2	5	7
Groupe de travail de l'afssaps (participation)	36	39	39	60	62

## Fait marquant

### Les conditions d'étiquetage des produits solaires

A la suite à une saisine de la Direction générale de la santé et de l'UFC Que Choisir sur les conditions d'étiquetage des produits solaires, un groupe de travail a été mis en place à l'Afssaps.

Composé d'experts en photobiologie et des produits solaires, de représentants des différentes directions de l'Afssaps, de la DGS, de la DGCCRF et d'industriels de la cosmétique, ce groupe a été chargé d'harmoniser, d'une part les méthodes de détermination de la protection solaire et, d'autre part, l'information concernant les indices de protection solaire en vue de permettre au consommateur de choisir le produit adapté à son type de peau (phototype, conditions d'ensoleillement). Un projet de recommandation relatif aux conditions d'étiquetage des produits cosmétiques a été présenté à la commission de cosmétologie de décembre 2004 et approuvé.

Ces recommandations sont en phase de procédure contradictoire auprès des industriels de la cosmétique. Elles seront publiées sur le site Internet de l'Afssaps en 2005 et présentées au niveau européen en vue d'une harmonisation à cet échelon.

### Nouvelles règles d'étiquetage des produits cosmétiques

#### *Durée d'utilisation des produits cosmétiques*

Jusqu'à présent une date de durabilité minimale est à apposer sur l'étiquetage d'un produit cosmétique dès lors que cette dernière n'excède pas 30 mois.

L'article R 5131-4 modifié par le décret n° 2004-1219 du 17 novembre 2004 exige désormais l'indication de la durée d'utilisation autorisée après ouverture, sans dommage pour le consommateur pour les produits sans date de durabilité. Cette information est indiquée par un symbole suivi de la durée d'utilisation (exprimée en mois et/ou année). Ces nouvelles dispositions s'appliquent à partir du 11 mars 2005.

Afin de répondre à cette problématique, un groupe de réflexion sur la détermination d'une période après ouverture (PAO) été mis en place. Il est notamment chargé de proposer une méthode d'objectivation théorique de la PAO ainsi que les critères microbiologiques et physico-chimiques à contrôler afin de valider la période envisagée.

#### *Etiquetage des 26 allergènes*

L'obligation d'étiqueter la présence de 26 substances parfumantes, identifiées comme susceptibles d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes sensibles est inscrite dans un arrêté paru en novembre 2004. Son application est effective à compter de mars 2005. Jusqu'à présent, seules les substances parfumantes et aromatiques faisaient exception à l'obligation d'étiqueter sous la dénomination INCI toutes les substances entrant dans la composition d'un produit cosmétique. En effet, pour des raisons de confidentialités commerciales, les substances parfumantes et aromatiques sont désignées par le terme « parfum » ou « arôme » sur l'emballage d'un produit cosmétique. Cette obligation d'étiquetage concerne les produits cosmétiques qui contiennent plus de :

- 10 ppm de chacune de ces 26 substances parfumantes, pour les produits non rincés
- 100 ppm de chacune de ces 26 substances parfumantes, pour les produits rincés.

Cette obligation est une mesure préventive de santé publique. Elle permettra d'aider d'une part, les praticiens en facilitant le diagnostic des allergies de contact et d'autre part, les consommateurs qui pourront ainsi vérifier la présence éventuelle de substances auxquelles ils sont allergiques et éviter, le cas échéant, d'utiliser le produit.

## Nouvelle mission sur les produits de tatouage

Alors même que la loi d'orientation de santé publique (LOSP) venait d'être publiée, imposant notamment un cadre juridique spécifique aux produits de tatouage utilisées à d'autres fins que médicales, un signalement de produits microbiologiquement contaminés de la Marque Starbrite Colors était notifié à l'Afssaps.

L'analyse des premiers échantillons a entraîné une mesure d'interdiction des lots incriminés et de suspension des autres encres de tatouages, en septembre 2004. Après investigations complémentaires, l'ensemble des encres de tatouage de cette marque a été interdit en décembre 2004

L'article 149 de la LOSP définit, pour les produits de tatouage, des obligations similaires à celles prévues pour

les produits cosmétiques : obligation de déclaration des établissements, personnel qualifié, obligation de conformité aux listes qui restent à définir, obligation de conformité à l'étiquetage et mise à disposition des autorités de contrôle d'un dossier technique comportant notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine.

Un décret d'application est prévu afin de définir les modalités d'application de ces dispositions législatives et en particulier les exigences de qualité et de sécurité de ces produits. Une enquête conjointe Afssaps/DGCCRF programmée début 2005 permettra de préciser de façon pragmatique ces exigences. De plus, des listes négatives de substances seront proposés à la Direction générale de la santé en vue d'une publication sous forme d'arrêté(s).

# La coordination des vigilances

## Une approche coordonnée de l'évaluation du risque

L'Afssaps coordonne et assure la mise en œuvre de systèmes de vigilances sur l'ensemble des produits de santé. Cette surveillance des risques d'incidents ou d'effets indésirables liés aux produits de santé après leur mise sur le marché permet une évaluation scientifique des risques afin de garantir au maximum la sécurité et l'efficacité des produits de santé et améliorer in fine la sécurité de patients et plus largement des consommateurs de produits de santé.

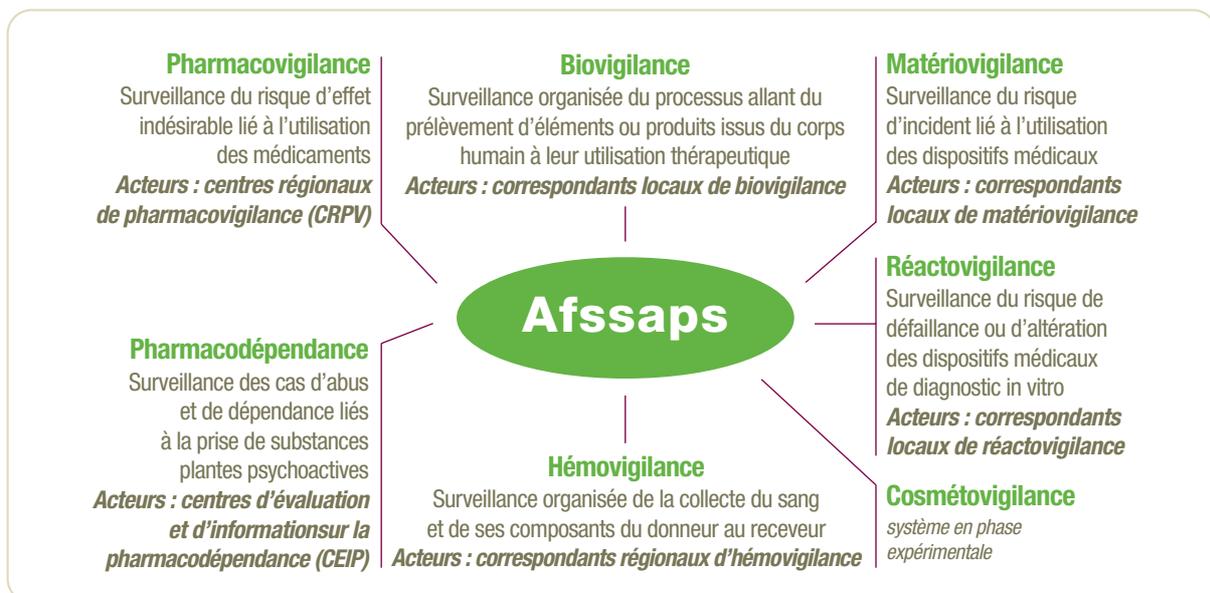
En 1999, pour améliorer la performance individuelle mais aussi collective de chacune des vigilances, le directeur général de l'Afssaps a mis en place un dispositif de coordination des vigilances pour développer et renforcer la communication au sein des réseaux et entre les réseaux.

Le comité s'est progressivement ouvert à des partenaires externes compte tenu de leur implication et de leur expertise dans le domaine de la vigilance. L'Institut national de veille sanitaire et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ont ainsi

rejoint le comité. Les nombreux sujets transversaux et problématiques communes nécessitent en effet une approche globale de l'évaluation et de la gestion du risque.

Une attention particulière est portée à la formation, l'information et le retour d'information qui constituent des étapes essentielles pour assurer la pérennité de l'adhésion des acteurs des systèmes de vigilances. Depuis sa création, le comité s'est engagé dans une dynamique d'information et de formation au travers du bulletin des vigilances ou du bilan annuel du Comité de coordination des vigilances.

Le comité de coordination des vigilances de l'Afssaps participe également à l'organisation de la veille sanitaire locale, régionale ou nationale. Ainsi il s'inscrit dans les réflexions sur la mise en place d'une coordination locale des vigilances intégrée dans une gestion des risques, sur la sécurisation du circuit des médicaments dans les établissements de santé, sur la gestion des erreurs médicamenteuses, sur la remontée des événements, sur la iatrogénie, sur la mise en place d'un système de veille et d'alerte aux niveaux régional et national et sur la refonte du système de toxicovigilance.



## Actualité 2004

**Acide benzoïque.** Il existe un risque associé à l'utilisation de l'acide benzoïque chez le prématuré et le nouveau-né de moins de 8 semaines, après administration orale ou cutanée, et conduisant à une aggravation de l'ictère du nouveau-né. Or dans le domaine de la néonatalogie, de nombreux produits contenant de l'acide benzoïque sont utilisés, souvent en association. Le groupe d'experts réuni en 2004 a dressé un état des lieux de la sécurité d'utilisation de l'acide benzoïque en lien avec l'Afssa et l'InVS. Une information résumant les principales données toxicologiques de l'acide benzoïque sera diffusée aux pédiatres et néonatalogistes. Une liste complète des quantités d'acide benzoïque contenues dans les produits de néonatalogie sera à terme établie afin de permettre au clinicien de contrôler l'exposition. Concernant l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 8 semaines, le groupe a conclu qu'il est improbable qu'une toxicité puisse se manifester même dans le cas d'une exposition chronique, compte tenu de la rapidité d'élimination et de métabolisation de l'acide benzoïque.

**Parabens.** Les parabens sont des conservateurs essentiellement utilisés dans les cosmétiques et, de façon plus marginale, dans les médicaments et dans certains aliments. Ils regroupent les esters de l'acide parahydroxybenzoïque (methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben). L'Afssaps, en collaboration avec l'Afssa et l'InVS, a engagé en juin 2004 une évaluation de leur sécurité d'utilisation et mis en place un groupe

d'experts. Sur la base de l'analyse des données de la littérature et des données de pharmacovigilance, il apparaît que les parabens sont peu toxiques et bien tolérés, bien que des réactions allergiques puissent survenir chez certaines personnes. Des études récentes ont cependant établi que ces conservateurs pourraient être à l'origine d'une faible perturbation du système endocrinien. En l'état actuel des connaissances, les données toxicologiques et épidémiologiques ne permettent pas de caractériser ni de quantifier le risque, notamment cancérigène, qui pourrait être associé à la perturbation endocrinienne. En revanche, des effets toxiques du propyl paraben et du butyl paraben sur la reproduction ont été mis en évidence chez le jeune rat. Les études ont été réalisées, chez l'animal par voie orale, à des doses susceptibles d'être compatibles avec les expositions humaines et suggèrent un risque potentiel pour la fertilité masculine. Aucun effet n'a été mis en évidence avec le methyl paraben ni avec l'ethyl paraben. Le groupe d'experts a estimé que des études complémentaires de reprotoxicité sont nécessaires pour caractériser le risque lié à l'utilisation du propyl paraben et du butyl paraben (réversibilité des effets). Il préconise également la conduite d'une étude permettant de mieux apprécier le devenir des parabens dans l'organisme (évaluation de la distribution, de l'accumulation éventuelle, de l'élimination). L'Agence mettra en place un programme permettant de gérer les risques inhérents à l'utilisation de ces conservateurs.



# Synthèse de l'activité d'évaluation

<b>Essais cliniques des médicaments</b>	Essais cliniques déclarés	1223
	Autorisation de lieux sans bénéfice individuel direct	57
	Déclarations des effets indésirables au cours de l'essai	70 569
<b>Essais cliniques des dispositifs médicaux</b>	Essais cliniques déclarés	204
	Déclarations des effets indésirables graves au cours de l'essai	202
<b>Avis scientifiques</b>		123
<b>Préparations hospitalières</b>		1 709
<b>Autorisation temporaire d'utilisation</b>	ATU de cohorte	4
	ATU nominatives	24 291
<b>Autorisation de mise sur le marché</b>	AMM en procédure nationale	1 096
	AMM en procédure centralisée dont France rapporteur ou co-rapporteur	50 dossiers 10
	AMM en procédure de reconnaissance mutuelle dont France Etat de référence	96 dossiers 18
<b>Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes</b>	Commerce intérieur	2 026
	Import/export	10 289
<b>Autorisations d'importation de médicaments</b>		16 676
<b>Exportation de médicaments</b>	Déclarations reçues	16 862
<b>Pharmacovigilance</b>	Effets transmis par les CRPV dont graves	20 116 10 002
	Effets indésirables graves transmis par les industriels France concernée	111 150 16 790
	Effets indésirables France vers EMEA EMEA vers France	4 190 16 525
	Observations Médicaments dérivés du sang	488
	<b>Pharmacodépendance</b>	Enquêtes
<b>Hémovigilance</b>	Signalements	7 303
<b>Biovigilance</b>	Signalements	107
<b>Cosmétovigilance</b>	Signalements	104
<b>Matérovigilance</b>	Signalements	7 339
<b>Réactovigilance</b>	Signalements	646
<b>Contrôle national de qualité des laboratoire d'analyses de biologie médicale</b>	Nombre total de « labm »	5 261
	Mises à jour	1 101





# Contrôler la qualité des produits de santé

Les contrôles techniques en laboratoire	50
La mise au point de méthodes et de référentiels de contrôle en laboratoire	54
La participation à l'élaboration de la pharmacopée	55
Synthèse d'activité de contrôle	57

# Les contrôles techniques en laboratoire

*Les contrôles se situent dans un contexte national, ou dans un contexte de coordination européenne effectuée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM – Conseil de l'Europe – Strasbourg). Ils peuvent être réalisés en urgence ou dans le cadre de programmes annuels thématiques. Ils concernent l'ensemble des produits de santé et sont organisés selon deux types de procédure.*

## La libération de lots par l'autorité nationale : vaccins et médicaments dérivés du sang (MDS)

Il s'agit de la revue complète du dossier de fabrication des lots accompagnée de contrôles techniques lot par lot, réalisés par une autorité nationale, avant que le fabricant ne puisse libérer ses lots sur le marché. Les paramètres de qualité à contrôler figurent dans les « guidelines » élaborés par la DEQM, avec l'appui du Réseau Européen des Laboratoires officiels de Contrôle des Médicaments (réseau des OMCLs). Un résultat conforme donne lieu à l'émission d'un « certificat » de libération de lot permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen.

### Les vaccins

Tous les vaccins sont soumis à cette procédure. Les contrôles portent notamment sur les paramètres : identité, activité biologique, pureté, sécurité microbiologique. Ils peuvent être effectués in vivo et in vitro. Les trois sites de laboratoires de l'Afssaps participent à ces contrôles, le site de Lyon étant la porte d'entrée et l'émetteur du certificat de libération. Avec plus de 800 certificats annuels délivrés en moyenne chaque année (813 en 2004), l'Afssaps est la première autorité de libération de lots de vaccins en Europe.

PRODUITS	2000	2001	2002	2003	2004
Pools de plasma LFB	63	107	346	319	<b>477</b>
Total Pools de plasma	376	545	619	679	<b>771</b>
Total MDS	87	126	148	183	<b>183</b>
Total MDS + Pools	463	671	767	862	<b>954</b>

Une procédure similaire, dite de certification de lot, s'applique également pour les vaccins exportés hors Union Européenne suivant les recommandations techniques de l'OMS : vaccins pré-qualifiés et achetés par l'OMS pour les programmes des Agences des Nations Unies ou vaccins importés par des fournisseurs locaux (plus de 800 certificats délivrés par an en moyenne ; 886 en 2004).

### Les médicaments dérivés du sang

Les produits majoritairement concernés sont les albumines, immunoglobulines, facteurs de coagulation et les plasma matière première entrant dans leur composition. Le site de laboratoires de Saint-Denis gère cette activité.

- soit sur le plan strictement national à la suite de la parution du décret 2004-413. Pour l'année 2004, ce type de contrôle a porté sur 771 pools de plasma et 60 lots de produits finis,
- soit sur le plan européen en délivrant des certificats de libération pour des plasma ou produits finis destinés aux marchés d'autres Etats de l'Union Européenne ou à l'export (294 pour l'année 2004).

## La surveillance du marché national : tous les produits de santé

La surveillance du marché consiste en des contrôles de nature diverse (biochimiques, immunologiques, physico-chimiques, biologiques, microbiologiques, immuno-hématologiques) effectués, plus particulièrement par les sites de Montpellier et Saint-Denis. Ces contrôles interviennent sur des lots de produits finis et/ou de leurs matières premières déjà libérés sur le marché par le fabricant et sélectionnés au hasard par l'Afssaps.

Ils ont pour objet de vérifier que les critères de qualité tels que définis par les référentiels des produits (dossier d'AMM, Pharmacopée, normes, dossiers techniques, directives techniques... en fonction de la catégorie du produit) sont respectés. Si ce n'est pas le cas, une mesure est alors initiée : inspection de fabrication, retrait de lot, retrait de produit, modification d'AMM, etc., en lien avec les directions de l'évaluation concernées. Ces mesures sont proposées à l'occasion de réunions spécifiques inter-directions de l'Afssaps, appelées « suivi des non-conformités ».

## Les médicaments et matières premières chimiques

Site de Montpellier : 740 lots contrôlés, dont 178 (24 %) dans un contexte « d'urgence ». Ces lots représentent 392 produits et 25 matières premières différents. Les priorités concernent les programmes européens coordonnés et les médicaments et matières premières génériques (418 lots de génériques contrôlés soit 56,5 % des contrôles de médicaments et matières premières chimiques). Les contrôles de génériques effectués en 2004 portent le nombre de médicaments génériques contrôlés depuis 1999 par les laboratoires de l'Agence à un total de 1 446, représentant 1 678 lots (marques de référence et génériques). Une attention particulière est également portée aux médicaments anticancéreux ainsi qu'aux antirétroviraux.

Le taux global de non-conformités détectées est de 28 % pour les urgences et de 12 % pour les contrôles programmés (11% pour les génériques et 13,4 % pour les non génériques).

Dans le cadre des urgences, le taux des non-conformités détectées s'explique par le contexte de signalement préalable à l'analyse : anomalies BPF relevées lors d'une inspection, aspect ou odeur particulière, vérification d'une non-conformité préalablement détectée par le fabricant, signalement d'un défaut de sérigraphie ou d'étiquetage, etc. Après analyse, les laboratoires de l'Agence confirment en général la non-conformité et font entrer dans le contrôle, des échantillons témoins issus du lot précédent et du lot suivant l'échantillon incriminé.

Dans le cadre des contrôles programmés, le référentiel de contrôle est le dossier d'AMM. En 2004, les principales non-conformités détectées concernaient l'uniformité de masse, les caractères organoleptiques, l'essai de désagrégation, la dose unitaire délivrée. L'ensemble des non-conformités détectées a fait l'objet de suivis réguliers dans le cadre de réunions de suivi inter-directions et s'est traduit par la prise de mesures correctives à l'encontre des produits incriminés.

Des perspectives internationales de développement de ces contrôles ont été préparées en 2004, d'une part, pour la participation des laboratoires de l'Agence au programme de pré-qualification de l'OMS, portant notamment sur les médicaments « génériques » antirétroviraux et, d'autre part, pour la participation à la mise en réseau des Laboratoires Nationaux de Contrôle de la Qualité des Médicaments des pays d'Afrique francophone, en lien avec le Ministère des Affaires Etrangères, le Ministère de la Santé, le LEEM et plusieurs associations.

## Actualité 2004

### Actualité sur la libération de lots de Médicaments Dérivés du Sang (MDS)

Le décret 2004-413 du 13 mai 2004 transposant la directive européenne 89/381/CEE modifiée (2001/83/CE et 2004/27/CE) sur la libération de lots des Médicaments Dérivés du Sang (MDS), notamment par son article R5135-3-1, a donné une base réglementaire nationale à une activité croissante des laboratoires du site de Saint-Denis, depuis 2000. L'Afssaps a choisi dans un premier temps d'appliquer sur le territoire national les dispositions de ce décret à la totalité des pools de plasma matière première des MDS fractionnés sur le territoire national qu'ils proviennent du Laboratoire français du fractionnement (LFB) ou de firmes européennes. En pratique, ceci signifie que tout lot de MDS circulant sur le territoire national devra être accompagné d'un certificat de libération des pools de plasma matière première entrant dans sa composition, délivré par une autorité nationale de contrôle européenne et déposé à l'Afssaps.

Le certificat est délivré dans un délai maximal de 60 jours suivant la demande du fabricant. Il garantit la réalisation des contrôles de sécurité virologique. Cette procédure est complétée par des contrôles de lots de produits finis pris au hasard à partir de lots disponibles sur le marché national. Le contrôle de la sécurité virale des pools de plasma concerne le dépistage des marqueurs sérologiques des Hépatites B et C, du VIH, ainsi que la recherche du génome viral de l'Hépatite C par PCR. En 2005, conformément à la Pharmacopée européenne, une nouvelle technique de PCR automatisée sera mise en œuvre pour rechercher et quantifier le génome du parvovirus B19 en utilisant des réactifs capables de mettre en évidence les variants. Ce type d'appareillage permettra de rechercher la présence d'autres agents transmissibles par le sang si nécessaire.

Peu de laboratoires officiels de contrôle européens (OMCLs) sont à l'heure actuelle organisés pour délivrer, dans un délai court, des certificats unitaires de libération de pools de plasma, ce qui rend les laboratoires de l'Agence attractifs. Les laboratoires de l'Agence se sont donnés les moyens d'effectuer, en plus, en routine, la totalité des contrôles réglementaires nécessaires à la libération des lots de produits finis Immunoglobulines, Albumine et Facteurs de coagulation. Selon la procédure européenne, les méthodes sont validées et les opérateurs qualifiés conformément à la norme ISO17025. En plus de l'augmentation de l'activité de contrôle en laboratoire, la parution du décret a suscité la mise en place d'une structure d'évaluation et de vérification des dossiers de lots de MDS, utilisés en France. Pour cela, deux bases de données ont été créées : la première destinée au suivi des dossiers de lots des MDS fabriqués par le LFB (787 en 2004), la seconde destinée au suivi des dossiers de lots des MDS importés en France (106 depuis la parution du décret). Ce système renforce la traçabilité des produits et la sécurité sanitaire puisque l'Agence a ainsi connaissance, en temps réel, de tous les lots de MDS administrés dans les établissements de soins.

## Les produits sanguins labiles (PSL)

719 poches de concentrés de globules rouges, de plaquettes et de plasma frais congelé ont été contrôlées dans le cadre du Contrôle de Qualité Externe fait par les laboratoires du site de Saint-Denis, à partir de poches issues des sites de préparation des établissements de transfusion sanguine (ETS) et tirées au sort. Ces contrôles de nature immuno-hématologique, physico-chimique et microbiologique ont pour objet de porter un regard sur la qualité de préparation des PSL au sein des différents EFS régionaux. En cas de non-conformité, la traçabilité totale de la chaîne de prélèvement – préparation – conservation est revue, y compris la remontée jusqu'au donneur, afin de trouver l'origine du défaut de qualité et prendre en conséquence les mesures adéquates.

## Les médicaments issus des biotechnologies et les médicaments protéiques

**Site de Saint-Denis :** les contrôles ont porté sur 40 lots en 2004 dont 45 % ont concerné les programmes de contrôle de surveillance du marché européen des AMM centralisées, effectuées dans le cadre du réseau des OMCLs sous la coordination de la DEQM. Le pôle biotechnologies de Saint-Denis a contrôlé 51,2 % des produits biotechnologiques ayant une AMM centralisée depuis 1999. En 2004, 5 médicaments sur les 10 mis au contrôle européen ont ainsi été traités : désirudine, érythropoïétine, darbopoiétine alpha, chorionadotropine alpha, rasburicase (19 lots).

### Participation au contrôle de surveillance du marché européen des produits ayant AMM centralisée

	1999-2000	2001	2002	2003	2004	TOTAL
Liste A						
Médicaments de Biotechnologie site de Saint-Denis	5/9	2/4	3/6	6/12	5/10	21/41 ( 51,2%)

## Actualité 2004

### Le contrôle en laboratoire de principes actifs multisources et de génériques d'antirétroviraux

La mondialisation des marchés ainsi que la diversité des lieux de fabrication et des sources d'approvisionnement en principes actifs médicamenteux sont des paramètres à considérer dans l'élaboration des stratégies de contrôle des laboratoires de l'Afssaps. Le site de Montpellier-Vendargues est chargé du contrôle des médicaments chimiques et de leurs matières premières. Il produit annuellement en moyenne 650 bulletins d'analyse de lots différents dont environ le quart correspond à des contrôles de matières premières chimiques.

Ces contrôles de marché sont complétés par une participation à l'élaboration ou la vérification de monographies pour la Pharmacopée Européenne. Dans le cas de principes actifs de médicaments génériques, ou médicaments multisources selon la dénomination OMS, les procédés de synthèse et de purification peuvent varier d'un fabricant à un autre.

Les méthodes utilisées pour fabriquer ces principes actifs peuvent donc être différentes de celles ayant servi de base aux tests décrits dans les monographies de la Pharmacopée Européenne. Il est donc important que des contrôles adaptés, prenant en compte la diversité de sources de production d'un même principe actif, soient mis en place au sein des laboratoires de contrôle de l'Agence, afin de vérifier à la fois la qualité intrinsèque des productions de matières premières disponibles sur le marché mondial et la pertinence des méthodes de contrôle mises en œuvre. Une attention particulière doit être portée au développement de méthodes permettant l'analyse d'impuretés potentielles, au delà de celles classiquement répertoriées et décrites. L'acquisition faite en 2004 d'un équipement HPLC couplé à la spectrométrie de masse prépare ainsi les laboratoires du site de Montpellier à la mise en place de telles analyses. Dans ce même contexte, un certain nombre de problématiques telles

que l'origine géographique, l'existence ou non de procédures de certification de conformité aux monographies pharmacopée, la sensibilité ou stabilité particulière du principe actif, doivent être pris en compte dans l'élaboration des programmes de contrôles. Plus spécifiquement, les laboratoires de l'Afssaps ont acquis ces dernières années une expertise reconnue dans le domaine du contrôle des anti-rétroviraux.

Une échantillothèque de l'ensemble des principes actifs actuellement sur le marché européen a été constituée et deux méthodes de dosage mises au point pour l'ensemble de ces produits. Fin 2004, les laboratoires de l'Agence avaient contrôlé 18 spécialités différentes (42 lots) du marché français et 28 (31 lots) en provenance du marché africain ou asiatique. Six de ces spécialités étaient des combinaisons de principes actifs destinées à des dithérapies et sept à des trithérapies. En liaison avec cette expertise, l'Agence développera en 2005 un pôle spécifique de traitement des contrefaçons en lien avec l'ensemble des autres partenaires concernés. Parallèlement à ces implications dans les contrôles de marché, l'Afssaps est sollicitée par l'OMS dans le cadre de son programme de préqualification des médicaments anti HIV/SIDA. Le but poursuivi par l'OMS est de pré-qualifier le couple fabricant / médicament pour le traitement de cette pathologie de façon à pouvoir identifier et proposer aux pays en développement des médicaments sûrs, efficaces et de qualité.

Le programme repose actuellement sur l'évaluation des dossiers fournis par les fabricants et des inspections des sites de fabrication. L'OMS va compléter ces expertises par un contrôle effectif en laboratoire des médicaments de ce programme, l'Unicef participant au recueil des échantillons nécessaires aux analyses. Ce programme devrait être mené dans le cadre d'une convention entre l'Afssaps et l'OMS.

Par ailleurs, la surveillance du marché national a porté sur 6 médicaments biotechnologiques et 1 peptide de synthèse. Les produits concernés ont été :

- 4 lots de principe actif d'érythropoïétine contrôlés en urgence sur le test d'activité
- 3 lots d'une hormone de croissance recombinante sous forme liquide
- 11 lots de 4 hormones de croissance recombinantes nouvelles présentations ou nouveaux dosages
- 1 lot d'insuline recombinante (urgence)
- 3 lots d'un peptide de synthèse.

L'ensemble de ces contrôles, européens et nationaux, a représenté un total de 573 tests effectués en laboratoire. Sur les 40 bulletins d'analyse émis, 14 (soit 35 %) comportaient des remarques sur des erreurs ou imprécisions sur les procédures de contrôle analytique du fabricant. D'autres remarques concernaient la pureté des hormones de croissance sous forme liquide. Enfin, des remarques sur les lots de substance active d'érythropoïétine concernaient les taux d'isoformes 3 et les tests utilisés en identité/pureté. Ces remarques font l'objet de suivi par l'Afssaps et la DEQM.

### Les cosmétiques

**Site de Montpellier :** 99 lots de cosmétiques contrôlés dont 17 en urgence et 9 non conformes (9 %). Les thématiques de contrôle 2004 ont porté sur des crèmes pour bébé, ainsi que la détection de traces de benzène dans des produits.

### Les produits de tatouage

**Site de Montpellier :** les encres de tatouage, contrôlées en urgence suite à une notification d'effet indésirable se sont ajoutées aux produits cosmétiques en 2004, avec 72 échantillons contrôlés dont 32 (soit 44%) présentaient une contamination microbiologique, ce qui a donné lieu à une mesure d'interdiction de ces encres.

### Les dispositifs médicaux

**Site de Montpellier :** 105 lots ont été contrôlés dont 10 en urgence et 6 non conformes (5,7 %). Les thématiques de contrôle 2004 ont porté sur les désinfectants à base d'acide peracétique et sur les protéines allergisantes des gants en latex. Une enquête sur les produits multifonctions pour lentilles de contact a été initiée.

### Les produits de thérapie cellulaire

**Site de Saint-Denis :** 133 échantillons de cellules souches hématopoïétiques (CSH) entrant dans le cadre du programme spécifique de contrôle des CSH pour lesquelles des techniques de contrôle bien établies (identité, viabilité, fonctionnalité, propreté microbiologique) sont disponibles.

## Actualité 2004

### Résultat de l'enquête réalisée sur les crèmes pour bébés

Le site de Montpellier-Vendargues a mis en place en 2003 une enquête sur les crèmes pour bébés (corps et siège). Ces crèmes, susceptibles de rester pendant une longue période sur une peau pouvant être lésée, requièrent un haut niveau de sécurité et l'absence d'ingrédients à risque. Cette enquête finalisée en 2004 avait pour objectif de contrôler certains aspects de la sécurité de ces crèmes. 20 produits ont été acquis entre juin et juillet 2004, 12 en pharmacie et les autres en grande distribution ou dans des magasins spécialisés. L'étude des compositions qualitatives de ces crèmes a mis en évidence certaines anomalies telles que la présence d'ingrédients interdits comme les borates ou des extraits de belladone. Les analyses microbiologiques ont montré que ces produits étaient de bonne qualité microbiologique, par contre, les essais portant sur l'efficacité des conservateurs ont mis en évidence des résultats non conformes pour 3 crèmes (si l'on se réfère aux critères de la Pharmacopée Européenne). Dans l'ensemble, ces crèmes se caractérisent par une bonne tolérance locale à l'exception de 4 crèmes qui présentent un certain potentiel irritant. Globalement, cette étude a montré que la majorité des crèmes présente une bonne sécurité d'utilisation. Toutefois, 4 d'entre elles ont fait l'objet de mesures de police sanitaire : retrait de lots pour une crème, modifications de formules pour 3 crèmes.



### Un ensemble d'autres catégories de produits

Des contrôles ont été opérés sur des plantes, produits de nutrition clinique, produits « non classés », et allergènes à hauteur de 78 lots (sites de Montpellier et Saint-Denis). 17 % se sont révélés non conformes, le plus fort taux de non-conformités étant noté pour les plantes (47 %). Pour les allergènes (site de Saint-Denis), l'année 2004 a vu la parution du décret APSI 2004-188 (Allergènes pour un seul individu) qui conforte la base réglementaire des processus d'évaluation/contrôle et de création de référentiels pour ces catégories de produits. Sur l'année, la surveillance du marché des allergènes a porté sur 20 lots de 10 extraits de solutions mères d'APSI : blatte germanique, blatte américaine, blatte orientale, D. farinae, D. pteronyssimus, blé entier, farine de blé, grain de maïs, farine de maïs, sésame, correspondant à 240 tests effectués (7 remarques, soit 35 %).

# La mise au point de méthodes et de référentiels de contrôle en laboratoire

*Cette activité de Recherche et Développement de méthodes est complémentaire à l'activité de contrôle et trouve son aboutissement logique dans la participation à la production de référentiels de contrôle, de nature différente en fonction de la catégorie de produits concernés. La Recherche et Développement de méthodes concerne une large catégorie de produits :*

## Les produits de thérapie génique

Le développement et la mise au point de techniques de contrôles ont débuté depuis plusieurs années et ont abouti en 2004 avec la parution des premiers projets de monographie de pharmacopée européenne dans Pharmeuropa.

Les laboratoires du site de Montpellier, porte d'entrée de la thérapie génique, s'impliquent particulièrement dans la mise au point de méthodes relatives aux vecteurs plasmidiques et aux vecteurs rétroviraux, les laboratoires du site de Lyon apportant leur concours dans le domaine des vecteurs adénoviraux et poxviraux (67 rapports d'essai issus de protocoles complets, à partir de vecteurs du commerce ou de produits en essai clinique). 4 monographies de pharmacopée ont été élaborées en partenariat étroit avec les producteurs industriels : médicaments de transfert génétique pour usage humain, vecteurs adénoviraux pour usage humain, vecteurs poxviraux pour usage humain, vecteurs plasmidiques pour usage humain

Les laboratoires du site de Saint-Denis étendent le développement des méthodes de contrôle à d'autres catégories cellulaires que les cellules souches hématopoïétiques (27 rapports d'essais). Cependant, à partir de nombreux résultats expérimentaux basés sur des enquêtes prospectives auprès de producteurs principalement hospitaliers, l'élaboration de techniques de contrôle sensibles et adaptées à ces produits a pu être proposée sous forme de 3 monographies européennes : progéniteurs hématopoïétiques humains, numération des cellules CD34+ dans les produits hématopoïétiques, contrôles microbiologiques des produits de thérapie cellulaire.

## Les tissus et milieux de transport associés

(entrant dans la catégorie des produits thérapeutiques annexes)

Ces travaux effectués par le site de Saint-Denis ont porté en 2004 sur les méthodes microbiologiques de contrôle des milieux de transport des cornées avec la réalisation de 1 079 essais sur 51 produits différents.

## Les produits cosmétiques

Les travaux normatifs menés sous l'égide de l'AFNOR (S91K) et l'ISO (TC217) ont notablement progressé avec 5 projets de normes microbiologiques en phase de validation finale fin 2004. Dans le domaine des méthodes alternatives à l'expérimentation animale, plusieurs projets sont en cours de développement sur le site de laboratoires de Montpellier et concernent les modèles prédictifs de l'allergie de contact. Les projets sur les méthodes ex-vivo LLNA et les méthodes in vitro sur lignées cellulaires ont fait l'objet d'une thèse d'Université soutenue fin 2004 et d'une publication scientifique dans une revue internationale.

## Les dispositifs médicaux

Le site de Montpellier a poursuivi les travaux de validation permettant d'évaluer le relargage du silicone à partir des prothèses mammaires. Pour cela un essai inter-laboratoire dans le cadre du CEN a été mis en place. Une réunion du groupe CEN /TC 285 WG 6 a été organisée sur le site de Montpellier-Vendargues en mai 2004. Elle a permis notamment d'intégrer dans le projet de norme européenne le protocole de relargage du silicone développé conjointement par le Laboratoire National d'Essais (LNE) et l'Afssaps.

**Actualité 2004** 

**Les avancées dans le domaine de la qualité**

La démarche qualité initiée par les laboratoires de l'Afssaps pour garantir à ses partenaires, la fiabilité des résultats obtenus lors des contrôles ainsi que la transparence des processus de contrôles quel que soit le contexte de la demande, a été poursuivie avec, pour l'année 2004, deux points majeurs :

→ la création d'un manuel qualité de la Direction des Laboratoires et des Contrôles, commun aux 3 sites de laboratoires. La validation de ce document a été possible en raison du nombre conséquent de procédures générales (augmentation de 75 % en 2 ans), permettant maintenant de répondre de façon homogène aux exigences du référentiel ISO 17025, quel que soit le site de laboratoire

→ les audits externes, avec la fin de l'audit des activités vaccins de l'Afssaps par l'OMS et les audits de 5 unités de laboratoires par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM), relatifs aux activités de contrôle in vivo, de contrôle des produits sanguins, des produits biotechnologiques et des produits de thérapie cellulaire. Les conclusions de ces audits sont satisfaisantes puisque dans le cas de l'audit de l'OMS, 100 % des indicateurs relatifs à « l'accès au laboratoire » ont été satisfaits. Lors des audits du DEQM, seules 5 non conformités très mineures et déjà résolues à ce jour, ont été relevées sur le site de Montpellier et 7 non conformités mineures ont été relevées pour le site de Saint-Denis.

## La participation à l'élaboration de la pharmacopée

*La pharmacopée est un ouvrage réglementaire qui définit, par le biais de monographies, les critères de pureté des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle en laboratoire. Elle définit également les contrôles à mettre en œuvre pour les différentes formes pharmaceutiques utilisées et certaines catégories de produits finis.*

La commission nationale de la pharmacopée est chargée de préparer la rédaction de la pharmacopée française et du formulaire national qui la complète. Ses travaux aboutissent à la publication de textes strictement nationaux, applicables par arrêtés ministériels publiés au Journal Officiel. L'essentiel de la normalisation dans ce domaine est actuellement réalisé à l'échelon européen. Les textes de la Pharmacopée européenne sont réglementairement opposables et directement applicables en France.

En 2004, 262 textes ont été adoptés pour publication dans la Pharmacopée Européenne 5ème édition (date de mise en application : 1<sup>er</sup> janvier 2005). 170 experts français ont participé aux travaux de la Pharmacopée européenne : 43 réunions françaises ont été organisées

et 176 projets de monographies européennes ont été étudiés afin de consolider les commentaires consensuels (industriels, enregistrement, inspection, contrôle) des autorités nationales françaises.

Par ailleurs, l'Afssaps participe à l'évaluation de la qualité des matières premières dans le cadre de la procédure de certification de conformité (CEP) aux monographies de produits chimiques sous l'égide du Conseil de l'Europe (DEQM).

La gestion des échantillons et des résultats expérimentaux de 30 projets de monographies en enquête, dans le cadre du réseau européen des laboratoires de contrôle, a également été réalisée.

## Fait marquant

### **Contrôle du profil d'impureté des substances organiques de synthèse ou d'hémisynthèse face à la mondialisation des sources**

Dans le cadre de la publication de la 5<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne, des réflexions ont été menées afin que les exigences internationales actuelles concernant les impuretés organiques, s'appliquent aux anciens produits faisant l'objet de nombreux génériques sur le marché européen (lignes directrices ICH Q3A). Ces réflexions ont été appuyées par les commentaires des autorités nationales françaises. Par ailleurs, la délégation française s'est positionnée très clairement sur une politique préventive en terme de limites en impuretés toxiques, notamment pour les éthers de glycol, les dérivés halogénés et alkylants, en proposant le développement de rubriques particulières au sein des monographies.

### **Substances de référence**

En collaboration étroite avec la direction de l'inspection de l'Afssaps, le premier chapitre relatif aux exigences générales des substances de référence utilisées pour le contrôle des matières premières à usage pharmaceutique a fait l'objet d'une réunion de synthèse en 2004 et permettra l'harmonisation des pratiques de laboratoire au niveau européen.

### **Normalisation des produits de thérapie génique et cellulaire**

Les projets de monographies en enquête publique européenne sont issus des premiers travaux menés par les groupes Thérapie Génique et Thérapie Cellulaire, mis en place par la Pharmacopée Européenne, et dans lesquels la délégation française et les experts français jouent un rôle moteur essentiel. Ces projets publiés sont au nombre de 9. Les industriels et centres hospitaliers nationaux investis dans ces domaines apportent un

fort concours à l'établissement de ces projets de monographies. Pour ces travaux européens, 2 groupes de travail rattachés à la Commission Nationale de Pharmacopée, comprenant des producteurs industriels ou hospitaliers, ont été mis en place en France : 4 réunions se sont tenues en 2004.

### **Normalisation des produits homéopathiques**

Aujourd'hui, en plus de la pharmacopée européenne, deux référentiels sont officiels en Europe : la Pharmacopée allemande et la Pharmacopée française. La standardisation des souches homéopathiques et notamment leur mode de préparation est difficile à harmoniser au niveau européen. La mise en conformité des monographies homéopathiques de la Pharmacopée française s'est poursuivie en 2004 avec la révision de 25 monographies et la vérification en laboratoire de 6 monographies sur le site de Saint-Denis.

### **Normalisation des plantes**

La révision de la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française s'est achevée en 2004 et la Commission nationale de Pharmacopée a statué sur la liste des 444 plantes médicinales couvertes par le monopole pharmaceutique dans le cadre d'une utilisation traditionnelle de ces plantes (art L.4211-5 du CSP).

Par ailleurs, un travail de normalisation des plantes chinoises a été engagé avec les autorités anglaises, suisses, allemandes et néerlandaises. Une monographie (Notoginseng) a été adoptée par la Commission de Pharmacopée en 2004 et sera publiée dans la prochaine édition de la Pharmacopée française. Deux projets de monographies (fleur de Carthame, rhizome de Bistorte) sont en cours dans le cadre d'enquêtes publiques.



# Synthèse de l'activité de contrôle

## Contrôles en laboratoire

Catégorie	Procédure	Bulletins d'analyse (BA)
Médicaments chimiques	Surveillance marché et AMM	596
Médicaments biologiques (vaccins-sérum-MDS)	Surveillance marché	60
Médicaments biologiques (vaccins-sérum-MDS)	Libération de lots	1682
Médicaments biotechnologiques/prot	Surveillance marché	40
Matières premières chimiques	Surveillance marché et AMM	157
Matières premières chimiques	Pharmacopée	48
Matières premières biologiques (vaccins-sérum-MDS)	Libération de lots	929
Matières premières biologiques (vaccins-sérum-MDS)	Pharmacopée	4
Produits sanguins labiles	Surveillance marché	719
Thérapie Cellulaire	Contrôle de qualité des centres	133
Cosmétiques et tatouage	Surveillance marché	171
Dispositifs médicaux	Surveillance marché	105
Plantes - Nutrition - Homéopathie PTA - Allergènes - Non classés	Surveillance marché	45
Plantes - Homéopathie - Allergènes	Pharmacopée	35
<b>Sous-Total 1</b>		<b>4 724</b>

Catégorie	Procédure	Activité de laboratoire
Thérapie génique	Recherche/Developpement	67 rapports
Thérapie cellulaire	Recherche/Developpement	27 rapports
Methodes alternatives	Recherche/Developpement	82 rapports
Impuretés chimiques	Recherche/Developpement	2 rapports
Immunoglobulines VIG	Recherche/Developpement	3 rapports
Sécurité virale	Recherche/Developpement	2 rapports
Tissus et PTA associés	Recherche/Developpement	1079 essais
<b>Sous-Total 2</b>		<b>183 rapports et 1 079 essais</b>

Catégorie	Procédure	Nombre
Etudes collaboratives	Standardisation	13
Etudes collaboratives	PTS (études de performance)	12
Etudes collaboratives	CNQ (contrôle national de qualité)	5
<b>Sous-Total 3</b>		<b>30</b>

Catégorie	Procédure	Nombre de contrôles
Matériel et milieu	Contrôles environnement (eau - air - surfaces - locaux - PSM)	3 750
Matériel et milieu	Qualification - Calibration - Maintenance	1 245
<b>Sous-Total 4</b>		<b>4 995</b>

Catégorie	Procédure	Nombre
Evaluation (dossiers, monographies)	Essais cliniques, AMM, Pharmacopée, dossiers de lots	2 204
<b>Sous-Total 5</b>		<b>2 204</b>

## Etat des lieux par site

→ Site de Saint-Denis

### Contrôles et activités en laboratoire

Bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire) :	2004
Médicaments issus des biotechnologies / protéines dont CAP	40 18
Médicaments dérivés du sang (MDS) dont libération de lot	354 294
Matières premières (plasmas pour fractionnement)	771
Produits sanguins labiles	719
Médicaments chimiques	13
Allergènes	20
Produits de thérapie cellulaire (rapports d'essais)	133
Plantes / Nutrition / Homéopathie	16
Vaccins (contrôles physico-chimiques) (certificats d'analyse pour le site de Lyon)	129
Pharmacopée ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	72
<b>TOTAL</b>	<b>2 267</b>

Activités technico-réglementaires	2004
Certificats de libération de lots Europe EBRP (MDS)	183
Agréments OMS (MDS)	14
Attestations pour l'export	97
<b>TOTAL</b>	<b>294</b>

### Recherche et Développement appliquées

Rapports d'essai en laboratoire	2004
PTA/tissus	1 079 essais
Thérapie cellulaire	27

### Activité hors laboratoires

Evaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	302
--	-----

### Qualité : contrôles faits en interne

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	324
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)	759
Contrôles PSM	144

### Pharmacopée

Activités Pharmacopée	2004
Etude de monographies européennes*	176
Coordination Essais inter-laboratoires*	30
Réunions et groupes de travail Pharmacopée européenne	45
Monographies nationales adoptées**	26
Commission Nationale de Pharmacopée et ses groupes de travail	43
Réunion Commission Européenne de Pharmacopée	3 (8 jours)
Arrêtés élaborés	4
Participations aux groupes de travail Afssaps	115
Rapports d'experts français fournis	52

\* ces activités sont conduites en collaboration avec les laboratoires de la DLC (Lyon, Montpellier, Saint-Denis)

\*\* + liste des plantes médicinales : 444 plantes



→ Site de Lyon

**Contrôles et activités en laboratoire**

Bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire) :	2004
Médicaments biologiques (vaccins et sérums)	1 388
dont expertise OMS (convention Afssaps-OMS)	58
Matières premières biologiques	158
Pharmacopée ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	124
<b>TOTAL</b>	<b>1 670</b>

Activités technico-réglementaires (contrôles en laboratoire) :	2004
Certificats de libération de lots Europe (EBRP)	813
Agréments OMS	482
Attestations pour l'export	404
<b>TOTAL</b>	<b>1 699</b>

**Recherche et Développement appliquées**

Rapports d'essai en laboratoire	2004
Thérapie génique	1
Immunoglobulines	3
Sécurité Virale	2
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>

**Activité hors laboratoires**

Evaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	1 816
---	-------

**Qualité : contrôles faits en interne**

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	740
Contrôles environnement (eau-air-surfaces) / PSM	2 700

→ Site de Montpellier

**Contrôles et activités en laboratoire**

Bulletins d'analyse de lots	2004
Médicaments chimiques	583
dont CAP (AMM centralisées)	9
dont MRP (Reconnaissance Mutuelle)	12
Matières premières chimiques	157
Dont CAP	2
Pharmacopée ; standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performances	48
Produits divers	9
Cosmétiques et taouages	171
Dispositifs médicaux	105
<b>TOTAL</b>	<b>1 073</b>

Certificats d'analyse de lots (pour les 2 autres sites)	2004
Médicaments immunologiques	586
Médicaments chimiques	3
Médicaments issus des biotechnologies	4
<b>TOTAL</b>	<b>593</b>

**Recherche et Développement appliquées**

Rapports d'essais en laboratoire	2004
Thérapie génique	66
Méthodes alternatives (LLNA)	12
Méthodes alternatives (pyrogènes)	7
Allergie de contact	63
Recherche d'impuretés : mésylates	2
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>

**Activité hors laboratoires**

Evaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	90
--	----

**Qualité : contrôles faits en interne**

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	181
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)	125
Contrôles PSM (postes de sécurité microbiologiques)	22





# Inspecter les sites de fabrication et d'essais

Les enjeux de l'inspection	62
Les médicaments	64
Les produits biologiques (hors médicament)	66
Les dispositifs médicaux	67
Les produits cosmétiques	69
Les essais cliniques et non cliniques	70
Inspection et mondialisation	71

# Les enjeux de l'inspection

*L'Afssaps est chargée de l'ensemble des inspections à réaliser pour tous les produits de santé relevant de sa compétence, y compris au plan international. Ces inspections visent les opérateurs, industriels ou institutionnels, qui exercent des activités de fabrication, importation ou distribution des produits de santé, ou mènent des essais cliniques ou non cliniques sur de tels produits. Elles portent sur le contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires. L'Agence peut également solliciter l'intervention de l'inspection des services déconcentrés de l'Etat selon des modalités institutionnelles, programmatiques ou ponctuelles.*

Certaines de ces opérations ne nécessitent qu'une déclaration à l'Agence, voire sont libres ; d'autres ne peuvent être réalisées que dans des établissements préalablement autorisés. C'est pourquoi, l'Afssaps est chargée d'enregistrer ces déclarations ou de délivrer ces autorisations, qu'elles portent sur une ouverture d'établissement ou une modification.

Ainsi, lorsque les établissements sont soumis à autorisation préalable, les résultats des inspections peuvent influencer directement sur leur statut.

Pour les établissements non soumis à autorisation, les inspections peuvent conduire, en cas de risque pour la santé publique, à une mesure de suspension ou d'interdiction des activités à l'origine du risque, portant sur les produits concernés. D'autres enjeux peuvent s'associer aux résultats des inspections, notamment la délivrance d'autorisations de mise sur le marché ou encore la délivrance de certificats de bonnes pratiques au bénéfice des industriels.

Enfin, l'Afssaps reçoit et gère les signalements portant sur les défauts de qualité des produits de santé. Ces défauts, qui concernent en pratique principalement les médicaments et les dispositifs, sont très variables et portent, par exemple, sur la composition ou sur l'étiquetage du produit. Ils peuvent donner lieu à la mise en place d'un rappel d'un ou plusieurs lots de produit ou à la diffusion d'un message d'alerte.

Les métiers de l'inspection, du suivi des établissements et des alertes sont étroitement imbriqués et garantissent le maintien de la garantie de qualité des produits de santé et la sécurité des patients. Il s'ensuit différents types d'inspection : inspections de routine, inspections en vue d'autoriser un établissement ou d'agréeer un organisme, inspections en vue d'autoriser un produit de santé, inspections thématiques autour d'une problématique ou d'une activité sélectionnée, inspections de type « accident » consécutives à un défaut de qualité, inspections pour délivrer un certificat...

Mais l'action de l'inspection va bien au-delà du suivi et du contrôle des acteurs des produits de santé. Elle se double notamment d'une forte implication internationale et réglementaire. Au plan international, l'Afssaps est engagée dans de multiples structures officielles ou informelles de niveaux communautaire ou plus large, dont la finalité est le renforcement permanent et collectif des systèmes d'inspection nationaux, l'échange d'informations sur des sujets communs et la mutualisation des moyens. Au plan réglementaire, l'inspection contribue fortement, par sa connaissance du terrain, à l'évolution et l'élaboration des textes réglementaires, aussi bien communautaires que nationaux, notamment les textes de bonnes pratiques.

L'année 2004 est demeurée marquée par une activité soutenue. Quelque 732 inspections ont été menées tous secteurs confondus, soit 30 de plus qu'en 2003. 82 établissements pharmaceutiques ont reçu une autorisation d'ouverture et 350 une modification.



**Fait marquant** 

Quelques thèmes particuliers d'inspection sont ressortis en 2004 : campagne d'inspection des banques de cellules en vue de leur délivrer l'autorisation sollicitée en application des arrêtés du 3 février 2003, inspection progressive des établissements de transfusion sanguine au regard des nouvelles bonnes pratiques transfusionnelles. Peuvent également être notées la poursuite de la campagne d'inspection des sous-traitants de stérilisation des dispositifs médicaux pour le compte des fabricants, l'inspection de suivi des organismes de contrôle qualité des appareils de mammographie agréés en 2003, l'augmentation du nombre d'inspections pharmaceutiques, les inspections approfondies des systèmes de pharmacovigilance.

En 2004, moins de mises en demeure ont été émises qu'en 2003 mais un nombre très important de mesures de police sanitaire (douze) a été pris. Elles concernent la mise sur le marché de médicaments à base de plantes sans AMM, l'absence de validation de la stérilisation de dispositifs médicaux et la commercialisation de produits de tatouage contaminés. L'importation de greffons, prélevés en Europe de l'Est, à partir d'une société allemande a été suspendue et partiellement réautorisée en fin d'année.

Une inspection de sites d'études de bioéquivalence en Inde pour le compte de l'OMS a conduit au retrait, en août 2004 de plusieurs anti-rétroviraux de la liste de préqualification de l'OMS compte tenu de graves non-conformités.

L'Afssaps s'est également engagée à partir du second semestre, dans le suivi des contrefaçons de produits de santé.

Dans le domaine réglementaire, l'année 2004 a particulièrement mobilisé l'inspection dans la tâche de transposition de la directive essais cliniques 2001/20 en droit français. L'inspection s'est également beaucoup investie dans les travaux de l'ICH, au plan mondial, relatifs à la qualité des médicaments.

**Enjeu : l'amélioration du suivi des inspections**

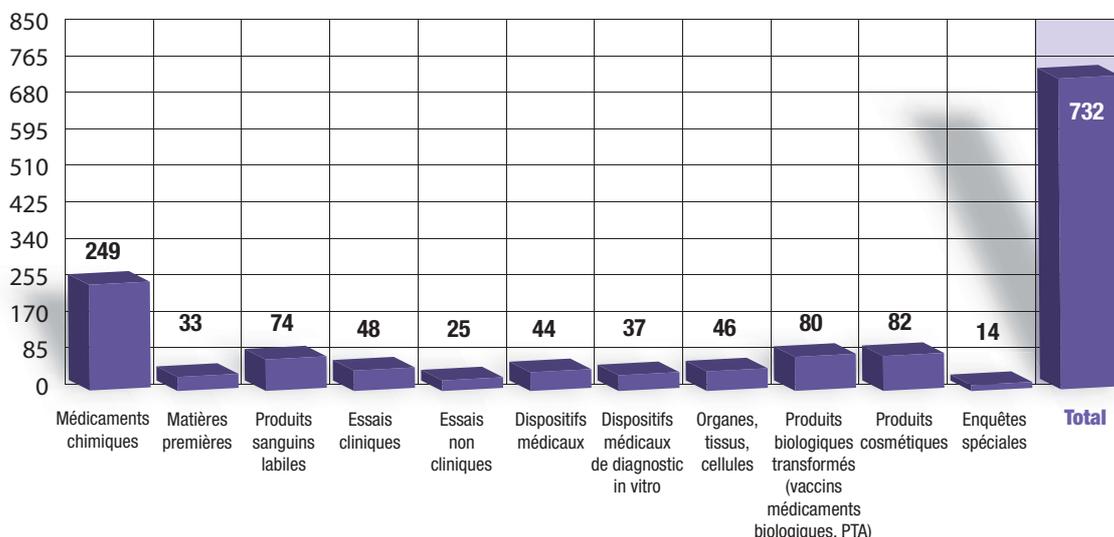
La consultation d'interlocuteurs réguliers de l'Agence dans le cadre du projet d'établissement en 2004, a permis de mieux appréhender l'image de sa direction de l'inspection. Si la compétence des inspecteurs, l'efficacité du département des alertes ou la disponibilité du département établissements ont été bien reconnues, de fortes attentes se sont en revanche exprimées sur certains aspects des productions de routine.

Un renforcement de la démarche de qualité de l'inspection a donc été initié en 2004. L'effort a d'abord été porté sur la réduction des délais d'envoi des rapports d'inspections ou d'élaboration des décisions d'autorisation des établissements.

Le délai moyen d'envoi des rapports d'inspection pharmaceutique est tombé de 133 jours en 2003 à 91 jours en 2004. Dans le cas particulier où des inspections mettent en évidence un grave risque de santé publique, les suites sont engagées avec une réactivité accrue (pour les mises en demeure notamment).

Simultanément, l'harmonisation des rapports se poursuit : en particulier, un système de classement des écarts d'inspection en trois niveaux de gravité pour la sécurité sanitaire des produits est progressivement mis en place, et déjà opérationnel dans certaines unités. Enfin, l'inspection se veut plus transparente par des échanges plus fréquents avec les professionnels lors de manifestations publiques ou par la mise à disposition de données sur le site internet, telles que les listes des fabricants ou importateurs de médicaments expérimentaux en 2004.

**Inspections sur site 2004**



# Les médicaments

## La gestion des défauts de qualité

L'Afssaps instruit l'ensemble des signalements de défaut de qualité portant sur les médicaments, mis en évidence sur le territoire national ou à l'étranger (par le canal de réseaux d'alerte développés dans le cadre de l'Union Européenne, de la convention sur l'inspection pharmaceutique dite convention PIC ou d'Accords de Reconnaissance Mutuelle). L'instruction peut parfois se poursuivre par une « inspection accidents » dans les jours qui suivent.

Elle organise également la mise en œuvre de tous les retraits de lots par les exploitants après évaluation interne des signalements reçus, et de tous les rappels de produits à la demande d'un autre service de l'Agence (ex : rappel suite à un problème de pharmacovigilance). Dans ce deuxième cas, les signalements sont évalués en étroite collaboration avec la vigilance concernée afin d'en mesurer l'impact et de proposer les mesures adaptées.

Pour le médicament, le dispositif de mise en œuvre des retraits utilise principalement deux canaux de diffusion de l'alerte en fonction de la distribution : le circuit des grossistes-répartiteurs pour les officines et le circuit d'alerte par télécopies pour les établissements de santé (I-média). Depuis juin 2004, les établissements de santé sont systématiquement informés même si le médicament a été distribué uniquement en officine.

L'information est également diffusée aux partenaires institutionnels, sur le site Internet de l'Agence et, selon les cas, aux autorités compétentes étrangères.

## Le suivi administratifs des établissements pharmaceutiques

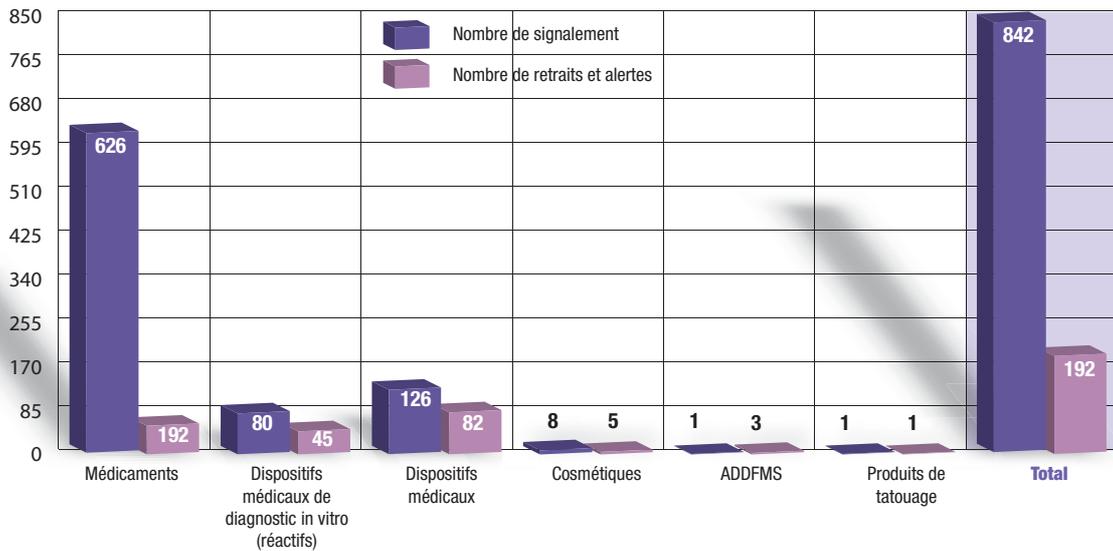
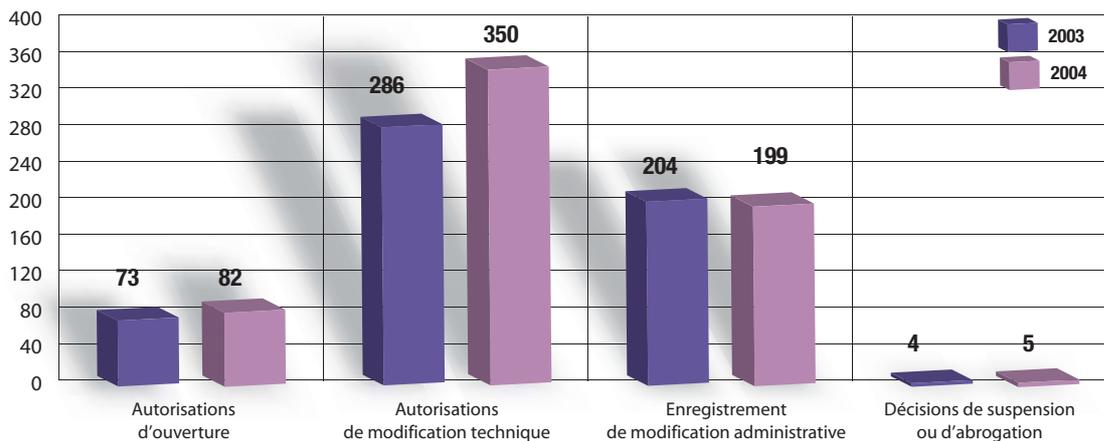
L'Afssaps est chargée de la gestion administrative des établissements pharmaceutiques qui peuvent être fabricant, exploitant, importateur ou distributeur en gros de médicaments à usage humain. L'effort d'information auprès des industriels a été poursuivi en 2004, notamment à travers l'élaboration d'une doctrine sur la fabrication et la distribution en gros du gaz médicinal, dont la diffusion auprès des professionnels est prévue pour le début de l'année 2005, et la préparation d'une doctrine sur la notion d'annexe de stockage de médicaments à usage humain. Un effort a été fourni pour réduire les délais de délivrance des diverses autorisations, d'ouverture et de modification technique. Le modèle de certificat de « Bonnes pratiques de fabrication » établi selon le modèle européen a été révisé en avril 2004.

## L'inspection des sites de fabrication

Le mode d'inspection des médicaments, des matières premières et des produits biologiques transformés est très proche et conduit au développement d'une approche sanitaire commune. Les inspections se déroulent selon un schéma constamment mis à jour en fonction des évolutions réglementaires européennes. Les inspections sont menées sur la base d'un programme annuel tendant à la ré-inspection régulière des établissements, mais intégrant également les signalements recueillis par les vigilances ou les alertes, les demandes d'inspection dans le cadre d'autorisations d'établissements ou d'autorisation de mise sur le marché, ou encore les demandes formulées par des institutions internationales telles que l'OMS ou la DEQM pour les matières premières ou par des pays signataires d'accords avec l'Union européenne.

L'année 2004 a été marquée par le renforcement de l'activité d'inspection dans le secteur pharmaceutique.



**Nombre de signalements et de retraits/alertes en 2004**

**Le suivi administratifs des établissements pharmaceutiques**

**L'inspection des sites de fabrication**

Type de mission	Produits biologiques transformés	Médicaments chimiques et matières premières à usage pharmaceutiques
<b>Nombre total d'inspections</b>	80	282
Inspections de routine « BPF »	65	221
Inspections pour modifications	2	11
Inspections pour ouvertures	6	17
Inspections « Accidents »	2	15
Inspections à l'étranger (EMEA)	1	5
Autres inspections à l'étranger	-	8
Prélèvements EDQM	4	5
<b>Suivi administratif des inspections</b>		
Avertissements	4	37
Mises en demeure	3	12
<b>Nombre total d'instructions</b>	81	197
Demandes de modifications	66	183
Demande d'ouvertures	15	14

# Les produits biologiques (hors médicament)

L'année 2004 a été consacrée à la mise en place des procédures d'autorisation des établissements et organismes chargés de la préparation, de la conservation, de la cession et de la distribution des préparations cellulaires et des produits de thérapie génique.

Ces dossiers sont pour la plupart, en cours d'instruction technique. Les autorisations correspondantes seront dans une large majorité, délivrées avant le 31 décembre 2005. A cette procédure d'autorisation de site, devrait s'ajouter durant l'année 2005, la procédure d'autorisation d'activité d'importation et d'exportation de ces préparations. Compte tenu de la spécificité de ces produits, l'instruction est effectuée en liaison étroite entre la direction de l'inspection et des établissements et la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques. Les premières demandes ont fait l'objet d'un avis de la Commission de thérapie génique et cellulaire siégeant auprès de l'Agence.

Dans le secteur des tissus et cellules, l'activité a porté en grande partie sur l'inspection des banques de cellules ayant déposé, en application du décret 2001/909 du 1<sup>er</sup> octobre 2001, une demande d'autorisation d'activités. Par ailleurs, le programme d'inspection des fournisseurs étrangers de greffons tissulaires a été poursuivi dans le cadre des demandes d'autorisation d'importation/exportation déposées par les banques de tissus françaises.

Au total, 46 inspections ont été menées dont 6 ont fait l'objet de l'envoi d'une lettre de mise en demeure et 3 d'une lettre d'avertissement. Enfin, l'inspection d'un fournisseur étranger de greffon tissulaire a été suivi d'une suspension d'activité d'importation. 34 avis techniques ont également été émis.

Dans le secteur transfusionnel, les inspecteurs ont procédé à la vérification de la conformité aux textes réglementaires de 74 sites. L'inspection a participé aux projets de directives européennes portant sur l'assurance qualité et l'hémovigilance, au projet d'ordonnance et de décrets associés suite à la transposition en droit français de la directive européenne 2002/83/CE du 27 janvier 2003, établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et de ces composants. Par ailleurs, une mission d'audit portant sur le système transfusionnel a été diligentée en Polynésie française, à la demande des autorités locales, conjointement avec l'EFS.

Nature de l'inspection	Nombre
Inspection Banques de cellules	27
Ré-inspection Banques de cellules	4
Inspection Banques de tissus	5
Fournisseur étranger Banques de tissus	1
Sites de prélèvement Etranger	4
Coordination Sites de prélèvement Etranger	2
Sites de prélèvement France	1
Inspection Site de greffe	2
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>

Nature de l'inspection	Nombre
Inspection	74
routine	72
accident/enquête/vigilance	1
inopinée (suivi de mission)	1
Suivi administratif d'inspection	11
avertissement	5
mise en demeure	2
maintien de mise en demeure	4
Avis technique demande d'autorisation des dépôts	134
favorable	39
avec réserves	87
défavorable	6
non recevable	2
Avis technique demande de modification d'agrément des ETS	7

## Fait marquant

### Inspection des banques de cellules

La campagne d'inspection des banques de cellules, débutée fin 2003, s'est poursuivie tout au long de l'année 2004. Ces inspections ont concerné les établissements/organismes (banques de cellules/unités de thérapie cellulaire) ayant déposé, en application du décret 2001/909 du 1<sup>er</sup> octobre 2001, une demande d'autorisation d'activités (préparation, conservation, distribution et cession de cellules et de produits de thérapie cellulaire qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques ou des produits fabriqués industriellement). Sur les 27 banques de cellules inspectées, 6 ont fait l'objet de l'envoi d'une lettre de mise en demeure et 3 d'une lettre d'avertissement. 4 ré-inspections de banques de cellules ont été réalisées dans le cadre du contrôle de la mise en place de mesures correctives. Par ailleurs, la réécriture de bonnes pratiques de thérapie cellulaire a débuté au cours du deuxième semestre de l'année 2004. Ce texte doit remplacer l'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques. Cette révision est nécessaire pour prendre en compte l'évolution des connaissances scientifiques et techniques sur la nature des cellules actuellement transformées et administrées (certains types cellulaires tels que kératinocytes, îlots de Langherans, mélanocytes n'étaient pas couverts par le précédent texte), et le retour d'expérience à la suite d'inspection conduite dans ces banques.

# Les dispositifs médicaux

Le principe de la « nouvelle approche » qui régit les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro nécessite une surveillance efficace du marché. La mise en œuvre des inspections dans ce domaine contribue à la surveillance du marché et s'exerce à plusieurs niveaux : contrôle sur le site des opérateurs industriels des conditions de mise sur le marché des produits, habilitation et contrôle de l'organisme notifié, vérification des conditions permettant l'agrément des organismes de contrôle qualité externe.

En 2004, l'activité a porté sur la participation à la rédaction de textes réglementaires et l'élaboration de référentiels d'inspection correspondants.

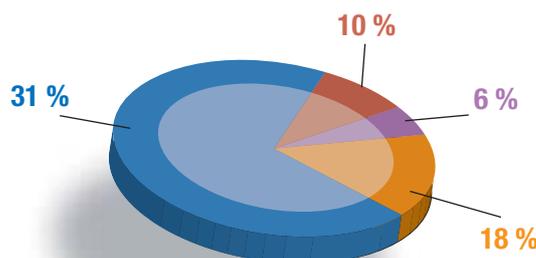
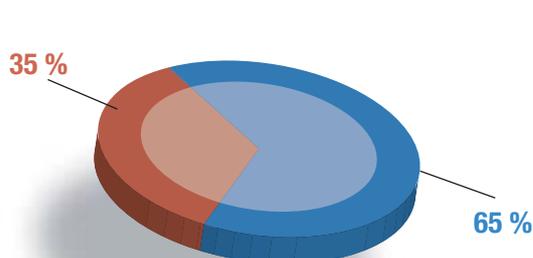
Le programme thématique pluriannuel a été reconduit : inspection des fabricants de lentilles oculaires de contact, de DM de classe I, des sous-traitants de stérilisation

(oxyde d'éthylène et vapeur d'eau) et pour les DIV (marquage CE, distribution, fabrication, vigilance). Des ré-inspections de sites ayant fait l'objet de demandes de mise en conformité ou de décisions de police ont été menées afin de s'assurer de la mise en œuvre, par les industriels, des mesures nécessaires.

D'autres inspections ont porté sur le contrôle qualité externe des installations de mammographie analogique et des installations de radiothérapie externe.

Les inspections des sites industriels ont mis en évidence des insuffisances, notamment en terme de documentation technique et de maîtrise des activités sous-traitées. Ainsi, l'Agence a émis un nombre croissant d'avertissements et de demandes de mise en conformité, ayant conduit pour certaines d'entre-elles à des décisions de police sanitaire.

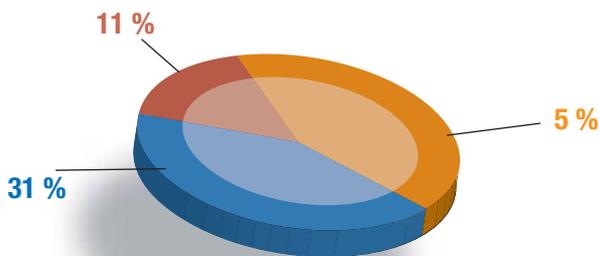
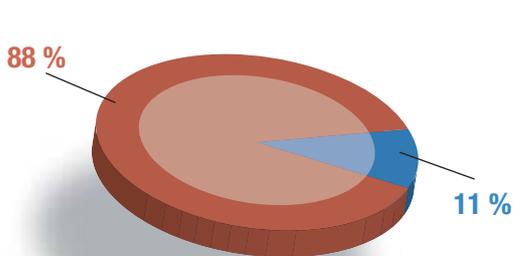
**Répartitions des suites administratives (avertissement, demande de mise en conformité, décision de police sanitaire)**



- Nombre d'inspections réalisées 2004 sans suite administrative
- Nombre d'inspections avec suite administrative

- Nombre d'inspections réalisées en 2004 avec suites pénales
- Nombre d'inspections réalisées en 2004 avec avertissement
- Nombre d'inspections réalisées en 2004 avec demande de mise en conformité
- Nombre d'inspections réalisées en 2004 avec décision de police sanitaire

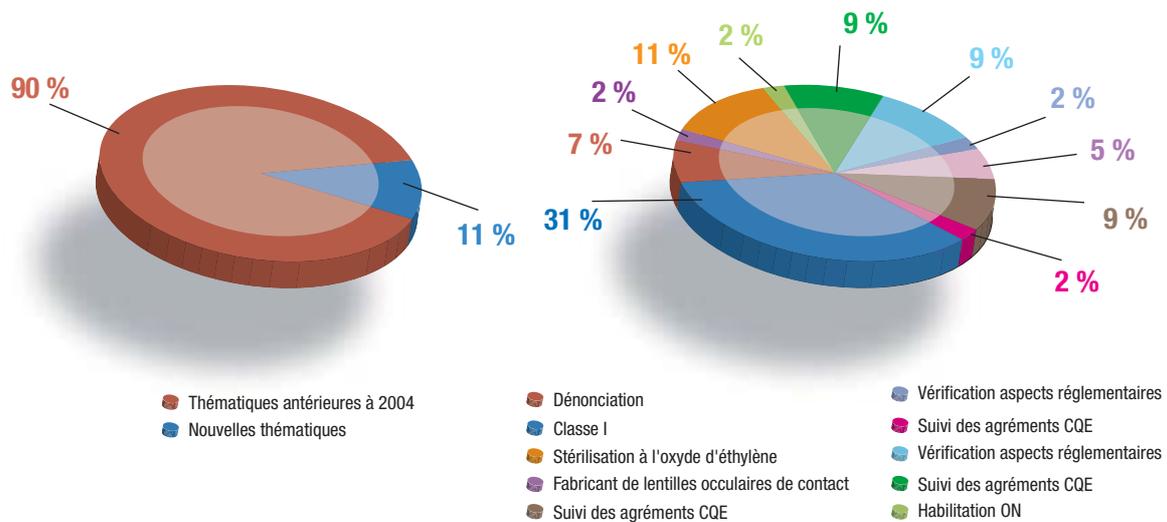
**Répartition des inspections par nouvelles thématiques réalisées en 2004**



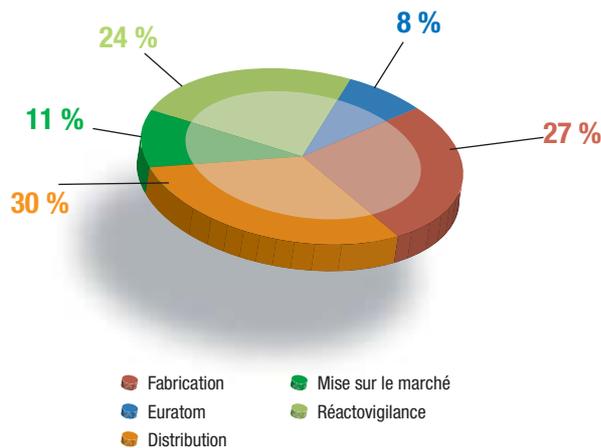
- Thématiques antérieures
- Nouvelles thématiques

- Fabricant de dispositifs médicaux sur mesure
- Agrément de contrôle qualité externe
- Inspection à l'étranger

### Répartition des inspections par thématiques antérieures réalisées en 2004



### Répartition thématique des inspections DMDIV réalisées en 2004



## Fait marquant

### Campagne d'inspection sur les modalités de stérilisation des dispositifs médicaux

Une campagne d'inspection a été initiée en 2002 afin d'évaluer, d'une part, les sous-traitants de stérilisation (10 prestataires) de dispositifs médicaux à l'oxyde d'éthylène prestataires pour le compte de fabricants (responsables de la mise sur le marché de ces produits) ou d'établissements de santé (3 prestataires), et

d'autre part, les fabricants réalisant cette opération pour leur propre compte (8 sociétés). La campagne s'est achevée en 2004. Les inspections ont été réalisées selon la norme harmonisée NF EN 550 « Stérilisation de dispositifs médicaux / validation et contrôle de routine pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène » qui permet de présumer les dispositifs médicaux concernés conformes aux exigences essentielles du Code de la santé publique.

### Résultat

Etablissements inspectés	Suites données	Non conformités majeures constatées
1	Aucune suite administrative ou pénale	
2	Avertissement	Problèmes liés aux modalités de validation notamment lors de la qualification opérationnelle physique et/ou qualification opérationnelle microbiologique (non respect des normes revendiquées).
11	Demande de mise en conformité dont 2 décisions de police sanitaire (dont 1 avec suites pénales)	Charges de stérilisation hétérogènes

# Les produits cosmétiques

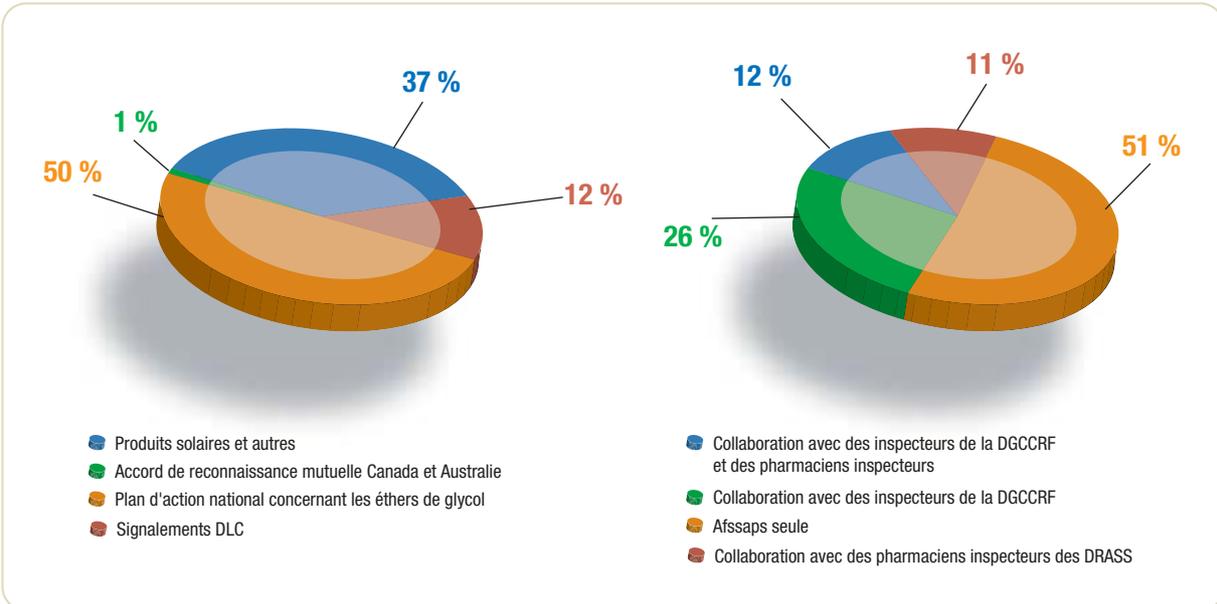
Depuis 1999, l'Agence a poursuivi la mise à jour des déclarations des établissements de fabrication, de conditionnement et d'importation de produits cosmétiques. En particulier, elle s'efforce d'obtenir les déclarations des établissements qui se créent ou qui ne s'étaient pas déclarés. Fin 2004, l'Agence détenait 1500 dossiers d'établissements de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques, en activité. Au total, 350 "fermetures de dossiers de déclaration" d'établissements cosmétiques ont été enregistrées pour 150 nouvelles déclarations d'établissement et 200 mises à jour. Dans un souci d'évoluer en conformité avec la réglementation, les industriels du secteur cosmétique ont sollicité l'Afssaps pour obtenir les documentations relatives à la réglementation cosmétique.

82 inspections ont été réalisées sur des sites de fabrication, ou d'importation de produits cosmétiques mais aussi chez des responsables de la mise sur le marché. La priorité a été donnée aux signalements.

Cette activité a entraîné des retraits de produits, en particulier liés à la présence d'une matière première interdite, à la présence d'une matière première soumise à restriction, ou d'un produit solaire revendiquant un indice de protection solaire élevé non étayé par des résultats d'essais.

Par ailleurs, il a été vérifié qu'aucun éther de glycol interdit n'entrait dans la fabrication de produits cosmétiques. Enfin, les matières premières d'origine animale ont été systématiquement contrôlées, ce qui a permis de constater que les fabricants ont engagé une démarche de substitution des produits à risque ESST. En 2004, aucun produit interdit n'a été mis en évidence.

La conformité réglementaire de ces établissements a été vérifiée. Les non conformités concernaient notamment l'absence de personnes qualifiées responsables ou l'absence de données d'évaluation de la sécurité pour la santé humaine ou encore des erreurs d'étiquetage.



# Les essais cliniques et non cliniques

## Les essais de laboratoire

L'Afssaps inspecte les installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain et les produits cosmétiques.

En 2004, 25 inspections ont été conduites selon quatre programmes :

- examen de 2 études spécifiques
- 4 inspections de routine d'installations d'essais de médicaments à usage humain
- 1 inspection de routine d'installations d'essais de produits cosmétiques
- 18 examens d'études achevées dans le domaine du médicament à usage humain.

Au plan réglementaire, le guide des bonnes pratiques de laboratoire relatif aux produits cosmétiques a été publié au Journal officiel de la République française sous forme d'arrêté en date du 10 août 2004.

L'arrêté du 19 novembre 2004 fixant les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour le médicament à usage humain est paru au Journal officiel de la République française du 2 décembre 2004.

Aux plans européen et international, des réunions régulières de groupes de travail (Londres / Bruxelles et OCDE) permettent d'assurer la reconnaissance mutuelle des données des essais de sécurité non clinique, d'actualiser les textes existants et d'élaborer de nouveaux textes portant adaptation au progrès technique dans ce domaine.

## Les essais cliniques

En 2004, l'Afssaps a conduit des inspections selon trois programmes :

- le premier vise à contrôler la conduite et les données d'essais cliniques de médicaments présentés à l'appui de demandes d'autorisations de mise sur le marché déposées à l'Afssaps ou à l'EMEA
- le second consiste au contrôle de l'organisation et des moyens mis en œuvre par les acteurs en France des recherches biomédicales sur les produits de santé entrant dans le champ de compétence de l'Afssaps notamment les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques
- le troisième vise à recueillir des données cliniques sur des produits de santé mis sur le marché en France. Il s'agit surtout d'inspections approfondies de pharmacovigilance.

De plus, 6 inspections d'essais de bioéquivalence concernant des médicaments génériques ont également été conduites pour le compte de l'OMS.

L'Agence a par ailleurs été impliquée, au niveau national et communautaire, dans de nombreux travaux relatifs à la mise en œuvre de la directive 2001/20/CE, particulièrement le projet de directive relative aux bonnes pratiques cliniques et à l'inspection adopté le 27 septembre 2004.

### Bilan des opérations 2004

Nombre total d'inspections (unité essais cliniques)	63
Inspections d'essais dans le cadre de l'évaluation de demandes d'AMM	14
Inspections d'essais de bioéquivalence pour le compte de l'OMS	6
Inspections d'acteurs des recherches de médicaments en France	18
Inspections d'acteurs des recherches de cosmétiques en France	2
Inspections d'acteurs des recherches de dispositifs médicaux en France	2
Inspections concernant des médicaments déjà mis sur le marché	6
Nombre d'inspections à l'étranger	15
Nombre de conséquences administratives	4
Refus des données de l'essai pour la demande AMM	2
Demande de mise à jour d'un dossier d'AMM	1
Suspension des inclusions dans une recherche de dispositif médical	1

**Fait marquant** 

**Inspection et mondialisation**

La mondialisation des échanges touche particulièrement les produits de santé : médicaments, matières premières, dispositifs médicaux proviennent parfois d'autres continents, de même que certaines études cliniques conduisant à leur mise sur le marché. Certains produits biologiques circulent également au sein de l'Europe. Dans ce contexte, l'inspection veille au maintien de la qualité de fabrication, de la traçabilité des produits et de la fiabilité des données. Trois enjeux orientent son action : la sécurité des produits mis sur le marché européen, l'harmonisation mondiale des règles applicables aux opérateurs, l'appui à des autres autorités.

La sécurité des produits destinés au marché européen est contrôlée par une inspection directe de sites de fabrication ou de sites de réalisation d'essais cliniques, situés en dehors de l'Europe et des pays avec lesquels l'Union européenne a un accord de reconnaissance mutuelle. Ces inspections sont menées pour l'Afssaps elle-même ou pour l'EMA (selon la procédure d'autorisation concernée). Il convient de souligner que le même principe de reconnaissance mutuelle conduit l'Agence à ne pas pouvoir mener d'inspection dans un autre Etat européen, sauf accord de l'autorité locale. Enfin, dans le secteur biologique, l'Agence a inspecté en 2004 des fournisseurs européens de greffons tissulaires.

Seule une minorité des sites de production étrangers, notamment asiatiques, peut être inspectée au regard des moyens dont dispose l'Agence. L'Afssaps participe donc à des démarches de mutualisation des moyens d'inspection ou, a minima, au partage des résultats d'inspection avec ses homologues européens. Le programme d'inspection des matières premières du Conseil de l'Europe (DEQM), auquel elle a contribué en réalisant 8 inspections en 2004, a entraîné la suspension temporaire de deux certificats de conformité. Les échanges d'information dans le cadre de l'OCDE ou de l'Europe pour les essais en sont également une illustration.

Le développement de règles mondialement partagées par les industriels des produits de santé et par les autorités nationales contribue doublement à garantir des produits de même qualité en tout lieu et l'absence de distorsion de traitement des

opérateurs. Il s'agit d'un chantier majeur pour l'inspection ayant pour finalité l'élaboration de guides et de textes réglementaires ou la discussion de cas concrets ou de points de doctrine :

- groupes de travail ad hoc des inspecteurs de l'EMA (BPF, BPL, BPC), des chefs d'agence européens, ou de l'OCDE (BPL, BPC)
- formations ou inspections conjointes d'inspecteurs BPF, BPL, BPC
- schéma PIC/S, scène de diffusion des concepts européens en matière d'inspection BPF. Le prochain président du PIC/S, actuel 1er vice-président, est adjoint au directeur de l'inspection de l'Afssaps
- groupe NBOG de la Commission européenne pour les DM
- cercles d'experts du PIC/S : gaz à usage médical, produits sanguins, organes, tissus, cellules, et principes actifs à usage pharmaceutique
- à un niveau supra-européen, conférence ICH dans laquelle ont notamment progressé en 2004 les travaux sur la gestion du risque relatif à la qualité pharmaceutique (groupe Q9).

L'inspection participe également activement aux audits entre autorités d'inspection BPF européennes (Hongrie, Slovaquie ont été auditées en 2004). Enfin, elle apporte un appui direct à certaines autorités étrangères ou institutions internationales, comme l'OMS. Cette action contribue à renforcer la sécurité sanitaire dans les pays émergents, parfois dans l'optique d'intégrer ces autorités dans de grands réseaux mondiaux comme le PIC/S, mais aussi la sécurité des produits exportés vers l'Europe.

Ainsi, en 2004, cette coopération bilatérale a particulièrement bénéficié aux pays du Maghreb. La coopération avec l'OMS en matière d'études de bioéquivalence a conduit cette dernière à retirer après une inspection réalisée par l'Agence, en août 2004, plusieurs antirétroviraux de la liste de préqualification de médicaments établie dans le cadre du programme ONUSIDA.

Enfin, face à la menace croissante de la contrefaçon de médicaments ou de dispositifs médicaux, l'inspection participe aux échanges d'information internationaux et s'intègre aux réseaux d'autorités (UE, Conseil de l'Europe et OMS) en vue de pouvoir maîtriser d'éventuels cas sur le marché français.

Secteur	Inspections internationales en 2004	Principaux pays
Fabrication pharmaceutique	13	Etats-Unis, Inde
Fabrication des matières premières	8	Inde, Chine
Essais cliniques	15	Inde, République Tchèque
Tissus	3	Allemagne, Ukraine, République Tchèque





# Le bon usage des produits de santé

La publicité, vecteur de bon usage

74

L'accompagnement  
des médecins prescripteurs,  
des pharmaciens et du public

75

L'organisation de rencontres  
avec les professionnels  
et les associations de patients

78

La participation  
aux campagnes  
d'information

79

# La publicité, vecteur de bon usage

*L'Afssaps exerce une activité de contrôle sur la publicité destinée au public et aux professionnels de santé. Les premières font l'objet d'un contrôle préalable, les autres sont contrôlées postérieurement à leur diffusion après dépôt à l'Afssaps. Quel que soit le public visé, la publicité doit répondre à certaines exigences prévues par le code de la santé publique en particulier l'objectivité, le respect de l'autorisation de mise sur le marché, l'absence d'atteinte à la santé publique et le promotion du bon usage. Le respect de ces objectifs permet d'assurer que la publicité diffusée au professionnel de santé préconise la prescription ou la dispensation des médicaments de manière à préserver au mieux l'intégrité du patient et que la publicité destinée au patient lui-même lui permette au mieux de gérer son automédication dans le cadre des produits de prescription médicale facultative.*

Ainsi, la promotion du bon usage d'un médicament au travers de la publicité veille au respect de l'autorisation de mise sur le marché notamment au regard de son indication et de ses conditions d'utilisation, mais également au respect des autres référentiels que sont les avis de la commission de la transparence remplaçant le produit dans un contexte comparatif et les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps et de l'Anaes (reprises dorénavant par la Haute Autorité de Santé en collaboration avec l'Afssaps), les conférences de consensus françaises, européennes, voire internationales et les avis du Comité Supérieur d'Hygiène Publique de France, ayant vocation à situer le médicament dans la stratégie thérapeutique afin de préserver au maximum les chances pour le patient de recevoir un traitement adapté à sa situation particulière.

Pour remplir cet objectif, et au-delà du contrôle exercé a posteriori pour la publicité visant les professionnels de santé et a priori pour la publicité visant le grand public, des recommandations sur le bon usage du médicament

sont élaborées et diffusées aux industriels pour les conduire à élaborer des publicités constituant un vecteur de bon usage des médicaments.

## Bilan 2004 des dossiers examinés en publicité

Publicité médicaments vers les professionnels de santé	
dossiers examinés	8805
dont décisions de mise en demeure (1001 dossiers)	305
dont décisions d'interdiction (55 dossiers)	18
dont décision d'interdiction assortie d'un rectificatif (3 dossiers)	1
dont courriers d'avertissements (615 dossiers)	248
Publicité médicaments vers le grand public	
dossiers examinés	966
dont refus	21
dont visas de publicité sans modifications	302
dont visas de publicité assortis de modifications	640
Publicité autres produits	
dossiers examinés	173
dont refus	6
dont visas assortis de modification	110
dont visas sans modifications	41

## Lecture rapide

### Recommandation sur la publicité comparative

Elle préconise une présentation objective de chacun des produits comparés permettant au prescripteur de choisir le traitement le plus adapté à un patient donné en fonction du rapport bénéfices/risques propre à ce patient.

### Recommandation sur la publicité sur les vaccins

Elle demande la présentation explicite des populations cibles susceptibles de bénéficier de chaque vaccin concerné au regard de l'avis rendu par le Comité Supérieur d'Hygiène Publique de France permettant d'une part au prescripteur de pratiquer la vaccination à bon escient et d'autre part au patient de s'assurer qu'il est ou non concerné par la vaccination promue.

### Recommandation Grossesse

Elle vise à attirer l'attention du grand public sur les médicaments de prescription médicale facultative dont l'utilisation n'est pas recommandée en cas de grossesse. Enfin, toujours dans un souci de bon usage des médicaments et hors contexte réglementaire établi, plusieurs programmes d'information destinés aux patients ont été analysés, au cas par cas, afin de favoriser l'observance au traitement notamment dans le cas de pathologies lourdes et chroniques et/ou de traitements justifiant une auto-administration par le patient. Toutes ces actions concertées contribuent à donner à la publicité des médicaments, du fait de sa fonction d'information des professionnels de santé et des patients, un vecteur incontournable de bon usage.

# L'accompagnement des médecins prescripteurs, des pharmaciens et du public

## Stratégie de communication

La sécurité des produits dépend non seulement de leur qualité mais aussi de leurs conditions d'utilisation. Le bon usage repose sur une information utile à la pratique professionnelle et reflétant l'évolution des connaissances et sur des actions pédagogiques auprès du public. La promotion du bon usage des produits de santé revêt ainsi une importance primordiale qui conditionne les « bonnes pratiques de prescription » et fait du patient un acteur de sa santé.

L'Agence contribue à la promotion du bon usage des médicaments par la production et la diffusion de documents d'information préparés avec ses experts ou avec le concours de ses partenaires naturels (Anaes, Inpes, Cnamts,...) : mises au point et lettres aux prescripteurs, recommandations de bonne pratique, recommandations d'utilisation. Ces différentes sources d'information permettent aux professionnels de santé de disposer de référentiels éclairant leur pratique professionnelle et aux patients d'accéder à une information fiable et indépendante.

La bonne utilisation du médicament est, par ailleurs, liée à la notion d'éducation par des actions pédagogiques de communication auprès du public en collaboration avec tout ou partie des acteurs de la chaîne de santé.

Le principal outil de diffusion de l'information demeure le site Internet de l'Afssaps dont l'accès est libre. Il a pour objectif de fournir, aux professionnels de santé et du public, une information de référence sur les produits de santé.

## Un site de référence sur les produits de santé

Le site propose, pour un volume de plus en plus important de données, plusieurs niveaux d'information destinés à des publics différents : professionnels de santé, experts, usagers,... Le site est aujourd'hui répertorié par la plupart des moteurs de recherche.

Depuis 2004, la navigation a été facilitée par l'introduction d'encadrés intitulés « lire aussi » permettant à un nombre de plus en plus important d'internautes d'accéder à des documents traitant d'un sujet voisin, situés dans une autre rubrique du site.

Le site Internet de l'Afssaps s'est considérablement enrichi en 2004. Parmi les éléments marquants, il faut noter la mise en ligne d'une douzaine de rapports publics d'évaluation (RAPPE), la mise à disposition d'informations sur les activités de réactovigilance et de biovigilance, la possibilité de télé déclaration des préparations hospitalières offerte aux pharmaciens hospitaliers et de téléchargement de bases de données. Depuis la fin de l'année 2004, il est possible de télécharger des fichiers pour reconstituer les bases de données du répertoire des 16 000 spécialités pharmaceutiques et du répertoire des 2 200 médicaments génériques. Enfin, une nouvelle rubrique sur les interactions médicamenteuses a été créée en 2004 et recense les interactions identifiées en 2003 et 2004.

La liste de diffusion électronique, mise en place en 2003, est l'une des évolutions majeures du site. Elle permet aux internautes qui le souhaitent de s'inscrire pour être informés dès la mise à disposition d'une nouvelle information. Ce mode de diffusion de l'information a modifié les statistiques de fréquentation du site Internet de l'Afssaps.

Le nombre de visiteurs est en constante augmentation. En 2004, la progression se confirme tant en nombre de visiteurs (+ 38 %, une moyenne de 9 000 visiteurs par jour ouvré en décembre 2004) qu'en nombre de téléchargements de documents (+ 47 % sur les 10 premiers). Il faut noter une forte augmentation (+ 50 %) de la consultation des pages d'alertes de sécurité sanitaire (retraits de lots, retrait de produits, informations/recommandations) alors que le nombre d'alertes a augmenté de 20 % et que, depuis le mois de novembre 2003, l'intégralité du texte de l'alerte (à l'exception des pièces jointes) est intégrée au message de la liste de diffusion.

## L'information du public

Pour renforcer son message de bon usage, l'Afssaps rend accessibles des documents grand public sur les bénéfices et les risques liés à l'usage de certains médicaments ainsi que sur des principes élémentaires de bonne utilisation : « Vous et votre traitement », « Ce qu'il faut savoir sur ... ». Ces documents, rédigés sous forme de questions-réponses, peuvent être remis par le professionnel de santé aux patients ou directement

téléchargés sur le site de l'Afssaps. Pour l'année 2004, sont notamment disponibles des informations sur la fièvre chez l'enfant et la sécurité d'emploi des coxibs.

L'année 2004 ouvre, par ailleurs, une réflexion sur l'amélioration de la diffusion d'information du public dans le cadre de partenariats avec des organismes tiers mais également par la création de rubriques plus adaptées sur le site Internet de l'Afssaps, en particulier l'ouverture de portes d'entrées mieux ciblées sur ses différents publics. Cette réflexion a déjà commencé à se concrétiser par la mise en place en décembre 2004 d'un processus d'échange et de concertation noué avec un ensemble d'associations de patients.

## L'information des professionnels de santé

Des informations sont régulièrement relayées aux professionnels de santé (prescripteurs, pharmaciens, correspondants locaux de vigilance, utilisateurs...) afin d'actualiser les données sur la sécurité d'emploi et la bonne utilisation des produits de santé. Cette activité se traduit par l'élaboration et la diffusion de recommandations (lettres et mises au point, recommandations de bonne pratique pour le médicament ou d'utilisation pour le dispositif médical,...) et de bulletins d'informations destinés principalement aux équipes exerçant une activité de vigilance. L'ensemble de ces informations est disponible sur le site Internet de l'Agence.

### Les lettres et mises au point

Les lettres diffusées aux prescripteurs fournissent des données concises et actualisées sur les conditions de prescription et de suivi des patients. Elles sont, dans la plupart des cas, élaborées dans un contexte de signalement sur la sécurité d'emploi des médicaments. En 2004, une vingtaine de lettres ont été diffusées aux prescripteurs et une dizaine de recommandations d'utilisation ont été mises à la disposition des professionnels utilisateurs de dispositifs médicaux.

Les mises au point définissent une stratégie thérapeutique à partir de la synthèse des données scientifiques les plus récentes et d'un consensus recueilli auprès d'experts externes, tout en prenant en compte les référentiels de l'Agence, notamment les évaluations et avis des commissions d'AMM et de la Transparence. Leur élaboration obéit à plusieurs critères : recueil de nouvelles données modifiant le rapport bénéfice/risque, constatation d'un mésusage, nécessité

de définir une prise en charge raisonnée dans un contexte médical spécifique. Elles constituent un mode de communication réactif, en phase avec l'actualité et permettent de définir rapidement des recommandations pratiques face à un problème de santé publique.

### Mises au point publiées en 2003 et 2004

- le traitement antibiotique des gastro-entérites à *Shigella sonnei*
- le bon usage des calcitonines
- les opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses
- le traitement par les anticoagulants antivitamines K
- le traitement hormonal substitutif de la ménopause
- le diéthylstilbestrol (D.E.S.) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) et le risque de complications génitales et obstétricales

### Les rapports publics d'évaluation (Rappe)

Depuis juin 2004, l'Afssaps met en ligne sur son site Internet des rapports publics d'évaluation (Rappe) pour les nouvelles Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ou les modifications majeures de ces AMM. Le Rappe fait état des principales données scientifiques du dossier d'AMM pour en extraire les points majeurs. Il rapporte les éléments de discussion et les conclusions qui ont amené l'Afssaps à accorder une AMM. Pour rappel, les spécialités ayant fait l'objet d'une évaluation européenne centralisée bénéficient d'un rapport d'évaluation appelé EPAR (European Public Assessment Report) disponible en langues anglaise et française sur le site de l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

### Rappe disponibles sur le site Internet

- |                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| ■ Adatrel, Vunexi, Zipereve | (novembre 2004)  |
| ■ Certican                  | (juin 2004)      |
| ■ Copaxone                  | (août 2004)      |
| ■ Effexor                   | (janvier 2005)   |
| ■ Ezetrol/Ezetimibe         | (septembre 2004) |
| ■ Myfortic                  | (janvier 2005)   |
| ■ Niaspan                   | (octobre 2004)   |
| ■ Rovalcyte                 | (juillet 2004)   |
| ■ Seroplex                  | (juillet 2004)   |
| ■ Vesicare                  | (novembre 2004)  |
| ■ Vistabel                  | (avril 2004)     |

## Recommandations de bonne pratique : Lecture rapide

### Antibiothérapie par voie locale

Dans le cadre de la maîtrise de l'usage des antibiotiques et de l'essor des résistances bactériennes, il est apparu essentiel de limiter l'usage des antibiotiques locaux aux situations dans lesquelles ils ont fait la preuve de leur intérêt. Bien que les antibiotiques par voie locale ne représentent qu'une faible proportion de la totalité des antibiotiques reçus par la population, il est apparu important de réévaluer leur innocuité et leur efficacité dans trois domaines de prescription les plus courantes : l'ORL, l'ophtalmologie et la dermatologie.

Pour chacun de ces domaines, les recommandations ont pour objectif de rappeler le diagnostic clinique et bactériologique des situations cliniques pouvant faire l'objet d'une prise en charge par antibiothérapie locale, de préciser les indications des antibiotiques locaux (traiter ou ne pas traiter) et de situer la place des différentes molécules et formes galéniques.

### Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique

A la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement hormonal substitutif de la ménopause, l'Afssaps a actualisé les RBP de juin 2003 sur les traitements médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique.

Les stratégies proposées reposent sur la densitométrie (paramètre modifiable par les traitements).

Elles tiennent compte de l'âge et des antécédents de fracture, qui sont, en plus de la densitométrie, les déterminants essentiels du risque de fracture.

Elles concernent les patientes chez lesquelles les autres causes d'ostéopathie fragilisante ont été éliminées et chez lesquelles l'ensemble des facteurs de risque a été évalué et quantifié.

L'arrivée, sur le marché de nouveaux médicaments, notamment le ranélate de strontium et l'ibandronate, conduira à une nouvelle actualisation de ces recommandations en 2005.

### Traitement médicamenteux du fibrome utérin

Ces recommandations, élaborées à la demande de la Cnamts, rappellent que les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes de l'utérus, dont le symptôme le plus fréquent est une perte menstruelle importante sans qu'il existe une relation causale systématique.

Il n'y a aucune indication à recourir à une thérapeutique médicamenteuse en cas de fibrome asymptomatique. Le fibrome sous-muqueux ne relève jamais d'un traitement médical mais représente toujours une indication chirurgicale, indépendamment de l'état endométrial.

En cas de fibrome symptomatique, les traitements sont toujours de courte durée (< 6 mois) et visent les symptômes attribués au fibrome. Les progestatifs ne réduisent pas le volume des fibromes et n'empêchent pas leur croissance. Ils n'agissent que sur la composante oedémateuse péri-fibromateuse. Les anti-fibrinolytiques comme l'acide tranexamique sont

efficaces sur les ménorragies fonctionnelles et sont prescrits pendant le saignement. Les agonistes de la GnRH entraînent la diminution de la taille de l'utérus et du volume des fibromes, augmentent le taux d'hémoglobine préopératoire et diminuent les pertes sanguines peropératoires.

### Les médicaments inducteurs de l'ovulation

Ces recommandations ont été élaborées à la demande de la Cnamts. Le maniement des inducteurs de l'ovulation exige une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine médical. Un bilan des causes et des facteurs associés à la stérilité est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement.

Le citrate de clomifène est recommandé comme traitement de première intention de la stérilité par anovulation ou dysovulation à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées d'origine haute avec test au progestatif négatif. Il n'est pas recommandé en pratique courante dans la stimulation de l'ovulation associée à la fécondation in vitro (FIV). L'utilisation des gonadotrophines est recommandée dans l'induction de l'ovulation hors procréation médicalement assistée, l'induction de l'ovulation en vue d'insémination intra-utérine, la stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde. L'utilisation des agonistes et des antagonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée. L'utilisation de la GnRH pulsatile est recommandée dans l'induction de l'ovulation.

### Les stratégies contraceptives

Dans le cadre de la prévention des grossesses non souhaitées, et à la demande de la Direction générale de la santé, l'Anaes a élaboré des RBP sur les stratégies contraceptives, en collaboration avec l'Afssaps et l'Inpes.

Leur objectif est l'établissement d'un état des connaissances sur les méthodes de contraception disponibles chez la femme et la production de recommandations sur la prescription des méthodes contraceptives, sur l'information des femmes par les soignants et sur l'aide au choix d'une méthode contraceptive. L'objectif final vise à ce que chaque méthode de contraception soit adaptée à la situation personnelle de chaque femme et qu'elle soit, de fait, bien acceptée et bien menée.

Ces recommandations pour la pratique clinique abordent successivement les méthodes contraceptives disponibles en France, les options contraceptives dans diverses situations particulières : adolescence, post-partum, pré-ménopause, les critères psycho-sociaux à prendre en compte lors du choix d'une méthode contraceptive, l'accompagnement d'une femme et/ou d'un couple dans le choix d'une méthode contraceptive. Quinze messages clés sont fournis en fin de texte.

## Les recommandations de bonne pratique (RBP)

Les RBP font le point sur l'état des connaissances scientifiques en matière de soins et de prescriptions des produits de santé. Elles ont pour objectif d'identifier les pratiques utiles ou infondées, dans une situation clinique donnée et ont, pour certaines d'entre elles, été élaborées en partenariat avec l'Anaes qui a rejoint la Haute Autorité de Santé début 2005.

Elles s'appuient sur un argumentaire référencé élaboré par un groupe d'experts ad hoc, à partir des données scientifiques publiées dans la littérature et des données issues de l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des produits de santé, des évaluations des dispositifs médicaux, des évaluations menées pour apprécier le service rendu.

La diffusion de ces recommandations de bonne pratique

s'effectue par le biais de publications dans des revues scientifiques et professionnelles, par leur mise à disposition sur le site Internet de l'Afssaps et leur présentation à des congrès scientifiques.

## Les bulletins d'information

Principalement destinés aux réseaux de vigilances, ces périodiques d'information destinés permettent d'assurer un retour d'information aux professionnels de santé présents dans les réseaux et de répondre ainsi à leurs attentes, en rendant plus lisibles les actions menées ou les décisions prises par l'Agence, auxquelles ils contribuent largement.

En 2004, l'Afssaps a édité 6 numéros du bulletin Vigilances (numéros 19 à 24) et 4 numéros du bulletin Hémovigilance, tous deux accessibles sur le site Internet de l'Afssaps. Elle a également publié le 1<sup>er</sup> numéro du contrôle national de qualité diffusé auprès des laboratoires d'analyse de biologie médicale.

# L'organisation de rencontres avec les professionnels et les associations de patients

L'Agence organise activement depuis deux ans, dans ses locaux, des réunions d'information destinées à apporter aux professionnels de santé des précisions sur l'évolution de la réglementation et à accompagner les changements induits par la mise en oeuvre de nouveaux textes législatifs et réglementaires.

En 2004, ces réunions ont notamment permis de faire le point sur les nouvelles modalités de déclaration des préparations hospitalières par les pharmaciens hospitaliers, la transposition de la directive relative aux essais cliniques de médicaments auprès des promoteurs institutionnels, de présenter le bilan des contrôles externes des cellules souches hématopoïétiques de 1999 à 2003 auprès des responsables des sites de préparation des produits de thérapie cellulaire, de rappeler les exigences réglementaires et normatives du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène aux prestataires de stérilisation, aux organismes professionnels concernés et aux organismes notifiés.

L'Agence est également partie prenante dans les réunions de groupes d'experts européens organisées chaque année dans un des pays de l'Union. A ce titre, elle a notamment accueilli le Clinical Evaluation Task Force sur les dispositifs médicaux et assuré la présidence d'une réunion de travail sur la standardisation d'une méthode de diagnostic génomique viral, utilisée pour le contrôle des produits sanguins.

En marge des contacts réguliers noués avec les professionnels de santé, l'Afssaps a engagé une réflexion sur le rôle des associations de patients au sein des instances de santé et au processus conduisant à une meilleure connaissance des produits de santé. Dans ce cadre, elle a réuni une trentaine d'associations de patients en décembre 2004, pour ouvrir un espace d'échange et de concertation. La réflexion se poursuit avec la mise en place de quatre groupes de travail : transparence et diffusion de l'information, vigilances des produits de santé, de l'information des patients sur l'accès précoce aux médicaments et procédures d'échanges entre l'Afssaps et les associations.

**Fait marquant** **Les 2<sup>èmes</sup> journées de l'Afssaps**

Les 15 et 16 juin 2004, l'Afssaps a organisé pour la deuxième fois ses journées d'information. Ce grand rendez-vous constitue une occasion unique de rencontrer l'ensemble des interlocuteurs de l'Afssaps, institutionnels, professionnels de santé, industriels et associations de malades.

Les journées de l'Afssaps sont le témoignage de l'engagement de l'agence au service de la santé du public. Elles sont essentielles pour évaluer son action. Elles se composent de temps forts, en prise directe avec les domaines d'action et les engagements de l'Agence. Elles permettent d'éclairer sa mission de sécurité sanitaire mais aussi d'assurer un retour

d'information à l'ensemble des acteurs de la santé publique qui, sur le terrain, observent, agissent et informent. Cet échange essentiel renseigne l'Afssaps sur son action d'anticipation, d'analyse et de gestion du risque pour la sécurité des produits de santé.

La session 2004 des journées a posé en particulier les conditions d'une évaluation indépendante du bénéfice et du risque pour la sécurité des malades, a exposé les enjeux nationaux, européens et internationaux d'une évaluation partagée du risque et a mis en évidence l'expertise de l'Agence au service des grands plans de santé publique du gouvernement.

## Les auditions publiques

Pour répondre à sa mission d'information, l'Afssaps a co-organisé deux auditions publiques conduisant à dresser un état des lieux et répondre

aux interrogations exprimées par un public large de professionnels et d'usagers.

**Fait marquant** **Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux**

Le 9 novembre 2004, l'Afssaps, l'Anaes (nouvelle HAS) et l'Inserm ont organisé, à la demande de Philippe Douste-Blazy, Ministre des Solidarités, de la Santé et de la Famille, une audition publique d'experts consacrée à la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et à la sclérose en plaques. Cette audition a poursuivi les travaux de la réunion de consensus organisée sur le même thème, en septembre 2003. L'objectif était de faire un état des lieux des données disponibles et de réexaminer les recommandations faites en septembre 2003. La commission d'audition a analysé l'ensemble des données, tant épidémiologiques que cliniques et physiopathologiques, en accordant une attention particulière à l'étude de Hernan publiée en septembre 2004 et aux données préliminaires de la cohorte Kidmus. La commission a confirmé l'importance des recommandations faites en 2003, notamment celle de la vaccination universelle des nourrissons, la nécessité d'un rattrapage de la vaccination chez les enfants et les préadolescents, et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition au virus. Les experts ont également souligné

l'intérêt de disposer régulièrement de données sur la situation de l'hépatite B et ses complications, et sur les pathologies démyélinisantes centrales, afin de pouvoir suivre l'évolution du rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB. Le rapport d'orientation de la commission d'audition est disponible sur le site Internet de l'Afssaps, dans la rubrique Documentation et publications.

**Traitement hormonal substitutif de la ménopause**

De récentes données scientifiques sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) ont conduit l'Afssaps à réévaluer les bénéfices mais aussi les risques liés à son utilisation.

L'Anaes et l'Afssaps ont organisé le mardi 27 avril 2004, à la demande de la Direction générale de la santé et avec le soutien de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), une audition publique sur le bon usage des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS) en France. Cette audition a donné lieu à un rapport d'orientation qui comprend 12 messages clés à l'attention des femmes. Il est disponible sur le site Internet de l'Afssaps.

## La participation aux campagnes d'information

L'Afssaps est une composante importante de l'organisation de la santé publique. Elle met son expertise au service de campagnes de santé publique. Le plan d'action, piloté par la Cnamts, sur le bon usage des antibiotiques en direction des professionnels de santé, intègre les recommandations de bonne pratique

de l'Afssaps sur l'antibiothérapie en pratique courante. Dans le cadre de la mise en place du tarif forfaitaire de responsabilité, calculé à partir du prix des médicaments génériques, l'Afssaps a contribué à l'élaboration de la liste des groupes génériques soumis au TFR.





# La contribution aux programmes et actions de santé publique

La contribution aux plans de santé publique **82**

La participation à la réflexion sur les grands thèmes du champ sanitaire **85**

La participation à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires **87**

Les thèmes d'intervention de l'Afssaps sur saisine du ministre chargé de la santé **89**

# La contribution aux plans de santé publique

## Le dispositif national de suivi des cas de soumission chimique

La soumission chimique ou médicamenteuse se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, agressions, actes de pédophilie) ou délictuelles (vol) d'un ou de plusieurs produit(s) psychoactif(s) à l'insu de la victime. Les résultats d'une enquête nationale, menée entre 1998 et 2002, sur l'usage criminel des produits psychoactifs a montré que :

- la prise en charge des victimes était insuffisante, certainement par manque d'information des acteurs concernés
- le recueil des cas était incomplet car non systématique
- l'absence d'équipement et de compétence spécifiques des laboratoires d'analyses ne permettait pas d'obtenir des données biologiques fiables.

Au vu de ces éléments, l'Afssaps a décidé de mettre en place un dispositif de recueil national prospectif annuel. Le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Fernand Widal, responsable de l'enquête, centralise tous les cas recueillis par l'ensemble des CEIP, des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), des Centres Anti-Poison (CAP), des services d'urgence, des services de médecine légale et des laboratoires d'analyses toxicologiques habilités. Un protocole, disponible sur le site Internet de l'Afssaps, a été établi afin de définir les circonstances de prise en charge des victimes et le rôle de chaque intervenant dans ce dispositif.

Ce dispositif, effectif depuis le mois de juillet 2003, a pour objectif d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique survenant en France, conduisant à l'identification qualitative et quantitative des substances impliquées, la connaissance des contextes d'agression et du mode opératoire des agresseurs et enfin, l'évaluation des conséquences cliniques de la prise du ou des produits.

Les résultats de cette étude doivent permettre de réaliser des messages de prévention adaptés et actualisés à l'intention du grand public et des professionnels de santé, et à plus long terme, de modifier les autorisations de mise sur le marché des produits incriminés afin de limiter leur usage criminel. A cette fin, une des solutions proposées est l'application systématique de mesures galéniques à tous les

médicaments impliqués dans la soumission chimique. Par exemple, un colorant bleu et un excipient entraînant la formation d'une pellicule sur toute boisson dans laquelle il est introduit ont été ajoutés aux comprimés de Rohypnol® (flunitrazépam).

Cinq mois après le début de l'enquête, un bilan a été effectué en janvier 2004. Quarante cas ont été recueillis dont trente-deux en Ile-de-France et huit dans les autres régions. L'analyse des données montre que la victime, âgée en moyenne de 33,5 ans, est une femme dans 58 % des cas. L'agresseur, souvent un homme, est inconnu dans 50 % des cas et connu dans 33 % des cas. Le vecteur utilisé est une boisson alcoolisée dans 50 % des signalements, une boisson non alcoolisée ou un aliment dans les autres descriptions.

Les principes actifs identifiés sont des benzodiazépines (35 fois), des anti-histaminiques H1 (11 fois), des opiacés (9 fois), des antidépresseurs (8 fois), ou appartiennent à d'autres classes thérapeutiques (4 fois). Alors qu'auparavant le flunitrazépam était très souvent incriminé dans les cas de soumission chimique, il n'a été détecté que dans un cas sur la période étudiée, prouvant ainsi l'efficacité des modifications galéniques opérées sur les comprimés de Rohypnol®.

Malgré une première évaluation satisfaisante, il a été décidé, un an après sa mise en place, d'améliorer encore ce dispositif. Des fiches de procédure de recueil ont ainsi été élaborées afin de clarifier et de codifier les actions de chacun des intervenants, de les guider dans leur prise de contacts éventuels et d'harmoniser leurs rôles respectifs. Ces procédures seront distribuées aux professionnels concernés et disponibles sur le site Internet de l'Afssaps courant 2005.

## Canicule et grand froid

L'exposition d'un individu à des températures extérieures extrêmes est susceptible d'entraîner de graves complications et/ou une aggravation de pathologies pré-existantes. Certains sujets fragilisés s'adapteront plus lentement et plus difficilement. C'est le cas par exemple des personnes âgées, d'autant plus qu'elles sont atteintes de pathologies sous-jacentes (en particulier cardiovasculaires, rénales, respiratoires et neuropsychiatriques) et traitées par des médicaments.

A ce titre, l'Afssaps a fait le point sur l'état des connaissances des risques liés à l'utilisation des médicaments susceptibles d'interagir avec les mécanismes d'adaptation de l'organisme aux températures extrêmes. Elle a rédigé des recommandations qui renseignent sur les mesures adaptées, sur le bon usage de certains médicaments, en particulier pour les patients à risque, et sur la conservation des médicaments lors de fortes variations de température.

## Médicaments et conduite automobile

Le rôle des médicaments est connu dans la survenue d'accidents de la route. Les psychotropes sont retrouvés chez environ 10 % des personnes tuées ou blessées lors d'un accident. La France a été un des premiers pays européens à prendre une mesure concrète pour répondre à ce problème de santé publique et, depuis 1999, l'Afssaps demande aux fabricants d'apposer un pictogramme sur le conditionnement des médicaments présentant des effets sur la capacité à conduire les véhicules.

Le problème posé par les médicaments au volant est plus complexe que celui de l'alcool et des drogues illicites. Leurs effets sur la conduite sont nombreux et variables : l'altération de la vigilance est le facteur de risque le plus connu, mais certains médicaments peuvent aussi entraîner des troubles visuels, des troubles du comportement, des malaises d'origine cardiovasculaire, d'origine métabolique etc. Il existe également d'autres facteurs de risque associés : voie d'administration, état pathologique, prise concomitante d'autres médicaments, d'alcool ...

Toujours par contraste avec l'alcool et les drogues, la prévention du risque lié aux médicaments ne peut pas passer par des mesures visant à accroître les contrôles et à aggraver les sanctions. Celles-ci seraient un facteur d'exclusion des malades ou pourraient les inciter à abandonner leur traitement ou à en choisir un autre moins bien adapté à leur cas.

Face à ce constat, le Comité Interministériel de la Sécurité Routière (CISR) a fait appel en 2003 à l'expertise de l'Agence pour classer les médicaments

en fonction de leur dangerosité vis-à-vis de la conduite automobile. Pour cela, l'Afssaps travaille avec un groupe d'experts multidisciplinaire. Les réflexions du groupe ont tout d'abord permis de concevoir une classification du risque. Puis, une méthode d'évaluation a été mise au point. En 2004, plus de la moitié des médicaments pouvant avoir un effet délétère ont été évalués, soit plus de 300 substances actives. Ces travaux devraient déboucher, dès 2005, sur des mesures d'information et de formation à destination des professionnels de santé et du grand public.

## L'action de l'Afssaps pour le dépistage et le traitement du Cancer

### Médicaments anticancéreux et chimiothérapie à domicile

Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004, dit "décret rétrocession", stipule que tout médicament classé en réserve hospitalière n'est plus disponible par la procédure de rétrocession qui reste, toutefois applicable aux médicaments classés en "prescription hospitalière".

Initialement, les médicaments anticancéreux ont été proposés pour un classement en réserve hospitalière, compte tenu de leurs conditions d'emploi particulières, notamment en matière de reconstitution, de surveillance lors de l'administration, et de gestion des déchets pour certains d'entre eux.

Ce classement en réserve hospitalière empêchait cependant le développement de la chimiothérapie anticancéreuse à domicile, affirmé comme l'un des objectifs du Plan Cancer. Pour résoudre cette contradiction, l'Afssaps a revu le régime de prescription de nombreux anticancéreux, en concertation avec la DGS et la DHOS, après consultation d'un groupe d'experts en onco-hématologie et avis de la Commission d'AMM. Il a été décidé que plus de 150 spécialités pouvaient être placées sur la liste de prescription hospitalière, qui autorise la rétrocession. Toutefois, afin d'encadrer les pratiques et d'assurer la sécurité des patients, les possibilités de rétrocession ont été limitées aux anticancéreux injectables à la condition que les partenaires de la structure de soins,

qui délivre la chimiothérapie à domicile, signent une convention. Cette convention dispose que les médicaments sont préparés et délivrés correctement, que l'administration aux patients se fait dans des conditions de sécurité analogues à celles de l'hôpital, que les déchets générés sont recyclés conformément aux impératifs en vigueur, et que l'ensemble du circuit est conforme à celui décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et dans les recommandations édictées par l'ex-ANAES (HAS).

Les textes suivants décrivent ces nouvelles dispositions et les conditions préalables à l'usage en ville des anticancéreux inscrits sur la liste de prescription hospitalière :

- arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique
- arrêté du 17 décembre 2004 fixant la liste prévue à l'article L.5126-4 du code de la santé publique
- circulaire DHOS/E2/2004/630 du 27 décembre 2004 relative à la vente de médicaments au public par les pharmacies à usage intérieur de certains établissements de santé.

### **Contrôle de qualité des appareils de radiothérapie**

Après la mise en place en 2003 du contrôle de qualité des installations de mammographie analogique, l'année 2004 a permis à l'Afssaps d'affirmer sa participation à la lutte contre le cancer. Avec 330 accélérateurs d'électrons et 60 dispositifs de télécobalthérapie actuellement en service, la radiothérapie externe reste une des modalités majeures du traitement du cancer.

Les 2 décisions de l'Afssaps du 2 mars 2004 fixent désormais les modalités des contrôles de qualité interne et externe qui doivent être mis en œuvre par les exploitants des installations de radiothérapie externe. Ces contrôles ont pour objectif de s'assurer des performances de ces installations et contribuent ainsi à l'efficacité et la sécurité des irradiations auxquelles sont soumises les patients.

### **Contrôles en laboratoire des antinéoplasiques**

Les contrôles ont porté sur l'évaluation des qualités physico-chimiques (identification et dosage en principe actif, évaluation de substances apparentées selon les spécifications du fabricant) et microbiologiques (stérilité et recherche d'endotoxines bactériennes) ainsi que sur

l'évaluation de l'activité antimittotique (détermination de l'IC50 sur lignées cellulaires tumorales) de 42 spécialités appartenant aux 9 groupes suivants :

- Doxorubicine (7) : ADRIBLASTINE, DOXORUBICINE
- Carboplatine (6) : CARBOPLATINE, PARAPLATINE
- Cisplatine (17) : CISPLATINE, CYSPLATYL
- Oxaliplatine (1) : ELOXATINE
- Pirarubicine (3) : THEPRUBICINE (7 lots)
- Daunorubicine (2) : CERUBIDINE, DAUNOXOME
- Gemcitabine (2) : GEMZAR
- Mitoxantrone (3) : NOVANTRONE
- Etoposide (1) : ETOPOS

15 autres spécialités de la classe des antinéoplasiques et 2 anticorps monoclonaux ont fait l'objet de contrôles en laboratoire au niveau européen, dont 3 par les laboratoires de l'Agence.

### **Spécialités**

Caelix, Emenestane, Foscan, Glivec, Herceptin, Hycamtin, Myocet, Panretin, Temoral, Targretin, Taxotere, Visudyne, Xeloda et les deux anticorps monoclonaux Mabcampath et Mabthera.

### **Résultats**

Les premières analyses physico-chimiques réalisées fin 2003 ont mis en évidence une non conformité (déficit en principe actif d'environ 10 %) pour tous les lots de Theprubicine analysés. Le titulaire d'AMM a été mis en demeure de procéder aux mesures nécessaires pour mise en conformité de sa nouvelle production. Un nouveau contrôle a été effectué fin 2004 sur les nouveaux lots de cette spécialité et a donné des résultats conformes. Une information a été effectuée auprès des cliniciens lors de la mise sur le marché des nouveaux lots dans la mesure où cette spécialité fait l'objet d'un certain nombre de protocoles cliniques. Au plan microbiologique, toutes les spécialités analysées sont conformes aux spécifications du dossier ou de la Pharmacopée Européenne. L'activité antimittotique (exprimée par la mesure de l'IC50) est comparable entre les spécialités au sein d'une même famille.

### **Perspectives**

Dans le cadre des contrôles programmés des anticancéreux, l'analyse des spécialités à base d'etoposide sera poursuivie en 2005. Les contrôles des spécialités à base d'epirubicine et d'idarubicine seront initiés, ainsi que ceux des spécialités de la famille des Sétrons (17 spécialités), indiquées en prévention ou dans le traitement des nausées et vomissements induits par les traitements de chimio- et/ou radiothérapie. Ces contrôles relèvent d'un programme plus large sur les anticancéreux, intégrant également les contrôles en urgence, les demandes de contrôles non-programmés, la vérification de monographies.

# La participation à la réflexion sur les grands thèmes du champ sanitaire

## La lutte contre le bioterrorisme

L'Afssaps continue à apporter son assistance scientifique et technique dans le cadre de la mise en œuvre des plans gouvernementaux Biotox, Piratox et Vigipirate auprès de la Direction générale de la santé et en liaison avec le Haut Fonctionnaire de Défense du ministère de la santé. Elle poursuit des actions déjà engagées après les événements survenus le 11 septembre 2001 aux Etats-Unis.

Dans le cadre de la réglementation des micro-organismes et toxines, les missions de l'Afssaps ont été élargies. Un accord Franco-Chinois a été signé en 2004 dans lequel l'Afssaps a notamment pour mission la mise en place de cette réglementation en Chine.

De nouvelles actions ont été mises en place au niveau des laboratoires de contrôles de l'Afssaps pour effectuer le contrôle de la qualité des stocks d'antidotes de variole, constitués par le ministère de la santé.

Par ailleurs, les laboratoires de contrôle de l'Afssaps pourraient être prochainement intégrés dans le réseau des laboratoires Biotox/Piratox existant, en vue d'être associés à l'analyse des produits de santé en cas de menace terroriste. L'Afssaps participe aux travaux du Conseil scientifique de ce réseau de laboratoires.

## La contrefaçon

La contrefaçon de produits de marque est en fort développement et génère pour les services des douanes et de la répression des fraudes, une activité en forte croissance. Lorsque la contrefaçon concerne les produits de santé, la lutte prend un caractère particulier compte tenu du risque sanitaire associé. Dans ce contexte, l'Afssaps est devenue un interlocuteur à part entière.

A ce jour, aucun cas avéré de contrefaçon de médicament n'a été notifié par le circuit de distribution des grossistes, des officines et d'hôpitaux. Cependant, ce constat ne tient pas compte des cas résultant de la livraison directe à des particuliers dans le cadre de commandes via Internet. En revanche, des cas de contrefaçon ont été constatés dans le domaine du dispositif médical dont la distribution ne

relève pas d'opérateurs autorisés. Dans ce cas, outre le traitement du dossier lié à des faits passibles de sanctions pénales, l'Agence a mené une action de sensibilisation des distributeurs.

## La réduction du risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

### Evaluation du sang et de ses composants

L'analyse du risque de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), par le sang et ses composants, fait l'objet d'actualisations annuelles depuis le rapport initial publié par l'Afssaps en décembre 2000. La mise à jour de février 2004 avait été motivée par la publication du premier cas probable de transmission de la vMCJ par transfusion, rapporté en Angleterre en décembre 2003. La publication en juillet 2004 d'un deuxième cas probable de transmission de l'agent de la vMCJ par transfusion chez un patient britannique, ainsi que la notification des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> cas français, tous deux donneurs de sang, a conduit l'Afssaps à procéder à une nouvelle analyse de risque.

En matière de risque de transmission de l'agent infectieux par les produits sanguins labiles, les experts ont estimé que les patients transfusés avec le sang d'un donneur ayant développé ultérieurement une vMCJ sont potentiellement porteurs de l'agent infectieux. A ce titre, le risque de transmission est aujourd'hui considéré comme probable et non plus comme possible. Pour les médicaments dérivés du sang, ils ont considéré que, même si l'agent infectieux est présent dans le plasma de départ, les différentes étapes des procédés de fractionnement sont de nature à éliminer l'agent pathogène. Ceci permet de conclure que la présence du prion dans les médicaments dérivés du sang est un risque très faible, voire théorique.

En matière d'évaluation des niveaux de risque d'exposition à l'agent infectieux par les produits sanguins (produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang), l'analyse n'est pas modifiée dans la mesure où, dès 2000, l'hypothèse que certains dons pouvaient provenir de donneurs porteurs de l'agent infectieux était déjà prise en compte.

## Mesures proposées pour l'information des personnes exposées

- Les receveurs de produits sanguins labiles (PSL) issus du sang des deux donneurs atteints de vMCJ ont été individuellement informés par leur médecin, conformément aux dispositions de l'article L.1111-2 du code de la santé publique. Ils sont exclus du don d'organes, de tissus ou de cellules. Pour mémoire, les personnes qui ont reçu une transfusion sanguine sont exclues du don de sang depuis 1997.
- Les patients hémophiles qui ont reçu un médicament dérivé du sang (MDS) issu de plasma d'un donneur reconnu ultérieurement atteint de vMCJ recevront une information personnalisée. Cette décision est justifiée, non par le niveau de risque, mais par la possibilité pour les hémophiles de choisir le type de traitement d'origine recombinante ou plasmatique.
- Les autres receveurs de MDS, les professionnels de santé et la population recevront une information générale sur le niveau de risque. Ces informations sont rappelées avant l'usage des produits concernés.
- En matière de risque nosocomial, les principes de gestion du risque de transmission de l'agent infectieux pour limiter le risque lors des soins médicaux et chirurgicaux énoncés dans la circulaire 138 sont inchangés. Les receveurs de PSL issus du sang des deux donneurs atteints de vMCJ relèvent de la même catégorie que les patients présentant des facteurs de risque individuel d'ESST classique. Pour cela, la circulaire 138 va être actualisée.

L'ensemble de ces données n'a donc pas conduit les experts à proposer de nouvelles mesures pour renforcer la sécurité des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang. En revanche, cette réévaluation de risque a conduit à proposer des mesures spécifiques de prévention et d'information des patients potentiellement porteurs de l'agent infectieux qui ont fait l'objet d'une communication en février 2005.

## Évaluation des dispositifs médicaux d'origine animale

La directive 2003/32/CE s'intéresse aux dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale rendus non viables ou de produits non viables dérivés de tissus d'origine animale. Son application est obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> avril 2004.

Elle prévoit la consultation, par les organismes notifiés, des autorités compétentes de l'ensemble des Etats membres sur l'évaluation et la gestion du risque des tissus ou des dérivés utilisés dans les dispositifs médicaux. Les autorités compétentes sont chargées de vérifier l'application des principes clés pour minimiser le risque d'infection par les tissus animaux ainsi que le rationnel de l'utilisation d'un tel tissu au regard des alternatives possibles et des données cliniques supportant le bénéfice escompté.

L'évaluation européenne émane de 14 organismes notifiés situés dans 7 pays de l'Union. Les dispositifs médicaux évalués sont principalement utilisés dans les domaines du cardiovasculaire, de l'orthopédie, de la neurochirurgie ou à des fins hémostatiques.

La matière première d'origine animale est issue d'abattoirs, de fabricants de dérivés, ou directement de fabricants de dispositifs médicaux et provient de pays

dont le niveau de risque géographique est variable au regard de l'ESB. Les espèces animales sont bovines pour 93 % et ovines pour 7 % des cas. Les tissus ou dérivés (60 % des cas), entrant dans la fabrication des dispositifs médicaux évalués, sont principalement le péricarde, l'os, le collagène et la gélatine.

Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2004, l'Afssaps a participé à cette évaluation en rendant un avis sur 73 dispositifs médicaux.

## Prévention des risques liés aux agents transmissibles non-conventionnels en pratique de soins

Pour mettre en œuvre le programme d'accompagnement de la circulaire n°138 du 14 mars 2001 relative à la prévention de la transmission du prion lors d'actes de soins, un groupe d'experts a été créé pour étudier les dispositifs médicaux réutilisables, les dispositifs de désinfection et de stérilisation.

L'Agence a publié en 2004 deux recommandations :

- le contrôle de marché des laveurs-désinfecteurs d'endoscopes : publications de décisions et d'informations (février 2004) pour l'arrêt ou la modification de certaines machines non conformes à des critères établis par l'expertise
- le contrôle de marché des désinfectants à base d'acide peracétique pour la désinfection manuelle des dispositifs médicaux thermosensibles : publication d'un rapport sur les règles d'utilisation de ces produits en fonction de leur stabilité (mai 2004).

Une troisième opération de contrôle de marché portant sur les petits stérilisateurs à la vapeur d'eau est en cours de finalisation.

# La participation à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires

*L'élaboration des textes législatifs et réglementaires relève du ministère chargé de la santé, par le canal de la direction générale de la santé. Dans ce cadre, l'Afssaps participe à l'élaboration de ces textes en apportant sa compétence technique et scientifique, ainsi que sa contribution juridique.*

## **Décret n°2004-83 du 23 janvier 2004 relatif aux importations de médicaments à usage humain**

Le décret n°2004-83 du 23 janvier 2004 modifie la réglementation applicable aux importations de médicaments et institue l'autorisation d'importation parallèle. L'importation d'une spécialité pharmaceutique constitue une importation parallèle lorsque :

- la spécialité provient d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dans lequel elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM)
- la composition quantitative et qualitative en principes actifs et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont identiques à ceux d'une spécialité pharmaceutique ayant obtenu une AMM délivrée par l'Agence, à la condition que les deux spécialités soient fabriquées par des entreprises ayant un lien juridique de nature à garantir leur origine commune. Toutefois, il est possible que les deux spécialités aient des excipients différents ou les mêmes excipients en quantité différente, sous réserve que cette différence n'ait pas d'incidence thérapeutique et n'entraîne pas de risque pour la santé publique.

Afin que la commercialisation en France des spécialités importées parallèlement intervienne dans des conditions offrant toutes les garanties pour la protection de la santé publique, le décret a été élaboré autour des grandes lignes suivantes :

- l'approvisionnement doit être effectué dans l'Etat de provenance auprès d'un établissement pharmaceutique autorisé à exercer une activité de distribution en gros
- le re-conditionnement du médicament importé doit être effectué par un établissement pharmaceutique autorisé à exercer une activité de fabrication et ne doit pas altérer l'état originnaire du produit
- le contenu du conditionnement et l'information relative au médicament doivent être identiques à ceux de la spécialité déjà autorisée en France, sous réserve de quelques différences limitativement énumérées
- lors de la première commercialisation, un échantillon doit être fourni à l'Agence et, sur demande, au titulaire de l'AMM dans l'Etat de provenance (pour vérifier si le reconditionnement n'affecte pas l'état originnaire du produit et si la nouvelle présentation ne nuit pas à la réputation de la marque)
- l'autorisation est valable pendant 5 ans renouvelables, mais doivent être fournis lors de chaque opération d'importation les numéros des lots importés (pour assurer la traçabilité dans un souci de pharmacovigilance)

Lorsqu'il est implanté en France, l'importateur doit être un établissement pharmaceutique autorisé à exercer une activité d'exploitant et doit lui-même assurer l'exploitation du médicament qu'il importe.

## **Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique**

La loi relative à la bioéthique redéfinit sensiblement et clarifie le régime applicable aux différents produits préparés à partir de cellules humaines ou animales. L'encadrement dans le code de la santé publique est désormais le suivant :

**PARTIE I - LIVRE II**  
(Produits et éléments issus du corps humain)

**Préparations de thérapie cellulaire**

**PARTIE V - LIVRE I**  
(Produits de santé)

**Produits de thérapie génique**  
spécialités pharmaceutiques ou médicaments fabriqués industriellement préparations de thérapie génique

**Produits xénogéniques**  
spécialités pharmaceutiques ou médicaments fabriqués industriellement préparations de thérapie cellulaire xénogénique

**Produits cellulaires consistant en des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments fabriqués industriellement**

## **Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique**

### **Essais cliniques**

La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique apporte une modification à la législation sur les recherches biomédicales afin d'une part, de transposer la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats Membres relatives à l'application des bonnes pratiques

cliniques dans la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain et d'autre part, d'harmoniser la réglementation de toutes les recherches biomédicales.

**Champ d'application :** la loi porte sur toutes les recherches biomédicales interventionnelles alors que les recherches biomédicales dites non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance sont exclues de son champ d'application.

**Renforcement de la protection des personnes :** les principes de protection des personnes sont réaffirmés et notamment en ce qui concerne l'information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et le recueil de son consentement (dispositions particulières pour les recherches biomédicales en situation d'urgence et sur des personnes telles que les mineurs, les majeurs protégés et les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement).

**Suppression de la distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct :** cette distinction fixait le cadre réglementaire des recherches biomédicales sous l'empire de la loi du 20 décembre 1988. Elle disparaît au profit d'une évaluation constante du bénéfice/risque tout au long de la recherche. Certaines dispositions qui n'étaient applicables qu'aux recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ont vu leur champ d'application modifié. Ainsi, le fichier national des personnes concerne les recherches biomédicales et recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches. Il concerne également les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique. Les autorisations de lieu de recherche sont délivrées par le représentant de l'Etat dans la région lorsque les recherches sont réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque les recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou bien lorsque les recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

**Nouvelles modalités de commencement et de déroulement de l'essai :** un essai clinique ne peut commencer qu'à la condition que le promoteur ait obtenu du comité de protection des personnes (CPP) (ancien Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) un avis favorable et une autorisation de l'autorité compétente. Pour les produits mentionnés à l'article L5311-1 du code de la santé publique, l'autorisation (implicite ou expresse) sera délivrée par l'Afssaps. Les procédures devant le comité de protection des personnes et l'autorité compétente peuvent se dérouler de façon séquentielle ou en parallèle. Le CPP se prononce sur les conditions de validité de la recherche par un avis motivé qui n'est plus un avis consultatif comme précédemment. Un avis défavorable empêchera la mise en œuvre de la recherche. Une possibilité de recours est prévue par la loi. Il est également prévu que les modifications substantielles de la recherche à l'initiative du promoteur doivent être autorisées par l'Afssaps et avoir obtenu un avis favorable du CPP. La loi met aussi en place un système de déclaration des événements et des effets indésirables survenus au cours d'une recherche biomédicale. En outre, l'autorité compétente peut, à tout moment, demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche et ce après la mise en place d'une procédure contradictoire.

**L'information du public est renforcée** grâce à la mise en place de répertoires de recherches biomédicales autorisées mis à disposition du public et à la place accordée aux représentants des malades et du public du système de santé au sein des CPP. De même les associations de malades et d'utilisateurs du système de santé pourront demander à l'autorité compétente les éléments pertinents d'un protocole figurant sur la base de données nationale.

### **Produits cosmétiques**

La loi du 9 août 2004 instaure pour les produits cosmétiques un système de vigilance (cosmétovigilance). Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être occasionné par un produit cosmétique doit en faire la déclaration sans délai à l'Afssaps. Sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance les fabricants ou leurs représentants, les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre

de l'Union européenne ou ne faisant plus partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les distributeurs. S'agissant des fabricants, la loi ne prévoit pas une obligation de déclaration directement à l'Afssaps dès lors qu'ils s'acquittent de leurs obligations au titre de la législation générale sur la sécurité générale des produits.

### Produits de tatouage

Les produits de tatouage relèvent désormais de la compétence de l'Afssaps. La loi prévoit un encadrement pour ces produits similaire à celui des cosmétiques, avec quelques adaptations prenant en compte la spécificité de ces produits.

## Les thèmes d'intervention de l'Afssaps sur saisine du ministère chargé de la santé

*L'Afssaps a été sollicitée plus de 200 fois au cours de l'année 2004 par le ministère chargé de la santé pour formuler des avis ou rendre des expertises de nature scientifique, technique ou juridique. La DGS est très majoritairement à l'origine de ces sollicitations.*

### Saisines 2004

#### Exemples

- la participation active à la rédaction de textes nationaux et à la transposition de directives communautaires pour un tiers des demandes, notamment :

Rétrocession, réglementation des dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale, réglementation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, réglementation des produits cosmétiques, conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prédictifs de la trisomie 21, etc.

- la participation à l'élaboration de plans de santé publique :

- Plan Cancer (dépistage du cancer du sein, médicaments anti-cancéreux, ...)
- Grippe aviaire et risque de pandémie grippale
- Lutte contre le bioterrorisme / Plans Biotox et Piratox
- Réduction du risque de transmission de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (désinfection des dispositifs médicaux, procédés d'inactivation du prion, sécurité d'emploi des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang)

- l'analyse d'enjeux particuliers

- Médicaments : disponibilité des vaccins (DT Polio, Coqueluche), IVG médicamenteuse
- Dispositifs médicaux : dentisterie (appareillage, anesthésiques, mercure dentaire, produits de blanchiment pour dents), traçabilité des dispositifs médicaux
- Cosmétiques : mise en place de la cosmétovigilance
- Plantes : évaluation de la toxicité de certaines plantes, référencement à la pharmacopée, projet de développement d'un système de vigilance en lien avec l'Afssa.





# L'amélioration de la gestion de l'établissement

L'amélioration de la gestion  
des moyens **92**

La valorisation des ressources  
humaines **93**

L'amélioration des systèmes  
d'information **95**

# L'amélioration de la gestion des moyens

*L'année 2004 a été marquée par de profonds changements dans le gestion des moyens de l'Afssaps.*

*Elle a tout d'abord été marquée par des modifications organisationnelles avec la réintégration de missions de l'ordonnateur, gérées en 2002 et 2003 par l'Agence Comptable, à la direction de l'administration et des finances. Ce transfert a permis que l'ensemble de la chaîne de traitement de la dépense (de l'engagement jusqu'au mandatement) soit géré au sein de la direction de l'administration et des finances. Il s'est concrétisé par la création d'un département des achats. La structure fonctionnelle du département a été conçue sur la base d'une volonté de fournir tant en interne qu'en externe un interlocuteur unique identifié capable d'informer, sur l'état d'avancement d'un achat jusqu'à son paiement.*

## **L'amélioration des relations de l'Afssaps avec ses fournisseurs**

- **une meilleure gestion de l'ensemble des étapes** de la chaîne de traitement de la dépense à travers la formalisation exhaustive de procédures concernant notamment l'engagement de la dépense mais également sa réalisation. Ces différentes règles mises en place ont pour fondement la satisfaction des utilisateurs mais également celle des fournisseurs afin de garantir un suivi et un contrôle efficient de l'achat jusqu'au paiement
- **une meilleure mise en concurrence** et une égalité des chances d'accès à la commande publique par la définition d'une politique d'achats en conformité avec le décret n°2004-15 du 7 janvier 2004 portant application du Nouveau Code des Marchés Publics. Les principes qui l'ont guidé visent à optimiser l'efficacité économique, notamment dans le cadre des conditions de mise en concurrence.

## **La rationalisation de la politique de subventionnement de l'Afssaps avec**

- **la réalisation d'un rapport d'analyse et de préconisations** sur la gestion des subventions
- **la mise à plat des subventions** avec une application plus stricte des conventions signées et la mise en place d'une programmation annuelle
- **la création d'un comité de pilotage** par une décision du directeur général du 8 novembre 2004 afin de mettre en oeuvre les préconisations du rapport précité.

## **L'initialisation d'une politique budgétaire en préalable à la mise en place de la LOLF**

- **la mise en place d'une comptabilité analytique** de coûts directs qui reprend le découpage de l'organigramme de l'Agence et qui consiste à affecter chaque agent et chaque dépense sur une unité géographique. Cette politique a conduit à la définition d'un fichier structure défini sur la base de l'organigramme actuel de l'Agence et à son intégration dans les deux applications de gestion de l'Agence
- **la mise en place d'un contrôle de gestion.**

## **L'amélioration des moyens généraux avec**

- **la définition et la mise en place d'une nouvelle stratégie immobilière.** Dans ce cadre, l'Afssaps a pris à bail en mai 2004 le 6<sup>ème</sup> étage du bâtiment Etoile pour un plateau d'une surface de 896m<sup>2</sup> et a acheté dans sa totalité le bâtiment B à Pleyel en août 2004. L'Agence dispose donc désormais de surfaces complémentaires pour regrouper dans un périmètre plus rapproché les fonctions administratives de l'Agence. Cette politique est guidée par un souci de maîtrise du budget immobilier.
- **la définition d'une politique en matière d'archivage.**

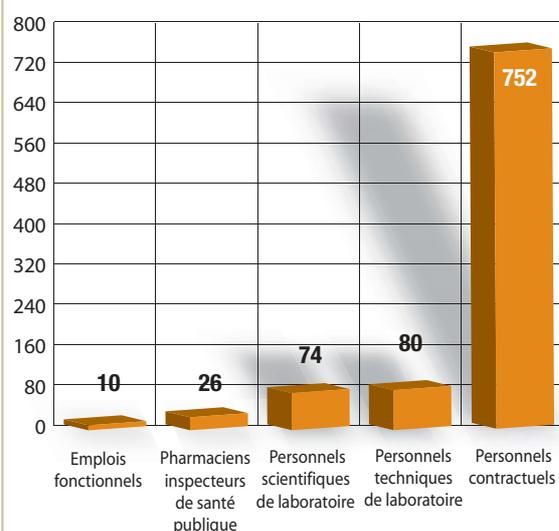
La gestion administrative et financière s'est accompagnée de la mise en oeuvre d'un programme de réduction des coûts correspondant aux charges hors personnels. Les objectifs ont été dépassés pour la seule année 2004.

# La valorisation des ressources humaines

## La gestion des personnels et des experts

Après une progression croissante des effectifs de l'Assaps depuis 1999, ces derniers se sont stabilisés en 2003. En 2004 l'effectif global permanent, avant transfert à la Haute Autorité de santé des personnes affectées aux missions d'évaluation du service rendu et de gestion du FOPIM, est de 942 personnes.

### Répartition des effectifs



La gestion de l'ensemble des personnels a généré, en 2004, l'établissement de 290 contrats et 250 décisions individuelles (avancement, temps partiel, congé parental, maladie...).

Le pôle recrutement/mobilité s'est mobilisé pour assurer le suivi du personnel en CEC ou CES et favoriser leur insertion professionnelle : entretiens conseils, aide à la préparation de CV, lettres de motivation, etc. L'année 2004 a été particulièrement consacrée à la mise en place d'un tutorat de proximité.

Plus globalement, le service des ressources humaines a été érigé en direction de plein exercice, et son organisation interne modifiée pour prendre en compte les enjeux de la gestion des ressources humaines et du dialogue social.



### Fait marquant

#### Réforme des statuts des personnels

Pour les contractuels, l'année 2004 s'est caractérisée par l'achèvement des opérations de reclassement et l'application d'autres dispositions du décret du 7 mars 2003 relatives à l'avancement aux échelons exceptionnels et à la hors-classe. Pour les fonctionnaires, la réforme statutaire des personnels scientifiques et techniques de laboratoire, élaborée en liaison avec la Direction de l'administration générale, du personnel et du budget du ministère de la santé, a donné lieu à des travaux techniques et des contacts interministériels, en vue d'un aboutissement en 2005.

#### Transfert des équipes de la transparence et de la CEPP vers la Haute Autorité de Santé

La DRH a participé activement aux opérations de transfert des personnels de l'Assaps vers la Haute Autorité (64 postes), en liaison avec l'Anaes. Le transfert juridique a été effectif le 1<sup>er</sup> janvier 2005.

#### Gestion des experts

Un pôle a été créé pour assurer la relation directe avec les experts. Il a progressivement pris en charge l'ensemble des activités liées au traitement de la rémunération et de la nomination des experts externes ainsi que l'administration et la gestion de la base de données FIDES. De nouveaux processus ont été mis en place dès la fin du 1<sup>er</sup> semestre 2004 pour accélérer le règlement des rémunérations.

## La formation et le recrutement

### Formation

L'année 2004 a été marquée par la mise en place d'un nouveau processus de recueil des besoins dont les objectifs sont de :

- privilégier les actions qui prennent en compte la stratégie générale de l'Agence et les objectifs opérationnels de chaque direction, en même temps que les besoins et attentes des agents.
- simplifier les procédures de nature administrative.

Ces objectifs pourront se concrétiser pleinement avec la mise en ligne de l'offre de formation sur le nouvel Intra@net de la DRH lancé le 21 décembre 2004. Les modalités de prise en charge et de départ dans le cadre du projet de protocole sur les formations qualifiantes ont été définies. Un travail mené avec la direction de l'administration et des finances va désormais permettre de pouvoir négocier des marchés de formation par lots et par domaines. En 2004, 300 journées de formation ont été réalisées.

### Recrutement

L'identification des besoins de compétences se fait avec les hiérarchies concernées afin d'établir le profil de poste et exposer la stratégie de recherche choisie (support, contacts écoles ou associations...). Le pôle a développé des outils permettant un suivi précis de chaque mission et des actions menées.

En 2004, environ 120 postes de contractuels permanents et non permanents ont fait l'objet d'un appel à candidatures. Deux concours ont été organisés pour procéder au recrutement de 4 postes de fonctionnaires (2 aides techniques de laboratoire et 2 aides de laboratoire).

### Gestion de carrière et mobilité

Des actions ont été conduites pour développer et encourager les mouvements entre directions. Un suivi personnalisé a été mis en place pour connaître l'agent, ses compétences, ses motivations, ses souhaits de mobilité interne ou externe (agences partenaires) et l'aider ainsi à développer son employabilité.

## Le renforcement du dialogue social

Entre mai et décembre 2004, 14 commissions paritaires ont été tenues. Ces commissions ont permis de jeter les bases d'un dialogue constant et nourri avec les représentants du personnel et les organisations syndicales. Par ailleurs, la mise en œuvre effective de nouvelles règles de gestion du personnel, découlant notamment du décret du 7 mars 2003, donne matière à de nombreux échanges qui se poursuivront en 2005.

### L'action sociale

La politique sociale vise à améliorer le bien-être privé tout en conciliant la vie professionnelle et intègre à ce titre des mesures individuelles et des actions collectives. Les dépenses en matière d'action sociale réalisées en 2004 se sont élevées à 271 517,42 Euros (hors frais de restauration), soit 96 % du budget primitif.

S'agissant des prêts et secours, 6 dossiers ont été retenus à la suite des 3 commissions organisées en 2004. Les montants attribués ont été de 900 € au titre des prêts et 3800 € au titre des secours.

La définition d'un système de complémentaire de santé et de prévoyance est toujours à l'étude, l'objectif étant de favoriser l'accès à un système individuel de complémentaire santé et de prévoyance. Un forum santé-prévoyance où 9 mutuelles ont présenté leur couverture complémentaire santé aux agents, a été organisé le 4 octobre 2004.

## Le rôle d'accompagnement

Ce rôle d'accompagnement et de conseil se traduit par deux actions :

- la mise en place d'un « guichet unique » sur l'ensemble des problématiques RH dans le cadre d'un pôle chargé de réceptionner les attentes des directions et d'en coordonner les réponses
- la mise en place progressive d'un accompagnement sous forme d'audit pour les directions qui en font la demande.

# L'amélioration des systèmes d'information

En 2004, l'Afssaps a lancé le processus de préparation d'un programme de développement des systèmes d'information destiné à identifier les besoins de modernisation et à planifier la réalisation des actions nécessaires. Mais, sans attendre l'adoption de ce programme prévu pour le deuxième semestre 2004, l'Agence a accentué son effort pour mettre à disposition des professionnels de santé des bases de données construites sur un système de télédéclaration.

## **PrHosper, nouveau système de déclaration des préparations hospitalières**

PrHosper est un système de télédéclaration des préparations hospitalières par les pharmaciens hospitaliers. La réalisation d'une telle application constitue une première au sein de l'Agence d'un point de vue fonctionnel comme technique. Ce projet s'appuie sur une base de données des préparations hospitalières directement alimentée par les pharmaciens hospitaliers. Il permet un meilleur échange d'information entre les pharmacies hospitalières et l'Afssaps via un accès Web sécurisé et la réalisation de documents de synthèse, d'analyse de résultats et de bilan périodiques. Une phase expérimentale a été mise en place de novembre 2004 à janvier 2005. Dans ce laps de temps, 1709 préparations hospitalières ont été déclarées par 125 PUI (Pharmacie à usage intérieur) et 2 EPA (Etablissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé).

## **Efit, nouveau système de déclaration des incidents transfusionnels**

La conception d'efit (fiche d'incident transfusionnel électronique) permet à chaque correspondant d'hémovigilance des établissements de santé, des sites transfusionnels, des établissements de transfusion sanguine et des DRASS, de créer les fiches d'incident transfusionnel (FIT), de les modifier et de valider les informations saisies. L'application efit crée ainsi un véritable réseau électronique de télédéclaration en hémovigilance, permettant une gestion sécurisée des déclarations, une saisie simplifiée, et le partage interactif des informations par l'ensemble des acteurs. L'objectif est, à terme, de remplacer totalement les déclarations sur support papier par la télédéclaration via Internet. efit est déployé depuis juin 2004. La base contient aujourd'hui 40.000 incidents. 7000 incidents sont déclarés annuellement. Son accès est sécurisé par la carte de professionnel de santé délivrée par le GIP-CPS.

Les connexions utilisateurs font ainsi l'objet d'une authentification forte et les flux entre le client et les serveurs sont cryptés.

## **IAM pour les interactions médicamenteuses**

Cette application permet, notamment, de générer automatiquement les interactions médicamenteuses sous un format "web" destinées à être publiées sur le site Internet de l'Afssaps. Le périmètre des informations concernant les interactions médicamenteuses reste limité à un ensemble d'interactions médicamenteuses qui ne saurait constituer, pour l'instant, un référentiel (en terme d'exhaustivité notamment). L'objectif poursuivi pour 2005 est de continuer à enrichir cette base de données afin qu'elle constitue tant pour les évaluateurs de l'Agence que pour les professionnels de santé un outil d'accès simplifié aux interactions médicamenteuses.

## **NDS, application de gestion du commerce licite de stupéfiants et psychotropes**

Le logiciel « NDS » est destiné à gérer le commerce national et international (production et échanges) de stupéfiants et de psychotropes, dans le respect de la Convention Unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. Dans ce cadre, sont délivrées des autorisations nominatives aux personnes effectuant la production, la mise sur le marché et l'emploi et des autorisations d'importation et d'exploitation. Le logiciel permet la saisie des demandes en liaison avec des tables de références, le contrôle des quotas pour l'import-export, avec mise à jour en fonction des permis saisis, le contrôle des autorisations d'importation et d'exportation par les autorisations nominatives, l'édition automatique des différents formulaires statistiques destinés à l'OICS, Son utilisation au niveau international permet l'échange de données et de statistiques. NDS est une application qui gère 12000 demandes de permis (import-export) et 1500 demandes de licences (nationales) par an, et génère plus de 50000 courriers. Il s'agit de la première expérience pour l'Agence d'acquisition d'un progiciel pour la gestion d'une activité en dehors des progiciels de gestion comptable et de ressources humaines. Cette expérience concluante a cependant nécessité une forte implication des utilisateurs pour l'évolution de leurs procédures et le développement d'outils annexes permettant de compléter les fonctionnalités du progiciel.





# Les données complémentaires

Le pôle d'expertise de l'Afssaps	98
Synthèse d'activité des commissions siégeant auprès de l'Afssaps	100
Le rayonnement européen et international	104
Panorama des textes européens et nationaux publiés en 2004	106
Budget 2004	108
Les interventions financières	110
Les taxes et redevances	111

# Le pôle d'expertise de l'Afssaps

En complément de son évaluation interne, l'Afssaps fait appel à un réseau d'experts externes placés dans les commissions qui siègent auprès d'elle. En 2004, elle a coordonné les travaux de 11 commissions consultatives spécialisées, 3 comités et de 8 groupes d'experts qui rendent des avis au directeur général et appuient sa prise de décision.

Des groupes de travail thématiques chargés de préparer le travail des commissions sont constitués par décision de directeur général. En 2004, les commissions consultatives ont ainsi pu s'appuyer sur les travaux d'instruction et d'évaluation de neuf sous-commissions techniques de matériovigilance et de près de 50 groupes de travail.

De plus, pour préparer les avis et délibérations des commissions, l'instruction des dossiers peut être confiée à des rapporteurs externes. Les experts sont des spécialistes consultés oralement ou par écrit. Le rapporteur évalue un dossier particulier et remet un rapport écrit (ou son étude) qui est présenté à la commission. Ces rapporteurs peuvent être appelés à participer, avec voix consultative, aux débats et délibérations des commissions sur les dossiers pour lesquels ils ont été sollicités.

Pour les commissions directement rattachées à l'Afssaps, les experts/rapporteurs sont choisis à partir d'une liste établie par le directeur général pour chaque commission. En 2004, 2367 experts ont été nommés auprès des différentes instances.

## Présidents et Vice-présidents des commissions, sous-commissions, comités, groupes d'experts et groupes de travail - Année 2004

Commissions – Comités – Sous commissions techniques de matériovigilance – Groupes d'experts	Abréviation	Présidents	Vice-Présidents	Nomination (durée du mandat)
Commission d'autorisation de mise sur le marché	AMM	VITTECOQ Daniel	BERGMANN Jean-François	Arrêté du 16/06/2003 (3 ans)
Commission d'évaluation des produits et prestations visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale	CEPP	FRACHET Bruno	THOUMIE Philippe	Arrêté du 30/05/2001 (3 ans)
Commission nationale de la pharmacopée	CNP	NICOLAS Alain	FOURASTE Isabelle	Arrêté du 28/08/2003 (3 ans)
Comité d'orientation des actions de promotion de l'information médicale et médico-économique	COFopim	Directeur général de la santé	X	Arrêté du 09/03/2004
Comité d'orientation de l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier*	COP	CHOUTET Patrick	PUYOU DE POUVOURVILLE Gérard	Arrêté du 17/10/2000 (3 ans)  NON RENOUVELE
Comité d'orientation de pédiatrie	COPédia	CAULIN Charles	X	Décision du 29/01/2001
Comité de validation des recommandations de bonne pratique sur les produits de santé	COPratiqu	CAULIN Charles	BERGMANN Jean-François	Décision du 24/12/2002 (3 ans)
Commission nationale de cosmétologie	COS	REYNIER Jean-Pierre	REVUZ Jean	Arrêté du 29/06/2000 (3 ans)
Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament	GEBIOMED	BEGAUD Bernard	SERENI Daniel	Décision du 06/12/2000 (3 ans)
Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur les dispositifs médicaux	GEDMbio	GOEAO-BRISSONNIERE Olivier	X	Décision du 04/10/2002 (3 ans)
Groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles	GEPSL	CONSEILLER Christian	X	Décision du 20/01/2003 (3 ans)
Groupe d'experts sur la sécurité virale des produits de santé	GESVprod	SEIGNEURIN Jean-Marie	X	Décision du 29/10/2002 (3 ans)
Groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques*	GTCOSBio	REVUZ Jean	X	Décision du 18/12/2001 (3 ans)
Groupe de travail sur les recherches biomédicales relatives aux produits cosmétiques et à l'évaluation de la photo-protection des produits solaires**		REVUZ Jean	X	Décision du 09/07/2004 (2 ans)
Commission nationale de matériovigilance	MAT	FRIJA Guy	DUVEAU Daniel	Arrêté du 01/09/2003 (3 ans)

**Note de lecture :** les instances précédées d'un « \* » ont été abrogées dans le courant de l'année 2004.  
les instances précédées de deux « \* » ont été créées dans le courant de l'année 2004.

Commissions – Comités – Sous commissions techniques de matériovigilance – Groupes d'experts	Abréviation	Présidents	Vice-Présidents	Nomination (durée du mandat)
Sous-commission technique n°1 – section équipements médicaux	MAT.Tec1	PINAUDEAU Didier	HOLLANDER Katia	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°2 – section dispositifs chirurgicaux	MAT.Tec2	MERIA Paul	CATTAN Pierre	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°3 – section dispositifs médicaux des tissus osseux et articulaires	MAT.Tec3	PASSUTI Norbert	PUGET Jean	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°4 – section dispositifs médicaux d'anesthésie et réanimation	MAT.Tec4	LAGUENIE Gérard	SCHIRATTI Jean-Pierre	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°5 – section dispositifs médicaux cardio-vasculaires	MAT.Tec5	DUVEAU Daniel	PETITOT Jean-Claude	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°6 – section dispositifs médicaux de chirurgie spécialisée	MAT.Tec6	DUCASSE Alain	ROBIER Alain	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°7 – section dispositifs de cathétérisme et perfusion	MAT.Tec7	FAURE Pierre	DESRUENNE Eric	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°8 – section dispositifs de désinfection/ stérilisation et consommables	MAT.Tec8	THIVEAUD Dominique	DUMARTIN Catherine	14/10/2003 (3 ans)
Sous-commission technique n°9 – section dispositifs de transfusion et d'épuration extra-rénale	MAT.Tec9	BRUNET Philippe	SCHOONEMAN François	14/10/2003 (3 ans)
Commission chargée du contrôle de la publicité en faveur des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfique pour la santé	OAM	BAILLIART Olivier	DUGUE Jérôme	Arrêté du 11/02/2003 (3 ans)
Comité d'orientation de pharmacologie clinique	PharmaCLI	CAULIN Charles	X	Décision du 06/03/2000 (3 ans) NON RENOUVELE
Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments	PUB	JOLLIET Pascale	BONET Philippe	Arrêté du 18/05/2000 (3 ans) Arrêté du 03/09/2003 (3 ans)
Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes	STUP	MALLARET Michel	LAGIER Georges	Arrêté du 23/01/2003 (3 ans)
Commission de la transparence	TRA	BOUVENOT Gilles	LE JEUNNE Claire MASSOL Jacques	Arrêté du 29/09/2003 (3 ans)
Commission nationale de pharmacovigilance	VIG	CARON Jacques	ANDREJAK Michel	Arrêté du 18/09/2001 (3 ans)
Commission de thérapie génique et cellulaire**		PRUGNAUD Jean-Louis	BOCCACCIO Catherine	Arrêté du 02/02/2004 (3 ans)

Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie cellulaire à l'exclusion des cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstitution hématopoïétique\*\*

Création décision DG n° 2004-220 du 27/08/2004

Président : Bruno Varet - VP : Catherine Boccaccio

Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie cellulaire de types cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstitution hématopoïétique\*\*

Création décision DG n° 2004-222 du 27/08/2004

Président : Bruno Varet - VP : Catherine Boccaccio

Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie génique\*\* (Création décision DG n° 2004-224 du 27/08/2004)

Président : Nicolas Ferry

Groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles.

Président en cours de nomination : André Lienhart

Groupe de travail sur les études relatives aux traitements hormonaux substitutifs\*\*

Présidente : Dominique Costagliola

Groupe d'experts sur l'évaluation des risques et de l'efficacité de substances et produits biocides\*\*

Nomination en cours

Groupe de réflexion sur les nouvelles orientations en matière d'évaluation non clinique de la sécurité des produits de santé\*\*

Création par décision DG n°2004-207 du 22/07/2004

Président : CLAUDE Jean-Roger

Groupe de travail sur les médicaments ayant des effets sur les capacités nécessaires à la conduite automobile Création par décision DG du 30/07/2004

Groupe de travail non lié à la commission d'AMM\*\*

Président : RICHE Christian - VP / Charles Caulin

# Synthèse d'activité des commissions siégeant auprès de l'Afssaps

## La commission d'autorisation de mise sur le marché

La commission d'AMM est compétente sur les médicaments. Elle est obligatoirement consultée préalablement à toute décision d'octroi, de renouvellement, de modification, de refus ou de retrait d'une autorisation de mise sur le marché relative aux spécialités pharmaceutiques, ainsi que sur tout recours gracieux formulé par l'industriel avant le recours contentieux. Elle est également consultée pour l'octroi des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte. Le ministre chargé de la santé et/ou le directeur général de l'Afssaps peuvent saisir la Commission d'autorisation de mise sur le marché, de toute question ayant trait au médicament, afin de fournir un avis scientifique et technique. La commission d'AMM s'est réunie 18 fois en 2004 sous la présidence du Pr. Daniel Vittecoq.

Compte tenu de la diversité des sujets à traiter et des éléments techniques à évaluer pour un dossier de demande d'AMM (ou de modification) – évaluation des données techniques pharmaceutiques ou biologiques, évaluation des données de toxicologie et de pharmacologie animale, et évaluation des données des essais cliniques chez l'homme, dans les différentes spécialités médicales, en fonction des indications revendiquées – le travail de la commission est généralement initié par des travaux en "groupe de travail". Ces groupes de travail réunissent les experts dans un domaine particulier (pharmaceutique, préclinique, et clinique) et préparent, pour la commission d'AMM un projet de réponse ou de recommandation pour les dossiers soumis à examen. La commission d'AMM, en séance plénière, adopte les propositions des groupes de travail, en les discutant et modifiant le cas échéant. La commission d'AMM peut aussi réaliser l'évaluation de tel ou tel dossier ou partie de dossier, en séance plénière. Quel que soit le mode d'évaluation choisi, les avis de la commission d'AMM sont adressés au directeur général de l'Agence qui décide, in fine, l'octroi, le maintien ou la modification de l'AMM.

En plus de l'évaluation de dossiers et des réponses aux questions générales de sécurité sanitaire, la commission a été sollicitée en 2004 pour examiner notamment :

- les rapports publics d'évaluation (RAPPE), qui sont maintenant établis à chaque octroi d'une nouvelle AMM, ou lors d'un changement majeur dans le libellé de l'AMM (nouvelle indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique). Les RAPPEs sont préparés, pendant l'évaluation du dossier, et discutés et approuvés par la commission à la fin de la procédure d'examen du dossier de demande d'AMM
- la mise en application du décret « rétrocession » qui a nécessité de revoir les "conditions de prescription et de délivrance de nombreux médicaments qui étaient sous le statut de la "réserve hospitalière ou de la prescription hospitalière. Les groupes d'évaluation cliniques ont revu les

conditions de prescription et la commission d'AMM a discuté et validé les propositions faites dans les différents groupes de travail. C'est ainsi que de nombreux anti-cancéreux ont pu être proposés au statut de "prescription hospitalière" avec accès à la rétrocession, pour faciliter la poursuite des traitements au domicile des patients, sous certaines conditions strictes de surveillance du patient et de la qualité des soins

- les "mises au point" publiées par l'Afssaps sur des sujets d'actualité. En 2004, la commission d'AMM a validé les mises au point sur le traitement hormonal substitutif (THS), le bon usage et la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur, la fièvre chez l'enfant
- enfin, sous la responsabilité de la commission d'AMM, la cellule "avis scientifique" a amplifié son activité d'aide à l'évaluation scientifique des dossiers d'enregistrement.

Pour 2005, la commission d'AMM accentuera son activité d'expertise scientifique en santé publique, et apportera sa réflexion sur de grands thèmes, déjà identifiés en 2004, et pour lesquels des positions et avis seront officialisés prochainement. Parmi ceux-ci on peut citer :

- le travail d'harmonisation sur l'étiquetage pour les ampoules de produits injectables, conditionnés en petit volume et pour lesquels existent des risques de confusion et/ou de mauvaise interprétation lorsque les professionnels de santé les utilisent notamment en situation d'urgence
- l'ajout d'un pictogramme pour attirer l'attention des conducteurs sur les risques d'effets secondaires de certains médicaments sur les capacités de conduite automobile
- la publication d'une "mise au point" sur la prévention de la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé.

## La commission nationale de pharmacovigilance

La commission nationale de pharmacovigilance est chargée d'évaluer les effets indésirables des médicaments et de certains produits de santé. Elle donne un avis sur les mesures à prendre et propose les enquêtes, études et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance. Elle est présidée par le Pr. Jacques Caron.

En 2004, au cours de ses différentes réunions, la Commission nationale a examiné 18 dossiers. 9 nouvelles enquêtes de pharmacovigilance ou extensions d'enquêtes ont été mises en place cette année. Parmi les principaux dossiers examinés par la Commission nationale de pharmacovigilance, on peut citer :

- des rapports d'enquête
- Lipiocis/Lipiodol : pneumopathies interstitielles
- Spécialités contenant du transcutol (Kinocyston,

Urosiphon, Lysanxia) : atteintes rénales/neurologiques  
 Stilnox/ Imovane : syndrome de sevrage, effets indésirables cutanés

- Primpéran, Motilium, Vogalène : effets indésirables extrapyramidaux et neurologiques
- AINS arylcarboxyliques : effets indésirables rénaux
- Roaccutane : exposition pendant la grossesse
- Vaccination antivariolique : effets indésirables
- Célanca : valvulopathies cardiaques
- Vaccination contre l'hépatite B : bilan des données de pharmacovigilance
- Vaccination contre l'hépatite B : résultats de l'étude de M.A Herman (Neurology)
- Zyban : effets indésirables
- Viagra : effets indésirables
- des points sur :
  - ADVIL : effets indésirables cutanés
  - Déclaration publique d'intérêt et règles déontologiques applicables aux membres de la Commission
- la campagne de vaccination contre la méningite C dans les Landes, les Pyrénées Atlantiques et les Hautes Pyrénées : bilan des données

## La commission nationale des stupéfiants et psychotropes

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes est chargée d'évaluer les risques de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits ainsi que leurs conséquences pour la santé publique. Elle propose des enquêtes et des travaux au ministre de la santé et au directeur général de l'Afssaps. Enfin, elle donne au ministre et au directeur général des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance et l'abus ainsi que sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux stupéfiants et aux psychotropes. Elle est présidée par le Pr. Michel Mallaret.

En 2004, les avis de la CNSP ont abouti à un certain nombre de mesures réglementaires :

- l'arrêté du 24 février 2004 autorisant après demande d'inclusion la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale (fibres et graines) des variétés de Cannabis sativa L. dont la teneur en  $\Delta^9$ -THC n'est pas supérieure à 0,20%
- l'arrêté du 12 août 2004 interdisant la production, la mise sur le marché et l'emploi de la 4-MTA (méthylthioamphétamine)
- l'arrêté du 18 août 2004 classant l'amineptine dans l'annexe III de la liste des substances classées comme stupéfiants et classant le peyotl ou peyote ainsi que le 2-CI dans l'annexe IV de la liste des substances classées comme stupéfiants

La CNSP a également rendu des avis à la demande d'autres commissions de l'Afssaps :

- modification de l'information des spécialités à base de zolpidem et de zopiclone avec mention du risque de pharmacodépendance

- avis défavorable à la mise sur le marché d'une forme effervescente de zolpidem en raison d'un risque d'utilisation à des fins criminelles.
- avis défavorable à la mise sur le marché d'une forme liquide de GHB en raison d'un risque d'utilisation à des fins criminelles
- avis sur le maintien ou non en réserve hospitalière de certains anesthésiques généraux classés stupéfiants
- avis sur la mise en application de la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie : la CNSP s'est prononcée sur les spécialités à inscrire sur la liste des médicaments susceptibles de faire l'objet d'un usage détourné et pour lesquels la prise en charge par l'assurance maladie sera soumise à un protocole thérapeutique en accord avec le médecin et le patient ainsi qu'à l'obligation d'indiquer sur chaque prescription le nom du pharmacien choisi par le patient.

## La commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage des médicaments

La commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments émet des avis sur les publicités en faveur des médicaments et de produits autres que les médicaments revendiquant des propriétés bénéfiques à la santé. Les publicités destinées au public font l'objet d'un contrôle préalable par l'Afssaps. Les publicités destinées aux professionnels sont contrôlées postérieurement à leur diffusion après dépôt à l'Afssaps. La commission s'est réunie 12 fois durant l'année 2004 sous la Présidence du Pr. Pascale Jolliet.

### Publicité à destination des professionnels de santé

En 2004, 21 avis d'interdiction (61 publicités) ont entraîné 19 décisions d'interdiction (58 publicités). 11 avis de mises en demeure (44 publicités) ont donné lieu à des courriers de mise en demeure de modifier les documents concernant ces 44 publicités. 2 avis rendus par la commission en décembre 2004 n'ont pas encore fait l'objet de décision.

Les classes thérapeutiques concernées par les décisions d'interdiction se répartissent de la façon suivante : le système cardiovasculaire représente (33%), les anti-infectieux à usage systémique (15%), la dermatologie (10%), le système appareil digestif et métabolisme (10%), la rhumatologie (anti-inflammatoires non stéroïdiens/coxibs) (10%), les antinéoplasiques (10%), le système nerveux (4%), le système respiratoire (4%), l'ophtalmologie (4%).

Près de 90% des décisions d'interdictions ont été motivées, par le non respect de la présentation objective du médicament ; 64% par le non respect de l'AMM ; 42% par le bon usage et dans un cas par le caractère trompeur de la publicité. Les mises en demeure ont été motivées à 90% sur le non respect de l'AMM, à 50% sur la non objectivité et à 60% sur le non respect du bon usage du médicament.

Dans le cadre du bon usage du médicament, la commission a été appelée à se prononcer favorablement sur 5 programmes patients destinés à éduquer le patient et favoriser l'adhésion au traitement. Un avis favorable a également été rendu concernant le principe de la visite médicale en ligne sur Internet, sous réserve du respect de certaines règles à la fois liées à la communication sur Internet et au respect de la réglementation en général. La commission a également examiné la globalité d'une campagne promotionnelle (53 documents) d'une statine à la demande du Directeur général de l'Afssaps. La commission a écrit à cette occasion des recommandations de bon usage notifiées au laboratoire. Enfin, la fin de l'année 2004 aura été marquée par la décision d'assortir d'un rectificatif l'interdiction de 3 mailings dans le cadre d'une communication relative aux coxibs, ce qui confirme l'intérêt porté par la commission aux problèmes de vigilances. La commission a également adopté 2 recommandations relatives au bon usage des médicaments sur la publicité relative aux vaccins et sur l'utilisation du niveau d'ASMR dans une publicité.

### Publicité des médicaments destinée au grand public

La Commission émet des avis sur des projets de publicité auprès du grand public faisant l'objet d'un contrôle a priori (délivrance d'un visa). Ces visas concernent les publicités en faveur des médicaments (visa GP), des insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme (visa PL) ainsi que sur des produits et objets contraceptifs autres que les médicaments et des préservatifs (visa PR). Au cours de l'année 2004, la Commission a examiné 920 demandes de visa GP, pour lesquelles elle a prononcé 292 avis favorables à l'octroi du visa, 599 avis favorables assortis de corrections et 29 propositions de refus.

La Commission a également examiné 9 demandes de visa PL (7 avis favorables et 2 avis favorables assortis de corrections) et 37 demandes de visa PR (3 avis favorables, 32 avis favorables assortis de corrections et 2 propositions de refus). Ces avis ont conduit à 302 visas, 640 visas assortis de corrections et 21 décisions de refus de publicité, trois demandes de visa ayant été retirées par les firmes après examen par la Commission.

De nouveaux supports promotionnels ont été acceptés dans le cadre du visa GP :

- pour l'officine : numérateur client, étui rigide avec miroir (dans le cadre du traitement symptomatique des boutons de fièvre uniquement)
- pour les spécialités pharmaceutiques destinées au sevrage tabagique : écusson pour maillot de sportif et de supporteur adulte, corbeille pour paquets de cigarette, dessous-de-verre pour bar, chevalet pour table de restaurant, cartes postales publicitaires pré-écrites, cartes électroniques
- autres : spots publicitaires pour le cinéma, matelas à langer pour les maternités, habillage promotionnel de véhicules, ballon de baudruche non remis au public, ballon de football non remis au public.

La Commission a par ailleurs adopté 4 recommandations pour le visa GP, dans un souci de promotion du bon usage du

médicament : Posologie / durée de traitement ; Limite d'utilisation selon l'âge ; Publicité relative aux vaccins ; Publicité relative aux pansements gastriques, anti-acides, antifatulents.

### Publicité des produits autres que les médicaments destinée au grand public

La Commission émet aussi des avis sur les publicités en faveur des produits autres que les médicaments présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques (visa PP).

Elle a examiné 168 demandes de visa PP, ayant conduit à 41 visas (24 %), 110 visas assortis de corrections (65 %), 6 refus de visa (4 %) et 2 sursis à statuer, tandis que 8 demandes ont été annulées par les firmes et une demande s'est avérée ne pas entrer dans le champ du visa PP. Elle a par ailleurs examiné 5 publicités pour des produits destinées aux professionnels de santé et a proposé une mise en demeure pour trois d'entre elles. Les demandes de visa PP concernaient des produits cosmétiques (81 %), des produits alimentaires (17 %) et d'autres produits (2 %) présentés comme bénéfiques pour la santé.

La Commission a également adopté une recommandation pour le visa PP, concernant la publicité en faveur des produits cosmétiques destinés aux peaux à tendance acnéique.

## La commission de la publicité en faveur des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé

La Commission émet des avis sur la publicité ou la propagande, sous quelque forme que ce soit, relative aux objets, appareils et méthodes présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques. Elle est présidée par le Pr. Olivier Bailliar.

Lorsqu'il n'est pas établi que ces objets, appareils et méthodes possèdent les propriétés annoncées, la Commission peut proposer un avis d'interdiction de tout ou partie de la publicité. Elle peut également proposer de soumettre cette publicité ou propagande à l'obligation de mentionner des avertissements et précautions d'emploi nécessaires à l'information du consommateur.

Au cours de l'année 2004, la Commission s'est réunie huit fois et a examiné 54 publicités. Après analyse des pièces justificatives fournies par les firmes concernées, 43 décisions d'interdiction ont été rendues par l'Afssaps. Parmi les 54 dossiers étudiés, 50 % provenaient d'une

auto-saisine de l'Afssaps et 50 % étaient issus de saisines de particuliers (20 %), d'instances de professionnels de santé (11 %), d'associations de consommateurs (9%), et enfin d'administrations (9 %).

Les décisions d'interdictions de publicités ont concerné essentiellement des objets, appareils et méthodes revendiquant des bénéfices dans les domaines suivants : les affections multiples (39 %), l'antalgie (24 %), les affections rhumatologiques (18 %), la perte de poids (8 %), le sevrage tabagique (8 %), l'épilation longue durée (2 %), les troubles de la circulation sanguine (2%).

## La commission nationale de matériovigilance

La commission nationale de matériovigilance (CNM) a pour mission d'évaluer les informations sur les incidents ou les risques d'incident mettant en cause des dispositifs médicaux. Elle donne un avis sur les mesures à prendre et propose les enquêtes et les travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la matériovigilance. La commission, est assistée dans ses travaux par 9 sous-commissions techniques. Son président est le Pr. Guy Frija.

Son mandat a été renouvelé par arrêté le 1er septembre 2003. Elle est composée de professionnels et d'utilisateurs de dispositifs médicaux, ainsi que de représentants de la DGS, de l'EFG, de l'EFS ainsi que de la fabrication et de la distribution. La diversité des compétences auxquelles la commission fait appel lui permet de couvrir un spectre large, en particulier l'orthopédie et le cardiovasculaire.

En 2004, les avis de la commission ont notamment porté sur les prothèses totales de hanche, les capteurs de pression des moniteurs d'hémodialyse, les lits médicaux électriques munis de pédales à hauteur variable, les stents actifs et les stylos injecteurs. L'activité de la commission s'est élargie aux problématiques liées aux opérations d'évaluation et de contrôle des dispositifs médicaux. L'organisation du système de matériovigilance ayant évolué en 2004, ce sont les commissions techniques qui dorénavant évaluent les incidents déclarés en la matière, la commission rendant des avis sur des problématiques plus complexes ou plus générales.

En dehors des dossiers portant sur les performances des dispositifs médicaux, les sujets soumis concernent de plus en plus les conditions d'utilisation des dispositifs médicaux par les professionnels de santé ou par le public permettant de s'assurer de leurs performances et de leurs risques potentiels.

La diversité des sujets à traiter met en évidence la nécessité de réfléchir sur l'interface des travaux de la CNM avec d'autres organismes comme les sociétés savantes ou les organismes professionnels. Cette évolution de la CNM sera consolidée dans le futur par une modification réglementaire.

## La commission de cosmétologie

La commission de cosmétologie est chargée d'émettre des avis sur la fixation des listes concernant les substances interdites ou limitées dans les produits cosmétiques. Elle peut, à la demande du ministre chargé de la santé, du directeur général de l'Afssaps ou de sa propre initiative, formuler des avis sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques. Elle peut également, à la demande du directeur général de l'Agence, formuler un avis sur les informations relatives aux effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques dont l'Afssaps a connaissance. La commission est présidée par le Pr. Jean-Pierre Reynier.

L'année 2004 est marquée par l'élargissement des compétences de la commission dans les domaines suivants : chimie, microbiologie, toxicologie, pharmacologie et allergologie. Par ailleurs, la commission a intégré, en tant que membre consultatif, un représentant des organismes de consommateurs faisant partie du Conseil national de la consommation. Au titre de l'industrie cosmétique, tous les secteurs de distribution sont aujourd'hui représentés (pharmacie ; parfumerie et grandes surfaces)

### Travaux conduits en 2004

Avis sur les projets de transposition de directives européennes et sur des projets de décisions de police sanitaire

- 6 directives d'adaptation au progrès technique des annexes de la directive 76/768/CEE modifiée<sup>1</sup>

- mise à jour des dispositions réglementaires sur les éthers de glycols concernant la décision de police sanitaire du 5 mai 2003 aboutissant à celle du 17 septembre 2004

- évaluation des risques d'ingrédients susceptibles d'entrer dans la composition des produits cosmétiques

- poursuite de l'analyse de risque de certains éthers de glycol susceptibles d'être utilisés dans les produits cosmétiques et toxiques pour la reproduction (butoxyéthanol, butoxyéthoxyéthanol, ethoxydiglycol)

- évaluation d'ingrédients ciblés, notamment la vitamine A et ses dérivés, le kawa kawa, les phtalates, la vitamine E, la lawsone, les dérivés de la DHEA, la coumarine, les filtres UV, le 4 méthyl benzylidène camphor, la vitamine K, les parabens

- poursuite de l'évaluation du risque lié à l'aluminium dans les produits cosmétiques avec comme conséquence la mise en place d'une étude de pénétration transcutanée via le conseil scientifique de l'agence afin de déterminer l'exposition du consommateur à cet ingrédient dans le domaine cosmétique

- Elaboration de recommandations

- mise en place d'un groupe de travail ad hoc sur la conservation des produits après ouverture ayant pour objectif l'élaboration de recommandations sur les catégories de produits et les critères de détermination d'une PAO (période après ouverture)

<sup>1</sup> directives 2003/83/CE, 2004/87/CE, 2004/88/CE, 2004/93/CE, directive 2003/15/CE (sur les 26 allergènes) modifiant pour la 7<sup>ème</sup> fois la mise à jour des dispositions réglementaires sur les ingrédients d'origine animale parallèlement aux dispositions suivies pour le domaine alimentaire au niveau européen et national,

<sup>1</sup> directive 76/768/CE, 2003/53/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2003 portant 26<sup>ème</sup> modification de la directive 76/769/CEE du conseil concernant la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses.

- projet de recommandation relatives aux essais cliniques portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ de l'application de la loi Huriet dont la publication est attendue pour l'année 2005
- avis aux fabricants concernant les bonnes pratiques de laboratoires dont la publication est prévue pour l'année 2005
- recommandations relative à l'étiquetage des produits solaires pour une meilleure information du consommateur quant aux bienfaits et aux limites de ces produits et dans l'objectif de faciliter leur choix suivant leur type de peau et le type d'exposition au soleil
- évaluation de la sécurité d'emploi des produits finis
- évaluation de la sécurité d'emploi d'un produit cosmétique à base d'eucalyptol destiné au nourrisson ayant pour conséquence son retrait
- évaluation des effets indésirables graves de produits cosmétiques contenant de la vitamine K1 ayant conduit à un retrait des produits concernés
- réflexion menée sur les produits de blanchiment et élaboration d'une requête transmise à la Commission européenne sur la nécessité d'encadrer l'utilisation du peroxyde d'hydrogène à une concentration de 3,6%.
- réflexion menée sur les neurocosmétiques
- poursuite de la phase pilote de cosmétovigilance ayant pour objectif d'évaluer la prévalence des effets indésirables dus aux produits cosmétiques notifiés et validation de la nouvelle fiche de notification à destination des professionnels de santé et des particuliers.

## La commission nationale de pharmacopée

Ses travaux aboutissent à la publication de textes strictement nationaux, applicables par arrêtés ministériels publiés au Journal Officiel. 18 groupes de travail sont rattachés à cette commission et statuent sur le contenu de textes européens. En effet l'essentiel de la normalisation dans ce domaine est actuellement réalisé à l'échelle européenne. Les textes de la

La commission nationale de la pharmacopée est chargée de préparer la rédaction de la pharmacopée française et du formulaire national qui la complète. Constituée de 52 membres, elle s'est réunie deux fois en 2004 sous la présidence du Pr. Alain Nicolas.

Pharmacopée européenne sont réglementairement opposables et directement applicables en France. L'Afssaps est représentée aux 3 sessions annuelles de la Commission de la pharmacopée européenne par un évaluateur interne assisté de deux experts nationaux.

En 2004, au cours des 3 sessions annuelles de la Pharmacopée européenne organisées par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (Conseil de l'Europe - Strasbourg), 262 textes ont été adoptés pour publication dans la Pharmacopée Européenne 5ème édition (date de mise en application : 1er janvier 2005). 170 experts français ont participé aux travaux de la Pharmacopée européenne : 55 réunions françaises ont été organisées et 176 projets de monographies européennes ont été étudiés afin de consolider les commentaires consensuels (industriels, enregistrement, inspection, contrôle) des autorités nationales françaises.

## Le rayonnement européen et international de l'Afssaps

En octobre 2004, la Mission des affaires internationales et le Bureau de Londres ont fusionné pour former la « Mission Internationale et des Relations Européennes » (MIRE). Chargée du suivi des actions de coopération internationale et des activités européennes (hors domaine juridique), la MIRE travaille en relation avec les directions scientifiques de l'Agence. Sur le plan international, la MIRE veille à orienter la coopération internationale de l'Afssaps selon des priorités thématiques définies qui, en 2004, étaient axées sur les ARV (participation à la lutte contre le sida), la contrefaçon et le contrôle de la qualité des médicaments génériques (amélioration de l'accès à des médicaments de qualité dans les pays en développement, notamment en Afrique francophone subsaharienne).

En novembre 2004, un Comité Europe du médicament (CEM) a été mis en place afin d'identifier les nouveaux enjeux européens et définir la stratégie européenne de l'Afssaps dans le domaine du médicament, mais aussi de situer l'activité européenne des services techniques dans le contexte politique et stratégique de l'Agence, préparer et suivre les dossiers traités par les chefs d'agences et le Conseil d'administration de l'EMA et enfin, servir d'interface entre la Direction générale et les acteurs européens qui participent aux groupes de travail.

## Sur le plan international

**OMS** : Renforcement important des liens de coopération, notamment au niveau des programmes de pré-qualification des vaccins et des médicaments, réalisation de 15 missions « OMS » (accord-cadre signé en novembre 2003), finalisation d'une convention Afssaps-OMS (signature prévue en mai 2005) ; projet de mise en place d'un accord pour service rendu dans le contrôle des médicaments ; participation de l'OMS à un projet français (ministère des Affaires étrangères) de coopération avec l'Afrique francophone dans le domaine du contrôle.

**Chine** : Signature d'une convention entre l'Afssaps et l'Agence chinoise du médicament SFDA (10 mars 04) ; visite du directeur général de la SFDA à l'Afssaps (février), et de son directeur général adjoint (mai et décembre) ; poursuite des travaux du groupe Plantes franco-chinois (organisation de la 6ème réunion à l'Afssaps en décembre 2004) ; développement des activités dans le domaine des matières premières pharmaceutiques ; mise en place de coopération dans les domaines des dispositifs médicaux et de la lutte contre la contrefaçon ; contribution de l'Afssaps, dans son domaine de compétence, au suivi de l'Accord intergouvernemental franco-chinois dans le domaine de la lutte contre les maladies infectieuses et émergentes (signé en octobre 2004).

**Afrique francophone** : Organisation d'une rencontre franco-africaine (novembre) sur le thème « Qualité des médicaments génériques et des antirétroviraux » avec participation de 15 pays d'Afrique francophone, de l'OMS et de très nombreuses administrations, associations et ONG. Un projet d'aide à la mise en réseau des laboratoires nationaux de contrôle, piloté par le ministère français des Affaires étrangères, en étroite coordination avec l'OMS, a été présenté et approuvé par l'ensemble des participants, réunissant de nombreux acteurs, publics et privés, des régions du Nord et du Sud. La première étape de ce projet sera la réalisation d'une étude collaborative, pilotée pour la partie technico-scientifique, par l'Afssaps/DLC, avec un certain nombre de laboratoires de l'Afrique francophone (sous réserve : Bénin, Cameroun, Madagascar, Mali, Niger et Sénégal, avec le soutien des laboratoires de l'Algérie et de la Tunisie). Ce projet a pour objectif l'amélioration du contrôle et donc de la qualité des médicaments en Afrique et participe également à la lutte contre la contrefaçon de médicaments.

**Algérie** : Suivi de la convention Afssaps-Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques-LNCP, nombreux stages et missions de formation dans le domaine des génériques (bioéquivalence et contrôle des principes actifs).

**Tunisie** : Mise en place d'une coopération avec la Direction de l'Inspection Pharmaceutique tunisienne, nombreux stages et missions de formation.

**Fédération de Russie** : Inauguration du Laboratoire fédéral de contrôle physico-chimique des médicaments en présence du ministre de l'économie, des finances et de l'industrie (Moscou, novembre 2004) ; participation au groupe de travail de lutte contre la contrefaçon créé au sein du ministère de l'industrie ; poursuite de la coopération dans le domaine de la lutte contre les maladies émergentes.

**Polynésie française** : Elaboration d'une convention avec l'Autorité de santé polynésienne (signature prévue en mars 2005) avec élaboration d'un programme de travail annuel.

**Accueil de 34 délégations** dont 2 conduites par des vices-ministres de la santé (Mexique, Afghanistan) et organisation et suivi de 28 missions, et de 9 stages.

## Sur le plan européen

Le Bureau de Londres est une « antenne » de l'Afssaps pour la réception d'information européenne et internationale dans le domaine des produits de santé, essentiellement du médicament. Il agit aussi au sein de plusieurs instances comme émetteur de la position française sur les domaines d'activité dont il a la charge. Le responsable du Bureau assiste le Directeur général pour la préparation des réunions trimestrielles des chefs d'Agence européennes et des réunions bimestrielles du conseil d'administration de l'Agence européenne pour l'évaluation du médicament (EMA). Il assure le secrétariat du comité pour l'Europe du médicament, instance interne créée à l'automne 2004 en vue de coordonner l'action européenne des services de l'Agence en matière de médicament et de formuler des orientations stratégiques dans ce domaine.

### Harmonisation des normes

L'Afssaps participe en tant qu'autorité réglementaire à ICH. Cette Conférence internationale d'harmonisation permet, avec la participation des autorités réglementaires d'Europe, du Japon et des Etats-Unis, les fédérations de l'industrie pharmaceutique de ces 3 régions et la Suisse, le Canada et l'OMS, présents en tant qu'observateurs, d'harmoniser les nouvelles exigences techniques provenant du progrès scientifique et des développements innovants dans la recherche du médicament dans les domaines de la qualité (chimique et pharmaceutique du médicament), de la sécurité (études pré-cliniques in vitro et in vivo), de l'efficacité (études cliniques) et d'autres domaines multidisciplinaires (dossier d'enregistrement, pharmacovigilance, inspection, standards d'échange électronique).

En 2004, l'Afssaps a participé activement à l'élaboration de recommandations dans ces domaines et plus particulièrement dans celui des biotechnologies, des bonnes pratiques de fabrication, de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux travaux d'harmonisation internationale du dossier électronique d'AMM, le eCTD.

En assurant la présidence du TIGes, groupe européen de mise en œuvre de la soumission électronique, l'Afssaps a largement contribué à la conception et publication par la

Commission européenne en juillet 2004 des standards européens pour la soumission du eCTD d'ICH.

Enfin, l'Afssaps participe à la coordination de la gestion des projets télématiques européens de part sa participation au TMC, comité européen de management des projets télématiques.

#### « Benchmarking »

En 2004 l'initiative d'étalement ou « benchmarking » conduite par l'EMA dans le cadre du « Pan European Regulatory Forum, PERF » visant les pays candidats à l'élargissement a été reprise par les chefs d'agences pour harmoniser les bonnes pratiques réglementaires dans l'Europe des 25.

## Affirmation des liens entre acteurs européens et Afssaps

Le Bureau de Londres sert de cadre à des actions d'information de l'Afssaps auprès des firmes pharmaceutiques ou de sociétés qui les représentent dans les pays anglophones. Il diffuse des actions de communication aux acteurs de santé européens et établi le contact avec les autorités réglementaires européennes pour des renseignements à la demande des directions de l'Afssaps. La MIRE assure le suivi de l'activité relative aux 10 nouveaux Etats membres de l'Union européenne et aux futurs adhérents ainsi que le suivi des dossiers communautaires non juridiques, en particulier les questions liées aux programmes d'action communautaire.

# Panorama des textes européens et nationaux publiés en 2004

## Textes communautaires

### Médicaments

**Règlement (CE) n° 726/2004** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JOUE L. 136 du 30.04.2004)

**Directive 2004/24/CE** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JOUE L. 136 du 30.04.2004)

**Directive 2004/27/CE** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JOUE L. 136 du 30.04.2004)

### Bonnes pratiques de laboratoire

**Directive 2004/9/CE** du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (JOUE L. 50 du 20 février 2004)

**Directive 2004/10/CE** du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (JOUE L. 50 du 20 février 2004)

### Produits biologiques à effet thérapeutique

**Directive 2004/23/CE** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution

des tissus et cellules humains (JOUE L. 102 du 07/04.2004)

**Directive 2004/33/CE** de la Commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins (JOUE L. 91 du 30.03.2004)

### Cosmétiques

**Directive 2004/87/CE** de la Commission du 7 septembre 2004 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil, relative aux produits cosmétiques, en vue d'adapter son annexe III au progrès technique (JOUE L. 287 du 08/09/2004)

**Directive 2004/88/CE** de la Commission du 7 septembre 2004 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques en vue d'adapter son annexe III au progrès technique (JOUE L. 287 du 08.09.2004)

**Directive 2004/93/CE** de la Commission du 21 septembre 2004 portant modification de la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques en vue de l'adaptation au progrès technique de ses annexes II et III (JOUE L. 300 du 25.09.2004)

**Directive 2004/94/CE** de la Commission du 15 septembre 2004 portant modification de la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques en ce qui concerne son annexe IX (JOUE L. 294 du 17.09.2004)

## Textes nationaux

### Textes transversaux

**Loi n° 2004-800 du 6 août 2004** relative à la bioéthique (JORF n° 182 du 07.08.2004)

**Loi n° 2004-806 du 9 août 2004** relative à la politique de santé publique (JORF n° 185 du 11.08.2004)

**Loi n° 2004-810 du 13 août 2004** relative à l'assurance maladie (JORF n° 190 du 17.08.2004)

**Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004** relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique (recodification) (JORF n° 183 du 08.08.2004)

### Médicaments

**Décret n° 2004-83 du 23 janvier 2004** relatif aux importations de médicaments à usage humain (JORF n° 43 du 27.01.2004)

**Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004** relatif à la pharmacovigilance (JORF n° 26 du 31.01.2004)

**Décret n° 2004-188 du 23 février 2004** relatif aux allergènes préparés spécialement pour un seul individu et modifiant le code de la santé publique (JORF n° 50 du 28.02.2004)

**Décision du 9 juin 2004** fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier technique de chaque préparation mère prévus à l'article R. 5007 e) du code de la santé publique (JORF n° 142 du 20.06.2004)

**Décret n° 2004-451 du 21 mai 2004** relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (JORF n° 123 du 28.05.2004)

**Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004** relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente au public par certains établissements de santé (JORF n° 138 du 16.06.2004)

**Arrêté du 29 décembre 2003** fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières prévues à l'article L. 5121-1 (2°) du code de la santé publique (JORF n° 20 du 24.01.2004)

**Arrêté du 10 août 2004** modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication (JORF n° 196 du 24.08.2004)

**Arrêté du 19 novembre 2004** fixant les règles générales relatives aux modalités d'inspection et vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour le médicament à usage humain ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect (JORF n° 280 du 02.12.2004)

**Arrêté du 20 décembre 2004** fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique (JORF n° 298 du 23.12.2004)

### Produits biologiques à effet thérapeutique

**Décret n° 2004-829 du 19 août 2004** relatif aux conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes (JORF n° 194 du 21.08.2004)

**Arrêté du 14 janvier 2004** modifiant l'arrêté du 24 juillet 1996 relatif à la nature des examens à réaliser pour la détection des marqueurs biologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et VIH 2) et par le virus de l'hépatite C avant toute utilisation thérapeutique chez l'homme d'éléments et produits du corps humain à des fins de greffe, à l'exception des gamètes et du sang et des produits sanguins (JORF n° 32 du 07.02.2004)

**Arrêté du 19 août 2004** relatif aux bonnes pratiques de préparation, de transformation, de conditionnement, de conservation, d'importation, de transport et de distribution des produits thérapeutiques annexes (JORF n° 194 du 21.08.2004)

**Arrêté du 19 août 2004** fixant le contenu de la demande d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes (JORF n° 194 du 21.08.2004)

**Décision du 16 janvier 2004** fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L. 1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits (JORF n° 53 du 03.03.2004)

### Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

**Loi n°2004-1343 du 9 décembre 2004** de simplification du droit (JORF n°287 du 10.12.2004/article 80)

**Décret n° 2004-108 du 4 février 2004** relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et modifiant le code de la santé publique (JORF n° 31 du 06.02.2004)

**Décret n° 2004-413 du 13 mai 2004** relatif aux médicaments dérivés du sang et aux dispositifs médicaux incorporant une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament dérivé du sang et modifiant les livres V et V bis du code de la santé publique (JORF n° 113 du 15.05.2004)

**Arrêté du 9 novembre 2004** précisant la forme et les dimensions du marquage CE devant être apposé sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro avant leur mise sur le marché ainsi que sur leurs emballages commerciaux et leurs notices d'utilisation (JORF n° 280 du 02.12.2004)

**Arrêté du 9 novembre 2004** fixant les listes de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro mentionnées à l'article R. 5221-6 du code de la santé publique (JORF n° 280 du 02.12.2004)

**Arrêté du 9 novembre 2004** précisant les conditions de mise en oeuvre des exigences essentielles de santé et de sécurité applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et définies aux articles R. 5221-15 et R. 5221-16 du code de la santé publique (JORF n° 280 du 02.12.2004)

**Arrêté du 9 novembre 2004** précisant les modalités d'application des procédures définies aux articles R. 5221-23 à R. 5221-28 du code de la santé publique et relatives à l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro aux exigences essentielles de santé et de sécurité (JORF n° 280 du 02.12.2004)

**Arrêté du 9 novembre 2004** fixant le contenu du dossier de demande d'habilitation prévue à l'article R. 5211-54 du code de la santé publique pour la mise en oeuvre des procédures d'évaluation de conformité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro aux exigences essentielles de santé et de sécurité (JORF n° 280 du 02.12.2004)

**Arrêté du 9 novembre 2004** fixant les conditions d'application de l'article R. 5211-56 du code de la santé publique relatif aux obligations des organismes habilités à mettre en oeuvre les procédures d'évaluation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JORF n° 280 du 02.12.2004)

#### Produits biocides

**Décret n° 2004-187 du 26 février 2004** portant transposition de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides (JORF n° 50 du 28.02.2004)

#### Produits cosmétiques

**Ordonnance n° 2004-1148 du 28 octobre 2004** transposant la directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE

du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques (JORF n° 253 du 29.10.2004)

**Décret n° 2004-1219 du 17 novembre 2004** transposant la directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 et modifiant les dispositions du code de la santé publique relatives aux produits cosmétiques (JORF n° 268 du 18.11.2004)

**Arrêté du 7 janvier 2004** modifiant l'arrêté du 23 juin 2000 relatif à la commission de cosmétologie prévue à l'article R. 5263-3 du code de la santé publique (JORF n° 13 du 16.01.2004)

**Arrêté du 10 août 2004** pris pour l'application de l'article L. 5131-5 du code de la santé publique relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques (JORF n° 218 du 18.09.2004)

## Budget 2004

### Compte de résultat prévisionnel - dépenses

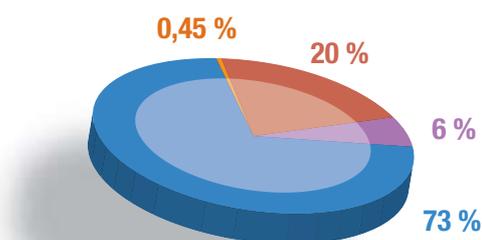
COMPTES	DEPENSES	BUDGET PRIMITIF 2002	COMPTE FINANCIER 2002	BUDGET PRIMITIF 2003	BUDGET FINANCIER 2004
<b>Charges de personnel</b>		<b>47 055 235</b>	<b>44 762 525,32</b>	<b>55 336 036</b>	<b>55 666 188</b>
64	CHARGES DE PERSONNEL	41 572 362	41 238 354,31	51 228 708	50 968 221
631,632,633	IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES SUR REMUNERATIONS	3 764 166	3 524 171,01	3 777 292	4 697 967
069	(0692.1) PROVISIONS POUR DEPENSES DE PERSONNELS	1 718 707		330 036	
<b>Autres Charges</b>		<b>29 620 439</b>	<b>25 828 055,37</b>	<b>31 926 133</b>	<b>33 350 578</b>
60	ACHATS ET VARIATIONS DES STOCKS	3 234 968	2 797 300,28	3 311 000	3 135 424
61	ACHATS DE SOUS-TRAITANCE ET SERVICES EXTERIEURS	5 592 362	4 608 375,69	7 365 440	8 556 067
62	AUTRES SERVICES EXTERIEURS	10 415 471	8 874 417,48	11 881 435	11 995 233
635 et 637	AUTRES IMPOTS ET TAXES	54 882	65 062,80	52 100	77 588
65	AUTRES CHARGES DE GESTION COURANTE	4 303 434	4 683 761,98	4 484 158	4 077 895
66	CHARGES FINANCIERES	1 017 622	1 006 107,59	972 000	1 244 951
67	CHARGES EXCEPTIONNELLES	76 225	102 239,29	60 000	63 420
68	DOTATION AUX AMORTISSEMENTS ET AUX PROVISIONS	3 735 001	3 690 790,26	3 800 000	4 200 000
0653	DEPENSES D'INFORMATIQUE ET DE BUREAUTIQUE	1 190 474			
<b>TOTAL DEPENSES DU COMPTE PREVISIONNEL</b>		<b>76 675 674</b>	<b>70 590 580,69</b>	<b>87 262 169</b>	<b>89 016 766</b>
<b>Résultat de l'exercice : Bénéfice</b>		<b>944 374</b>			<b>1 647 454</b>
<b>TOTAL EQUILIBRE DU COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL</b>		<b>77 620 048</b>	<b>70 590 580,69</b>	<b>87 262 169</b>	<b>90 664 220</b>

### Tableau de financement abrégé prévisionnel

COMPTES	DEPENSES	BUDGET PRIMITIF 2002	COMPTE FINANCIER 2002	BUDGET PRIMITIF 2003	BUDGET FINANCIER 2004
<b>INSUFFISANCE D'AUTOFINANCEMENT</b>				<b>25 649 910</b>	
20,21,23	ACQUISITION D'IMMOBILISATION INCORPORELLES ET CORPORELLES	19 537 993	12 412 766,04	5 818 743	3 050 500
26,27	PARTICIPATIONS ET AUTRES IMMOBILISATIONS FINANCIERES			10 500	10 500
481	CHARGES A REPARTIR				
16,17	REMBOURSEMENTS DES DETTES FINANCIERES (Hors C/165)	670 000	656 436,00	708 000	1 139 000
<b>TOTAL DES EMPLOIS</b>		<b>20 207 993</b>	<b>13 069 202,04</b>	<b>32 187 153</b>	<b>4 200 000</b>
<b>APPORT AU FONDS DE ROULEMENT</b>					<b>1 560 407</b>

## Répartition des recettes de fonctionnement - Année 2004

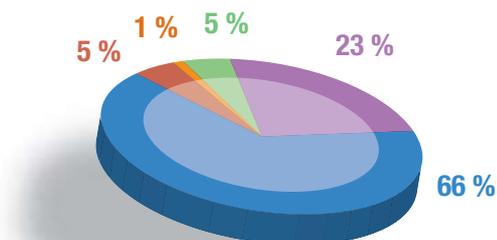
Total : 92,7 M€



- Achats de biens et services **19 M€**
- Personnel, Impôts et taxes **5,8 M€**
- Charges de gestion courante (dont subventions) **67,5 M€**
- Frais financiers et charges exceptionnelles **0,4 M€**

## Répartition des dépenses de fonctionnement - Année 2004

Total : 89 M€



- Achats de biens et services **20,5 M€**
- Personnel, Impôts et taxes **58,7 M€**
- Charges de gestion courante (dont subventions) **4,4 M€**
- Frais financiers et charges exceptionnelles **1 M€**
- Amortissements **4,4 M€**

## Compte de résultat prévisionnel - recettes

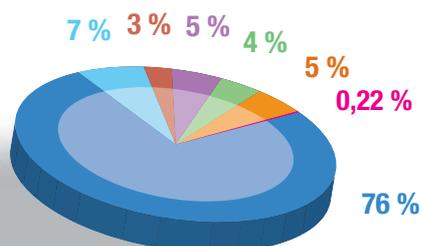
COMPTES	RECETTES	BUDGET PRIMITIF 2002	COMPTE FINANCIER 2002	BUDGET PRIMITIF 2003	BUDGET FINANCIER 2004
<b>Subventions d'exploitations (C/74)</b>		<b>26 123 153</b>	<b>18 199 168,19</b>	<b>4 948 810</b>	<b>18 645 066</b>
7411	SUBVENTION DE FONCTIONNEMENT DU MINISTERE DE TUTELLE	25 857 526	17 857 526,00	4 670 952	18 603 952
7413,7415,7418 744,746,748	AUTRES SUBVENTIONS D'EXPLOITATION	265 627	341 642,19	277 858	41 1148
<b>Autres ressources</b>		<b>51 496 895</b>	<b>51 271 445,64</b>	<b>53 080 254</b>	<b>72 019 154</b>
70	VENTES DE PRODUITS FABRIQUES ...	3 735 002	4 544 569,38	4 067 449	4 272 154
71	PRODUCTION STOCKEE				
72	PRODUCTION IMMOBILISEE				
75	AUTRES PRODUITS DES GESTION COURANTE (Taxes et Redevances)	45 742 705	45 141 076,17	47 819 000	66 672 000
76	PRODUITS FINANCIERS	1 678 464	1 302 594,33	852 000	852 000
77	PRODUITS EXCEPTIONNELS	310 234	283 205,76	311 805	223 000
78	REPRISE SUR AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
79	AUTRES RECETTES BUDGETAIRES	30 490		30 000	
<b>TOTAL RECETTES DU COMPTE PREVISIONNEL</b>		<b>77 620 048</b>	<b>69 470 613,83</b>	<b>58 029 064</b>	<b>90 664 220</b>
<b>Résultat de l'exercice : Perte</b>			<b>1 119 966,86</b>	<b>29 233 105</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL EQUILIBRE DU COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL</b>		<b>77 620 048</b>	<b>70 590 580,69</b>	<b>87 262 169</b>	<b>90 664 220</b>

## Tableau de financement abrégé prévisionnel

COMPTES	RECETTES	BUDGET PRIMITIF 2001	COMPTE FINANCIER 2001	BUDGET PRIMITIF 2002	BUDGET FINANCIER 2003
<b>CAPACITE D'AUTOFINANCEMENT</b>		<b>4 475 856</b>	<b>2 466 701,89</b>		<b>5 670 407</b>
131,138	SUBVENTION D'INVESTISSEMENT				
	Autres ressources (Hors opérations d'ordres intégrés à la CAF)				
10	APPORTS				
775	ALIENATIONS OU CESSIONS D'IMMOBILISATIONS				90 000
16,17	AUGMENTATION DES DETTES FINANCIERES (Hors C/165)				
<b>TOTAL DES RESSOURCES</b>		<b>4 475 856</b>	<b>2 466 701,89</b>	<b>0</b>	<b>5 760 407</b>
<b>PRELEVEMENT SUR LE FONDS DE ROULEMENT</b>		<b>15 732 137</b>	<b>10 602 500,15</b>	<b>32 187 153</b>	

### Répartition des dépenses d'investissement - Année 2004

Total : 13 M€



- Remboursement du capital des emprunts **0,9 M€**
- Installations générales **0,39 M€**
- Matériels scientifiques **0,6 M€**
- Logiciels et licences **0,5 M€**
- Matériels informatiques et de bureau **0,6 M€**
- Mobiliers **0,03 M€**
- Matériels de transport **0 M€**
- Acquisition bâtiment **10 M€**

## Les interventions financières

### Subventions dépensées en 2004

RESEAUX (COMPTE 657)	BÉNÉFICIAIRES	DATE DU CA	MONTANT
<b>PHARMACOVIGILANCE</b>			<b>2 930 708 €</b>
surcoût 2003	31 CRPV	17/06/04	293 711 €
acompte	30 CRPV	-	1 468 538 €
solde	29 CRPV	26/10/04	1131 222 €
subvention exceptionnelle	1 CRPV	-	37 237 €
<b>PHARMACODEPENDANCE</b>			
surcoût 2003	6 CEIP	17/06/04	36 994 €
subvention 2004	10 CEIP	26/10/04	564 232 €
<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>			<b>402 127 €</b>
AO 2000	1 projet	17/06/04	38 112 €
AO 2002	1 projet	17/06/04	36 697 €
AO 2003	14 projets	08/04/04 et 17/06/04	327 318 €
<b>TOTAL Réseaux</b>			<b>3 934 061 €</b>

AUTRES SUBVENTIONS (COMPTE 657)	BÉNÉFICIAIRES	DATE DU CA	MONTANT
<b>Etudes scientifiques d'intérêt national</b>			<b>395 607 €</b>
Normalisation en matière de dispositifs médicaux	UTE AFNOR	26/10/04 26/10/04	61 506 € 267 558 €
Centre de renseignements sur les agents tératogènes	CRAT	17/06/04 et 26/10/04	66 543 €
<b>Participation à la diffusion de l'information sur les produits de santé</b>			<b>19 000 €</b>
Journée de réflexion sur l'échec thérapeutique dans le domaine de l'infection par le VIH	TRT-5	17/06/04	7 500,00 €
rencontres nationales de pharmacologie clinique à GIENS	AFRT	17/06/04	11 500 €
<b>Divers</b>			<b>30 139 €</b>
Actions culturelles et sportives en faveur des personnels de l'AFSSAPS	ASCAPS	08/04/04 et 26/10/04	30 139 €
<b>TOTAL</b>			<b>444 746 €</b>

# Les taxes et redevances

## Taxe annuelle sur les spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché.

Cette taxe est calculée suivant le montant des ventes HT réalisées durant l'exercice précédent :

Montant	Euros
≤ 76 000	250
>76 000 et ≤ 380 000	820
> 380 000 et ≤ 760 000	1 320
> 760 000 et ≤ 1 500 000	1 950
> 1 500 000 et ≤ 5 000 000	3 300
> 5 000 000 et ≤ 10 000 000	6 600
> 10 000 000 et ≤ 15 000 000	9 900
> 15 000 000 et ≤ 30 000 000	13 200
> 30 000 000	17 000

## Taxe annuelle sur le chiffre d'affaires des dispositifs médicaux

Montant	Euros
0,24 % du chiffre d'affaires annuel hors taxes réalisé	

## Droit perçu sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments allopathiques

Montant	Euros
1. Dossier complet	25 400
2. Dosage ou forme pharmaceutique supplémentaire présenté simultanément à la première demande d'autorisation	12 700
3. Nouvelles indications	
4. Nouvelles voies d'administration	
5. Nouvelles associations	
6. Référence à la littérature scientifique	16 790
7. Dosage ou forme pharmaceutique supplémentaire présenté simultanément à la première demande d'autorisation et relevant des points 3, 4, 5, 6 ci-dessus	8 395
8. Similaires	
9. Nouvelles formes galéniques	
10. Nouveaux dosages (1 dossier par dosage)	
11. Médicaments à base de plantes	
12. Produits mentionnés à l'article L658-11 du code de la santé	
13. Allergènes	10 110
14. Préparation figurant à la pharmacopée	
15. Formulaire national	6 740
16. Modification	1 011
17. Renouvellement quinquennal	674

## Taxe annuelle sur le chiffre d'affaires des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Montant	Euros
0,24 % du chiffre d'affaires annuel hors taxes réalisé	

## Taxe perçue pour toute demande d'importation parallèle

Montant	Euros
demande d'autorisation	9 150
renouvellement quinquennal	674

## Taxe annuelle sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle. Cette taxe est calculée suivant le montant des ventes HT réalisées durant l'exercice précédent :

Montant	Euros
≤ 76 000	250
>76 000 et ≤ 380 000	820
> 380 000 et ≤ 760 000	1 320
> 760 000 et ≤ 1 500 000	1 950
> 1 500 000 et ≤ 5 000 000	3 300
> 5 000 000 et ≤ 10 000 000	6 600
> 10 000 000 et ≤ 15 000 000	9 900
> 15 000 000 et ≤ 30 000 000	13 200
> 30 000 000	17 000

## Redevance perçue pour toute demande d'inscription d'un médicament \* sur la liste des spécialités pharmaceutiques des médicaments pris en charge et utilisés par les collectivités publiques

Montant	Euros
pour les demandes initiales	2 875
pour les demandes de modification ou de renouvellement d'inscription	575
pour les demandes de modification ou de renouvellement d'inscription	1 725

\* Taxe perçue par la haute autorité de santé à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2005

## Redevance perçue pour toute demande d'inscription d'un dispositif médical \* à usage individuel sur la liste prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale

Montant	Euros
pour les demandes initiales	2 300
pour les demandes de modification des conditions d'inscription ou de renouvellement d'inscription	460

\* Taxe perçue par la haute autorité de santé à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2005

### **Droit perçu sur les demandes concernant les médicaments homéopathiques**

Montant	Euros
Droit perçu sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché	
Médicaments homéopathiques mis sur le marché postérieurement au 18/01/1994	10 110
Médicaments homéopathiques mis sur le marché avant le 18/01/1994	1 011
Modification d'une A.M.M.	1 011
Renouvellement quinquennal	674
Droit perçu sur toute demande d'enregistrement	
Médicament homéopathique ou série de médicaments obtenus à partir de :	
- de la même souche homéopathique	1 768
- de deux ou cinq souches homéopathiques	2 478
- de six souches homéopathiques ou plus	7 600
Médicament homéopathique ou série de médicaments autorisés et mis sur le marché avant le 18 janvier 1994 à partir de :	
- de la même souche homéopathique	760
- de deux ou cinq souches homéopathiques	1 256
- de six souches homéopathiques ou plus	3 800
Modification du dossier d'enregistrement	496
Renouvellement quinquennal d'enregistrement	380

### **Redevance perçue lors du dépôt des demandes de visas Grand Public de publicité pharmaceutique,**

*Poux & Lentilles, PR (préservatifs) et dépôt des publicités destinées aux professionnels*

Montant	Euros
Dépôt	
Visa GP	510
Visa PL	
Visa PR	

### **Redevance annuelle des laboratoires d'analyse de biologie médicale \*\***

Montant	Euros
<b>Laboratoires ayant une activité annuelle : (plafond législatif : 1 300 B)</b>	
supérieure à 150 000 B (1140 B) :	308
Inférieure à 150 000 B (570 B)	154
Valeur du B au 1 <sup>er</sup> janvier 2002	0,27

\*\* Nouveaux montants fixés en LFI pour 2005  
Plafond législatif : 1955 B  
Supérieur à 150 000 B : 463 €  
Inférieur à 150 000 B : 231,90 €

### **Redevance perçue pour services rendus par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**

Montant	Euros
Contrôle et fourniture de substance de référence de la pharmacopée française :	45
Expertise concernant les produits et procédés désinfectants :	6326
Délivrance annuelle des annales de qualité des laboratoires d'analyse de biologie médicale :	*
	304
Délivrance des attestations de qualité destinées aux exportateurs de médicaments :	1951
Contrôle en vue de la libération des lots de produits immunologiques, vaccins et allergènes :	2287
Cession de panels par panel de contrôle de lots des réactifs destinés au dépistage des anticorps	
- anti-VIH 1 & 2 et anti-HTLV 1 & 2	236
- anti-VHC	169
- de l'antigène Hbs	175
Cession de panels par panel concernant l'évaluation de trousse de réactifs destinés à la sérologie IgG de la rubéole	244
Contrôle des lecteurs de glycémie	3 048
Cession d'échantillons du contrôle national de qualité	
- échantillon de sérologie	3, 81
- échantillon de bactériologie	6, 40
Analyses effectuées en vue d'une délivrance	
- d'un certificat de libération de lot d'un médicament dérivé du sang (lignes directrices du Conseil de l'Europe)	762
- d'un bulletin d'analyse de lot d'un médicament dérivé du sang conformément aux normes et/ou aux spécifications du dossier AMM	2 287



*L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12  
[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)