



ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT D'ACTIVITÉ
2017





SOMMAIRE

Editorial.....	p 6	■
L'ANSM en quelques mots.....	p 8	■
Les faits marquants 2017.....	p 10	■
Les chiffres clés 2017.....	p 12	■
Organigramme.....	p 14	■
Les instances de gouvernance.....	p 16	■
1 Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie	p 18	■
2 Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation pour les patients	p 92	■
3 Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication	p 122	■
4 Renforcer l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation	p 156	■
Glossaire.....	p 178	
Annexes.....	p 182	

UNE ANNÉE FORTEMENT ORIENTÉE VERS LA PERFORMANCE ET LA GESTION DU RISQUE

Catherine de Salins
Présidente du Conseil
d'administration de l'ANSM



Dominique Martin
Directeur général de l'ANSM



*Trois engagements
on été définis au début
2017 pour inscrire
l'Agence dans une
démarche qualité
et de progrès*



L'activité de l'ANSM en 2017 a été menée dans la continuité des engagements définis par son Contrat d'Objectifs et de Performance 2015-2018 et a été marquée par d'importantes transformations qui traduisent la mobilisation de ses équipes pour adapter durablement l'action de l'Agence aux nouveaux défis de la santé publique et de la sécurité sanitaire.

L'action de l'Agence a été organisée autour de ses missions principales qui sont de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie et de favoriser un accès rapide, encadré et large aux innovations pour les patients. Ces missions se sont traduites par une intense activité d'évaluation, d'inspection, de surveillance des produits de santé, de contrôles en laboratoires, de notification de décisions, de contribution à l'élaboration de textes législatifs et réglementaires, de recherche en pharmaco-épidémiologie et de soutien à la recherche sur la sécurité des produits de santé.

Parallèlement, les trois engagements définis au début 2017 pour inscrire l'Agence dans une démarche qualité et de progrès ont commencé à être déployés au travers de mesures et d'actions concrètes.



Mieux conjuguer santé publique et service public

constitue le premier de ces engagements qui vise à assurer les missions de surveillance et de mise à disposition des produits de santé en offrant au public un service de qualité, efficace, adaptable et inscrit dans la continuité. Quelques actions phares l'illustrent :

- ◆ participation de l'Agence à la mise en place de l'extension vaccinale via un dispositif de suivi des approvisionnements en vaccins pour garantir la couverture des besoins,
- ◆ mobilisation forte afin de sécuriser l'approvisionnement en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sujets à des tensions ou des ruptures de stock, essentiellement produits anti-infectieux, produits d'oncologie et médicaments dérivés du sang,
- ◆ encadrement de l'utilisation des produits stupéfiants et psychotropes à des fins médicales et scientifiques compte tenu des enjeux de la lutte contre les conduites addictives,
- ◆ recommandations aux industriels sur les noms de médicaments ou sur l'étiquetage pour réduire le risque de confusion, d'erreur, d'usage inapproprié,
- ◆ participation de l'Agence à la mise en place par le ministère de la Santé d'un portail de déclaration en ligne des événements sanitaires indésirables pour sécuriser la surveillance des produits de santé.

Mettre en œuvre le partage des informations

Le deuxième engagement a connu d'importants développements tout au long de l'année, en particulier l'intégration plus systématique des parties prenantes (professionnels de santé et patients) dans les processus de décision. Quelques initiatives innovantes sont à relever :

- ◆ diffusion en direct des auditions des différentes parties prenantes dans le cadre d'une Commission sur les recommandations des noms de médicaments,
- ◆ auditions des associations de patients dans le cadre des Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) consacrés au rapport bénéfice/risque du dispositif de stérilisation définitive Essure ou aux greffes dérogatoires d'organes entre donneurs et receveurs VIH+,
- ◆ échanges avec les industriels marqués en 2017 par la préparation de la mise en application des règlements européens sur les dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux de diagnostic *in vivo* (DMDIV). Neuf réunions se sont tenues dans le cadre du Comité d'interface afin d'échanger et de permettre aux industriels de s'approprier les nouvelles exigences réglementaires,
- ◆ publication des résultats des études de pharmaco-épidémiologie dans des rapports de l'Agence et des articles dans les revues scientifiques internationales. La qualité et l'intérêt des études de l'ANSM pour la surveillance de la sécurité des produits de santé a notamment fait l'objet en 2017 de deux publications dans la prestigieuse revue scientifique américaine JAMA (*Journal of the American Medical Association*).

Conjuguer performance et qualité de vie au travail

est le troisième engagement défini en début d'année. La politique de transformation de l'Agence s'est poursuivie en 2017, portée par des projets prioritaires et accompagnée par le développement d'outils informatiques adaptés. Les principales avancées ont porté sur la mise à jour des AMM pour les spécialités en procédure nationale via un circuit spécifique qui a concerné 5 142 spécialités. La sécurité des systèmes d'information a été renforcée et une charte de sécurité des SI diffusée en avril a mobilisé et responsabilisé tous les utilisateurs aux enjeux de protection de l'infrastructure. La politique qualité a été définie en 2017 et sa gouvernance renforcée en vue de son déploiement en 2018 dans un double objectif d'efficacité et d'efficience.

Depuis le 1^{er} novembre 2017, les inspections de l'ANSM sur les sites de fabrication des médicaments font l'objet d'un accord de reconnaissance mutuelle avec l'Agence américaine, la Food and Drug Administration (US FDA).

L'amélioration de la performance s'est aussi traduite par des adaptations d'organisation comme la création en décembre 2017 d'une cellule entièrement dédiée à l'instruction des demandes d'autorisation des essais cliniques de phases précoces et de leurs modification substantielles. Le centre de pilotage de la stratégie européenne a été renforcé en 2017 avec la création de 3 postes de "pilotes européens", évaluateurs scientifiques venant en appui des Directions de l'Agence pour l'évaluation des dossiers rapportés par la France au CHMP.

La création d'emploi en phase avec les enjeux de transformation et de modernisation de l'Agence, le développement de parcours professionnels, un plan de formation adapté et renforçant la dynamique managériale ont accompagné ces évolutions tout au long de l'année. Le développement du télétravail qui concerne environ 10 % des agents fin 2017 illustre cet engagement de performance et de qualité de vie au travail.

Faire de la gestion du risque le principe d'action commun à toutes les décisions

Une culture du risque est développée au sein de l'Agence qui doit imprégner et sécuriser son fonctionnement et ses processus décisionnels. Il s'agit d'assurer de façon prioritaire un haut niveau de sécurité sanitaire tout en s'adaptant en permanence à un environnement fortement sensible aux enjeux de santé publique.

L'Agence s'est ainsi dotée en octobre 2017 d'un Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR) dont la mission est de coordonner les différentes expertises internes et les approches liées à l'environnement (aspects sociétaux, politiques, médiatiques...) dans le traitement des situations à risque élevé et des crises sanitaires.

Cette intense activité pour assurer la sécurité des produits de santé, leur mise à disposition dans les meilleures conditions pour les patients, tout en progressant vers un fonctionnement toujours plus performant, sont le fruit du travail de toutes les équipes de l'Agence, dans un contexte de moyens budgétaires et humains contraints et d'exigences accrues en matière de gestion du risque, d'indépendance, de traçabilité et de partage de l'expertise. Leur engagement au service de la santé publique et leur mobilisation autour des missions de l'Agence tout au long de l'année doivent être salués.



ansm
Agence nationale de
et des produits de



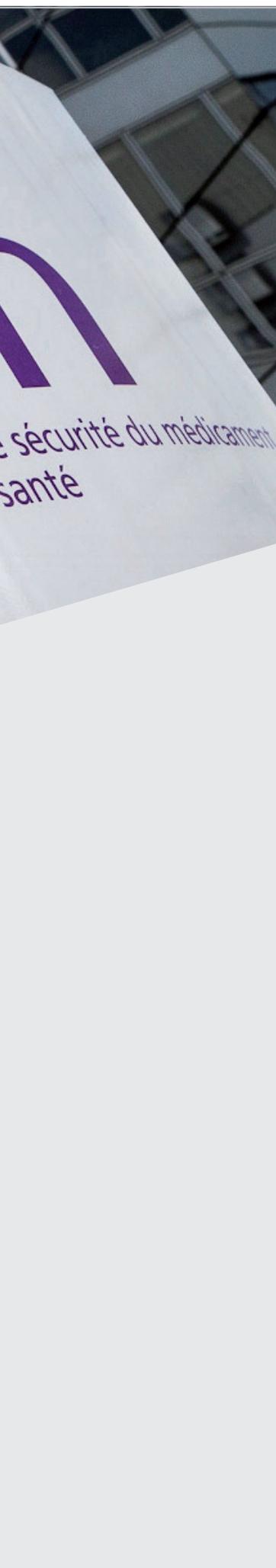
***Son ambition : conjuguer
accès rapide à l'innovation
et adaptation continue de la
balance bénéfique/risque des
produits de santé au fil du
progrès thérapeutique dans
le seul intérêt des patients***

L'ANSM EN QUELQUES MOTS

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1^{er} mai 2012 par application de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Elle assure la sécurité des médicaments et des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle partage, en toute transparence, ses décisions et son action sur les produits de santé avec tous les acteurs de la santé, les fabricants et le public afin de leur permettre de les comprendre et de se les approprier. Ses missions de service public s'exercent dans le seul intérêt des patients.

L'ANSM est dotée d'un Conseil d'administration, d'un Conseil scientifique et de 3 Commissions consultatives. Elle s'appuie également sur un comité et un service de déontologie de l'expertise qui contribuent à garantir l'indépendance et l'impartialité des décisions de l'Agence.



SES MISSIONS

- ◆ Évaluer et surveiller les bénéfices et les risques des produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- ◆ Contrôler la publicité en faveur des produits de santé
- ◆ Inspecter les sites de fabrication et de distribution
- ◆ Contrôler la qualité en laboratoire
- ◆ Stimuler la recherche académique indépendante
- ◆ Apporter son expertise juridique et réglementaire
- ◆ Échanger avec les professionnels de santé et les patients sur ses actions et décisions de façon transparente
- ◆ S'impliquer dans les travaux européens et internationaux

PRODUITS DE SANTÉ SOUS COMPÉTENCE DE L'ANSM

Médicaments

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

Produits biologiques

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

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

- ◆ Thérapeutiques, de diagnostic et de diagnostic *in vitro*, plateaux techniques, logiciels médicaux

Produits cosmétiques et de tatouage

FAITS MARQUANTS 2017

JANVIER

- ◆ Publication d'un rapport sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015
- ◆ Lancement de l'appel à projets de recherche - 6^e édition

FÉVRIER

- ◆ Lancement de l'appel à projets associations de patients et d'usagers du système de santé - 6^e édition
- ◆ Publication de la RTU Uvestérol Vitamine Adec

MARS

- ◆ Actualisation de la liste des médicaments du système nerveux central pouvant altérer la conduite automobile
- ◆ Réunion d'information à destination des promoteurs sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine et portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM/DMDIV)
- ◆ Participation au 11^e Congrès de la Médecine Générale France (CMGF)
- ◆ Nouvelle gouvernance qualité pour préparer la certification ISO 9001 sur le périmètre "Gérer le risque"

AVRIL

- ◆ Publication d'un rapport sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France
- ◆ Audition d'associations de patients et de professionnels de santé lors du CSST réuni pour évaluer le rapport bénéfice / risque du dispositif de stérilisation définitive Essure
- ◆ Nouvelle Charte de sécurité des systèmes d'information

MAI

- ◆ Organisation d'une journée d'échange partenarial sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France
- ◆ Publication du rapport ANSM sur les risques associés au dispositif de stérilisation définitive féminine Essure en comparaison à la stérilisation coelioscopique
- ◆ Publication des règlements européens DM et DMDIV au Journal officiel de l'Union européenne
- ◆ Publication d'un nouvel état des lieux de l'utilisation et de la sécurité d'emploi du méthylphénidate

JUIN

- ◆ Publication du rapport "2012-2016 : 5 années d'appels à projets de recherche"
- ◆ Réunion d'information à destination des promoteurs sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine portant sur les médicaments
- ◆ Réunion d'échange avec les évaluateurs de la sécurité des produits cosmétiques
- ◆ Publication d'une recommandation concernant les règles déontologiques s'appliquant à la participation des associations d'usagers du système de santé aux travaux de l'ANSM
- ◆ Audition d'associations de patients lors de la première réunion du CSST consacrée aux greffes dérogatoires d'organes entre donneurs et receveurs VIH+

JUILLET

- ◆ Participation à la 9^e conférence "HIV Science" (IAS 2017)
- ◆ Publication du rapport ANSM/CNAMTS sur l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risques de malformations congénitales majeures en France
- ◆ Publication des résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015



OCTOBRE

- ◆ Reconnaissance mutuelle entre l'US FDA et l'ANSM des inspections sur les sites de fabrication des médicaments
- ◆ Réunion d'information à destination des parties prenantes sur la phase pilote du Règlement européen essais cliniques médicaments
- ◆ Réunion d'information à destination des parties prenantes sur les Micro-Organismes et Toxines
- ◆ Mise en place du Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR)
- ◆ Journée d'information sur l'ANSM, organisée par l'Ifis, à destination des industriels

SEPTEMBRE

- ◆ Publication des résultats du 6^e appel à projets de recherche (9 projets retenus)
- ◆ Participation à l'opération PANGÉA X contre les réseaux de vente illicite de médicaments et de produits de santé

AOÛT

- ◆ Publication des résultats du 6^e appel à projets associations de patients et d'usagers du système de santé (4 projets retenus)
- ◆ Renouvellement de l'accréditation COFRAC [Comité français d'accréditation] selon le référentiel ISO/CEI 17020 ^[1]

[1] <http://www.cofrac.fr/annexes/sect3/3-1094.pdf>

NOVEMBRE

- ◆ Publication d'une plaquette consacrée à l'analyse des consommations et des résistances aux antibiotiques en France en partenariat avec la CNAMTS, l'Anses et Santé publique France
- ◆ Risque accru de lymphome chez les patients traités par anti TNFq : une étude de l'ANSM en collaboration avec l'AP-HP publiée dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA)
- ◆ Participation au 17^e congrès annuel du Collège national des généralistes enseignants (CNGE)
- ◆ Réunion d'information à destination des établissements pharmaceutiques sur les matières premières à usage pharmaceutique
- ◆ Réunion d'une Commission mixte regroupant les membres de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice / risque des produits de santé et les membres de la Commission de suivi du rapport bénéfice / risque des produits de santé avec audition publique des parties prenantes autour des recommandations relatives aux noms de médicaments et celles relatives à l'étiquetage des conditionnements

DÉCEMBRE

- ◆ Mise en place de la cellule "Grossesse". Cette cellule multidisciplinaire a pour missions d'apporter une expertise spécifique aux activités d'évaluation des risques particuliers de l'exposition aux médicaments lors de la grossesse et de participer à la formalisation des collaborations entre les acteurs du réseau autour de cette problématique
- ◆ Publication d'un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016
- ◆ Publication d'un nouveau répertoire de groupes génériques de médicaments à base de plantes
- ◆ Publication d'un rapport sur l'utilisation de la prophylaxie préexposition au VIH (Truvada et génériques) en France entre janvier 2016 et juillet 2017
- ◆ Mise en place de la cellule "Essais cliniques phases précoces" au sein de la DPAI
- ◆ Journée thématique du Conseil scientifique consacrée aux résultats intermédiaires des projets de recherche financés par l'ANSM suite aux AAP 2014 et 2015

CHIFFRES CLÉS 2017

GARANTIR LA SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

MÉDICAMENTS

82 077

cas d'effets indésirables ont été recueillis et enregistrés par les CRPV dont **31 798 effets déclarés par des patients** **23 433 cas d'effets indésirables graves** ont été déclarés **via les laboratoires pharmaceutiques**

92

enquêtes de pharmacovigilance étaient en cours en 2017 avec 8 nouvelles enquêtes ouvertes

2 234

signalements d'erreurs médicamenteuses ou de risque d'erreur médicamenteuse ont été rapportés à l'ANSM

1 930

signalements de défauts de qualité

538

ruptures d'approvisionnement gérées par l'ANSM, avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables

PRODUITS SANGUINS

6 353

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

9 130

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

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

18 208

effets indésirables ont été déclarés en matériovigilance (dispositifs médicaux) dont **1 432 reçus de patients et associations de patients**

1 366

effets indésirables ont été déclarés en réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*)

MOBILISER L'INSPECTION ET LE CONTRÔLE EN LABORATOIRE

667

inspections ont été réalisées en 2017 dont 13 % inopinées et 8,5 % à l'étranger

4 538

bulletins d'analyse issus des travaux en laboratoire ont été produits



FAVORISER UN ACCÈS RAPIDE À L'INNOVATION POUR LES PATIENTS

8 250

patients inclus dans le dispositif des ATUc pour des médicaments

16 621

patients inclus dans le dispositif des ATUn dont 11 390 en initiation de traitement

727

essais cliniques autorisés pour les médicaments et 93 pour les DM et DMDIV

92

nouveaux médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée dont 12 pour lesquels la France a été impliquée

92%

des AMM nationales mises à jour

955

AMM délivrées dont 801 médicaments génériques dans le cadre de la procédure nationale et des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle

N°1

La France, par le biais des laboratoires de contrôle de l'ANSM, est le 1^{er} État membre libérateur de vaccins sur le marché français et européen

RENFORCER L'EFFICIENCE DE L'AGENCE ET POURSUIVRE SA MODERNISATION

947 ETP

125 M€ de budget

129

agents bénéficiaires du télétravail

70

réunions tenues dans le cadre du dialogue social

CONSOLIDER LES LIENS DE L'ANSM AVEC LES PARTIES PRENANTES ET AMÉLIORER LEUR IMPLICATION

3 462

DPI contrôlées dans le cadre du contrôle interne de l'application des règles déontologiques

4 083

contributions et analyses déontologiques

7

Comités scientifiques spécialisés temporaires créés

29

réunions organisées dans le cadre des Comités d'interface

116

points d'informations mis en ligne sur le site de l'ANSM

2,9 millions

de visiteurs différents sur le site internet de l'ANSM

11 673

abonnés au compte Twitter de l'ANSM fin 2017 (+ 4 000 en 2017)

4

projets associatifs soutenus (75 000 euros)

9

nouveaux projets de recherche financés dans le cadre du sixième appel à projets

19

études de pharmaco-épidémiologie mises en œuvre par l'ANSM

2

publications de l'ANSM dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA)

ORGANIGRAMME

à Juillet 2018



Dominique MARTIN
Directeur général



Rose-Marie TUNIER
Communication
et Information



Évelyne DUPLESSIS
Mission de pilotage
et contrôle interne

Directeur général adjoint
chargé des ressources

DIRECTIONS RESSOURCES



Hélène POIRIER
Ressources Humaines



David TRIVIÉ
Administration et finances



Raphaël MARTIN
Systèmes d'information

Maîtrise des flux
et des référentiels



Jean-Claude GHISLAIN

*Situations d'urgence,
affaires scientifiques
et stratégie européenne*



Élisabeth HÉRAIL

*Service de déontologie
de l'expertise*

Conseil d'administration

Conseil scientifique

Marie-Thérèse COCQUEEL

Contrôleur budgétaire

Sandrine GABOREL

Agent comptable



Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

*Directrice générale adjointe
chargée des opérations*

DIRECTIONS MÉTIERS



Carole LE SAULNIER

*Affaires juridiques
et réglementaires*



Élodie CHAPEL

*Politiques d'autorisation
et d'innovation*



Patrick Maison

Surveillance



Bernard Celli

Inspection



Françoise Duperray

Contrôles

DIRECTIONS PRODUITS



Lotfi BOUDALI (ONCOH)

*Médicaments en oncologie, hématologie,
transplantation, néphrologie, des produits de thérapie
cellulaire, tissus et produits sanguins labiles*



Jean-Michel RACE (CARDIO)

*Médicaments en cardiologie, rhumatologie,
stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie,
pneumologie, ORL, allergologie*



Philippe VELLA (NEURHO)

*Médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie,
antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes
et médicaments des addictions*



Caroline SEMAILLE (INFHEP)

*Vaccins, médicaments anti-infectieux ;
hépatogastroentérologie, dermatologie,
thérapie génique et maladies métaboliques rares*



Valérie SALOMON (GENER)

*Médicaments génériques, homéopathiques,
à base de plantes et des préparations*

DMTCOS

*Dispositifs médicaux thérapeutiques
et cosmétiques*



Thierry SIRDEY (DMDPT)

*Dispositifs médicaux de diagnostics et plateaux
techniques*



LES INSTANCES DE GOUVERNANCE

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration de l'ANSM constitué en 2012 a été renouvelé en 2015 pour une durée de 3 ans. Il est composé de 27 membres parmi lesquels une place importante est accordée aux parlementaires, aux professionnels de santé et aux représentants des patients.

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

Sa Présidente est Madame Catherine de Salins.

Outre les membres de droit et les représentants du personnel de l'Agence, les membres du Conseil d'administration sont nommés par le ministre chargé de la Santé. Le mandat de ses membres est de 3 ans, renouvelable une fois. Début 2018, 3 nouveaux députés et 3 sénateurs ont été nommés^[1].

Le Conseil d'administration fixe les orientations de la politique de l'Agence. Il s'est réuni en séance 4 fois en 2017 (février, avril, juin et novembre).

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le Conseil scientifique de l'ANSM constitué en 2012 a été renouvelé en 2015 pour une durée de 3 ans. Il est composé de 16 membres choisis en raison de leur domaine de compétence, parmi lesquels figurent des personnalités scientifiques étrangères.

Sa Présidente est Madame Annick Alpérovitch.

Le Conseil scientifique comprend actuellement 16 membres^[2]:

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

Le Conseil scientifique veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'ANSM en prenant en compte l'évolution des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des produits de santé. Il donne un avis sur les orientations de recherche ainsi que sur la politique de partenariat et de programmation scientifique de l'Agence. Il assiste le Directeur général de l'ANSM dans l'élaboration de la procédure d'appels à projets de recherche, et peut aussi formuler des recommandations sur toute question scientifique et technique entrant dans le champ de compétence de l'Agence.

Le Conseil scientifique s'est réuni à trois reprises en 2017 (mars, juin et novembre).

[1] Liste complète des membres en annexe 1, p.182

[2] Liste complète des membres en annexe 2, p.184



1

GARANTIR LA SÉCURITÉ
DES PRODUITS DE SANTÉ
tout au long de leur cycle de vie





◆ La surveillance des médicaments	p 20
• La pharmacovigilance.....	p 20
• La surveillance de l'usage des médicaments.....	p 32
• La surveillance des données d'utilisation des médicaments.....	p 34
• La réalisation d'études indépendantes en pharmaco-épidémiologie.....	p 35
• Les médicaments en procédure de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque.....	p 37
• Les mesures de réduction du risque.....	p 40
• La gestion des erreurs médicamenteuses.....	p 42
• La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients.....	p 44
• Le contrôle de la publicité.....	p 48
• La place de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives et les interactions avec les autres institutions.....	p 50
◆ La surveillance des produits sanguins	p 54
◆ La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	p 56
• La surveillance des incidents et risques d'incidents.....	p 58
• L'activité du contrôle du marché.....	p 62
• Le contrôle de la publicité.....	p 68
◆ La surveillance des autres produits de santé	p 72
• La surveillance des produits cosmétiques.....	p 72
• La surveillance des produits de tatouage.....	p 74
◆ L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé	p 76
• L'inspection des essais cliniques et non cliniques.....	p 78
• L'inspection des médicaments et de leurs matières premières.....	p 79
• L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques.....	p 82
• L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	p 84
• L'inspection des produits cosmétiques.....	p 85
◆ Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire	p 86
• Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques.....	p 88
• Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux.....	p 90
• Les campagnes de contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et de tatouage.....	p 91

LA SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS

Utiliser un médicament n'est jamais un geste anodin. En effet, si les médicaments ont pour objectif de faire reculer ou de prévenir la souffrance ou la maladie, ils présentent également tous un risque d'effets indésirables. L'ANSM exerce donc une surveillance à tous les stades du cycle de vie des médicaments, en partenariat avec le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et ses homologues européens afin de garantir la sécurité des patients.

La surveillance des médicaments recouvre l'ensemble des activités mises en œuvre permettant d'assurer :

- ◆ le suivi de l'utilisation des médicaments et la réduction du mésusage, des erreurs médicamenteuses, de la surexposition aux médicaments,
- ◆ la détection, la caractérisation et la gestion des risques liés à l'exposition aux médicaments,
- ◆ le cas échéant, la mise en œuvre de mesures destinées à renforcer la sécurité d'emploi du médicament et le suivi de l'impact de ces mesures,
- ◆ la sécurisation de l'accès des patients aux médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national,
- ◆ la sécurisation du marché en gérant, en lien avec les fabricants, les défauts de qualité de médicaments,
- ◆ le contrôle *a priori* de la publicité en faveur des médicaments.

La pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments.

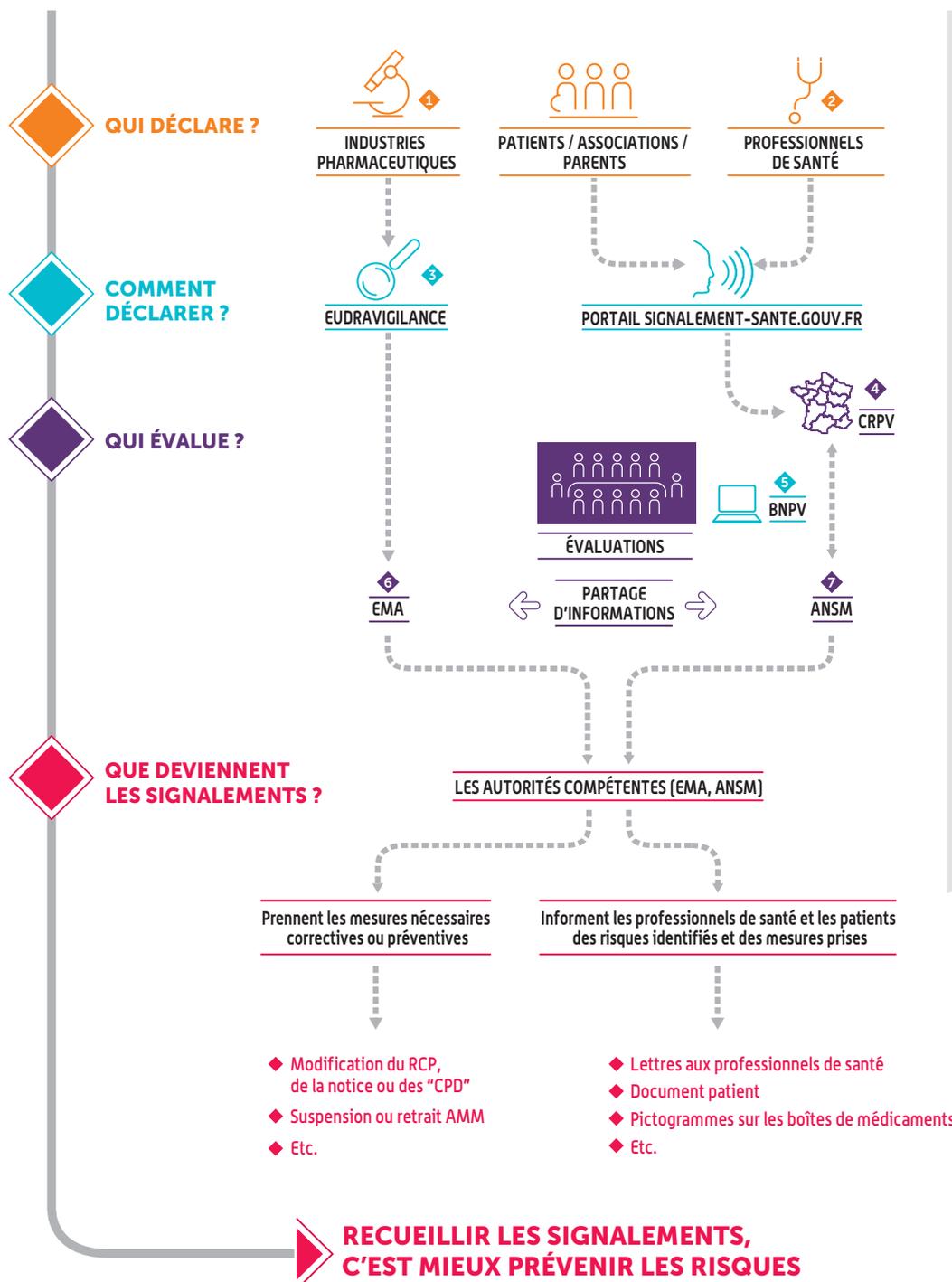
Elle s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

La pharmacovigilance s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

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



DÉCLARATION ET SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES D'UN MÉDICAMENT (PHARMACOVIGILANCE)



- 1 INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES**
Déclaration obligatoire pour tous les effets indésirables graves.
- 2 PROFESSIONNELS DE SANTÉ**
Déclaration obligatoire par les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages femmes. Déclaration fortement conseillée par les autres professionnels de santé.
- 3 EUDRAVIGILANCE**
Base européenne de pharmacovigilance.
- 4 CRPV**
Centres régionaux de pharmacovigilance.
- 5 BNPV**
Base nationale de pharmacovigilance.
- 6 EMA**
Organise et coordonne le système de pharmacovigilance européen.
- 7 ANSM**
Autorité compétente en France en matière de pharmacovigilance.

LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

Les professionnels de santé, usagers du système de santé et industriels pharmaceutiques déclarent les effets indésirables dont ils ont connaissance.

◆ Les professionnels de santé

En France, les médecins, les chirurgiens-dentistes, les pharmaciens et les sages-femmes ont l'obligation de signaler tout effet indésirable (EI) suspecté d'être dû à un médicament au CRPV dont ils dépendent. Tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament peut également en faire la déclaration.

◆ Les usagers du système de santé

Depuis juin 2011, les patients, leurs représentants et les associations de patients agréées peuvent également déclarer directement un effet indésirable qu'ils suspectent être lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé.

◆ Les industriels pharmaceutiques

Par ailleurs, toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit mettre en place un système de pharmacovigilance placé en permanence sous la responsabilité d'une personne de référence justifiant d'une expérience en la matière. Il incombe à cette personne de mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance de l'exploitant et de veiller au respect des obligations de pharmacovigilance.

L'objectif de ce système est d'assurer la veille, le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments, d'en informer l'ANSM et l'EMA et si besoin de prendre des mesures appropriées.

Les exploitants transmettent directement les déclarations d'effets indésirables médicamenteux qu'ils recueillent à la base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance).

Les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) recueillent, enregistrent et analysent les déclarations

Les 31 CRPV répartis sur le territoire national recueillent les déclarations d'effets indésirables des professionnels de santé et des patients ou de leurs représentants. Puis ils procèdent à une analyse clinique, biologique et pharmacologique et les enregistrent dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Lorsque les informations relatives à un cas d'effets indésirables évoluent au cours du temps (par exemple l'évolution de l'état de santé du patient), elles sont enregistrées en tant que "suivi" du cas.

Les CRPV ont également une mission de sensibilisation et de formation à la pharmacovigilance et à la prévention des effets indésirables ainsi qu'au bon usage du médicament. Ils répondent à leur mission d'information et de conseil en répondant notamment aux demandes de renseignements des professionnels de santé et des usagers du système de santé sur les effets indésirables médicamenteux, leur diagnostic et leur prise en charge, ou encore sur la prescription et l'utilisation des médicaments.

L'ANSM centralise et traite les informations relatives aux bénéfices et aux risques des médicaments ainsi qu'à leur utilisation

Pour cela, elle échange toute information utile et coopère avec l'EMA et les autres États membres.

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

Plus largement, elle veille, recueille et centralise toutes informations relatives aux risques et utilisations susceptibles d'influer sur le rapport entre les bénéfices et les risques des médicaments, et les analyse en vue d'identifier tout nouveau risque ou évolution d'un risque connu.

L'ANSM peut mettre en œuvre des études de pharmaco-épidémiologie afin de disposer d'une vision globale du profil d'utilisation des produits de santé en vie réelle, confirmer un signal ou quantifier un risque. Elle incite et

favorise également la réalisation d'études sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché par des structures académiques.

L'ANSM examine et prend les mesures destinées à prévenir ou réduire les risques afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments.

Prévenir des effets indésirables pour un bon usage du médicament



FAITS MARQUANTS 2017

◆ Finastéride :

signal de dépression
et d'idées suicidaires (octobre).

◆ Solutés à base de glucose :

risque d'hyponatrémie (juin).

◆ Kétamine :

risque d'atteintes hépatiques graves
lors d'utilisations prolongées
et/ou à doses élevées (juin).

◆ Préviscan (fluindione) :

risque immuno-allergique (juin).

◆ Levothyrox :

signal sur la nouvelle formulation^[1].



FOCUS

Nouveau portail de déclaration en ligne des événements sanitaires

Le ministère chargé de la Santé, en partenariat avec les agences de santé, en particulier l'ANSM, a lancé le 13 mars 2017 un nouveau portail de déclaration en ligne des événements sanitaires indésirables : **signalement-sante.gouv.fr**.

Ce portail est destiné à renforcer les vigilances en matière de sécurité sanitaire en simplifiant les démarches de signalement.

En effet, il est accessible à tous, professionnels de santé et usagers. Il permet de déclarer, grâce à un outil simple et unique, les événements indésirables, qu'ils soient liés à des produits de santé (médicament, dispositif médical, produit sanguin...), des produits de la vie courante (complément alimentaire,

produit cosmétique, produit d'entretien...), des produits et substances psychoactifs ou qu'ils soient survenus au cours d'un acte de soins.

Le portail guide les internautes pas à pas dans leur démarche pour leur permettre de signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable ou tout effet inhabituel ayant un impact négatif.

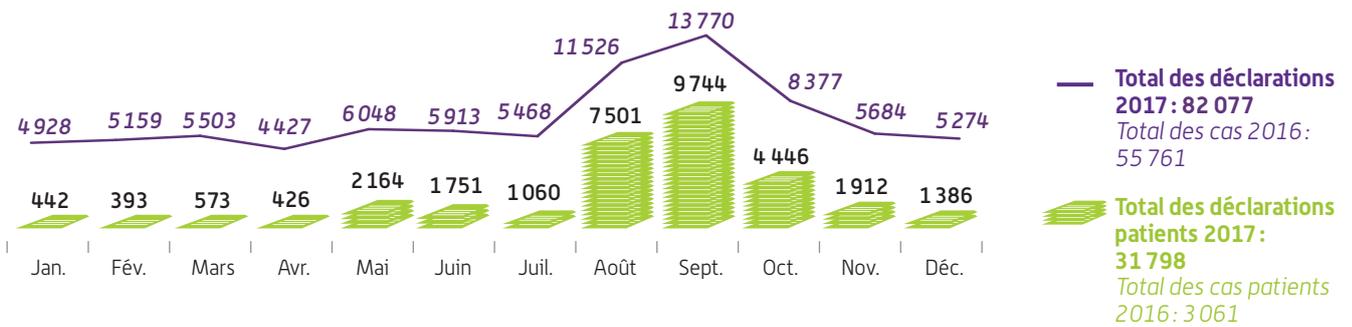
La mise en place du portail a permis d'augmenter d'une manière substantielle le nombre de signalements venant des patients.

[1] Voir focus p.38



Données 2017

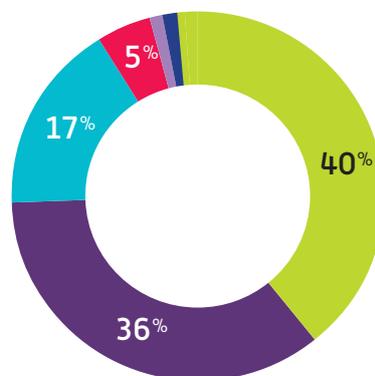
DÉCLARATIONS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE



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

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV ⁽¹⁾	46 843	46 497	47 089	55 761	82 077
◆ dont cas d'effets indésirables graves	31 089	30 156	30 412	35 622	42 715
◆ dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	2 151	1 983	2 331	3 061	31 798
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques ⁽²⁾	14 305	14 101	15 411	17 109	23 433

PROFIL DES DÉCLARANTS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES ENREGISTRÉS



- 40% Patient
- 36% Médecin spécialiste
- 17% Pharmacien
- 5% Médecin généraliste
- 1% Infirmière
- 1% Autre professionnel de santé
- N.S. Dentiste
- N.S. Juriste

[1] Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis
 [2] Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux



Enquêtes nationales de pharmacovigilance

LES OBJECTIFS

Les enquêtes nationales de pharmacovigilance permettent, par l'analyse de l'ensemble des données disponibles en termes de pharmacovigilance (déclarations, littérature, étude statistique...), de confirmer un signal potentiel, de caractériser un signal avéré ou le profil de sécurité global d'emploi d'un médicament. Elles peuvent s'inscrire dans le cadre plus large d'une enquête européenne.

LES MODALITÉS ET LES ACTEURS

L'ouverture de l'enquête nationale est décidée par le Directeur général de l'ANSM. Il désigne, dans le respect des règles générales de déontologie et de gestion des conflits d'intérêt et selon le domaine d'expertise nécessaire, un ou des experts rapporteurs et un expert co-rapporteur au sein des CRPV.

Le ou les industriels pharmaceutiques concernés sont informés par l'ANSM qui leur précise le cas échéant le détail des données devant être fournies, les délais impartis et les modalités d'envoi.

L'expert rapporteur rassemble, valide et analyse quantitativement et qualitativement toutes les données disponibles et rédige un rapport. L'expert co-rapporteur s'assure de la cohérence et de la pertinence des conclusions émises sur la base des données présentées.

Les conclusions de l'enquête peuvent être présentées à la demande de l'ANSM, pour avis ou pour information, devant l'une de ses instances consultatives.

Le Directeur de l'ANSM, au regard des conclusions de l'enquête, peut décider la clôture de l'enquête ou sa poursuite. Il prend, si nécessaire, les mesures appropriées visant à prévenir et réduire le(s) risque(s) identifié(s).

FAITS MARQUANTS 2017

Ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur le profil de risque du Lévothyrox^[3].

Création d'un comité de suivi multidisciplinaire sur le Lévothyrox géré par le ministère chargé de la Santé et constitué des parties prenantes (professionnels de santé, patients, pharmacovigilants, autorités sanitaires).

Enquête sur le DIU au lévonorgestrel (Mirena Jaydess) et le risque d'effets d'asthénie/fatigue, anxiété, et séborrhée^[4].

[3] Voir focus p.38
[4] Voir focus p.29



Données 2017

92 ENQUÊTES

de pharmacovigilance étaient en cours en 2017 avec 8 nouvelles enquêtes ouvertes

11 RÉUNIONS

du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) avec expertise collégiale de 46 enquêtes nationales de pharmacovigilance

NOMBRE DE NOUVELLES ENQUÊTES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

2013	2014	2015	2016	2017
9	24	14	21	8

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE EUROPÉENNE

Le système national de pharmacovigilance s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance.

La France alimente ainsi la base de données de l'Agence européenne des médicaments (EMA), appelée EudraVigilance.

Cette base de données est le point de collecte unique en Europe de tous les effets indésirables graves, et des effets indésirables non graves survenus en Europe depuis le 22 novembre 2017, provenant des autorités compétentes nationales ou des laboratoires pharmaceutiques. La France y contribue de façon importante par le biais des données collectées par :

- ◆ les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, que l'ANSM transmet quotidiennement à EudraVigilance,

- ◆ les laboratoires pharmaceutiques et transmises directement à EudraVigilance.

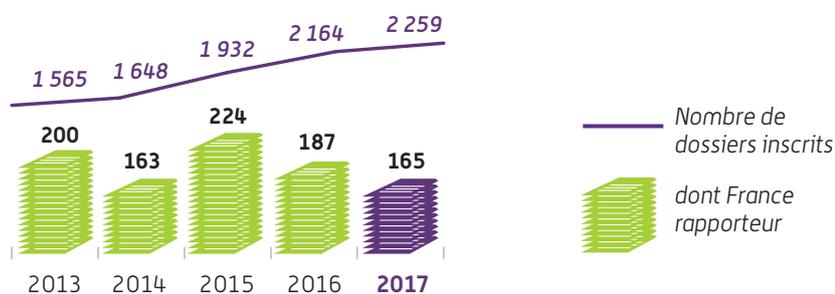
Par ailleurs, la France coopère avec l'EMA et les autorités compétentes des États membres pour assurer la surveillance et la sécurité d'emploi des médicaments dans l'Union européenne. L'ANSM participe aux groupes de travail européens compétents en matière de pharmacovigilance ainsi qu'aux instances consultatives, en particulier au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC⁽¹⁾). Elle apporte notamment son concours dans le cadre des procédures d'évaluation et de partage des tâches (signal, PSUR, PGR, arbitrage, etc.) au sein de l'Union européenne.



Données
2017

En 2017, plus de 1,4 million de cas d'effets indésirables, dont un peu plus de 90 385 en provenance de patients, ont été rapportés à la base de données européenne (EudraVigilance), soit une augmentation de 19% par rapport à l'année précédente. Le nombre total de notifications en provenance des CRPV français représente environ 15% (82 077) des notifications par les États membres (543 548) en provenance de l'UE alors que la population française représente 13 % de la population de l'UE.

NOMBRE DE DOSSIERS
INSCRITS AUX ORDRES
DU JOUR DU PRAC



RÉPARTITION PAR TYPE DE PROCÉDURE (FRANCE RAPPOREUR)

Arbitrage	Signaux	Risk Management Plan (RMP)	Periodic Safety Updated Report (PSUR)	Post-Autorisation safety studies (PASS)	Renewal of Marketing Authorisation	Autres	Total 2017
1	8	24	69	51	11	1	165

Par ailleurs, dans le cadre des travaux du PRAC, la France est l'état rapporteur pour l'évaluation des rapports périodiques sur les bénéfices et les risques (PBRER) de 117 substances inscrites sur la liste européenne des substances actives et combinaisons de substances actives soumises à des AMM dans plus d'un État membre.

Concernant les évaluations groupées des données de sécurité d'emploi pour l'ensemble des spécialités contenant une même substance active (PSUSA), l'ANSM s'est chargée de l'évaluation et de la rédaction de rapports pour 69 substances actives. Elle a également fait remonter des commentaires au niveau européen sur 115 rapports d'évaluation concernant des substances actives pour lesquelles la France n'est pas l'état rapporteur, mais identifiés comme des dossiers prioritaires sur la base de critères prédéfinis.

[1] Voir le chapitre sur "La participation aux travaux des comités européens" p.152



FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Produits de contraste contenant du gadolinium :** risque d'accumulation du gadolinium dans le cerveau après injection lors des procédures d'IRM – Réévaluation des données de sécurité des produits.

◆ **Médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable contenant du lactose en tant qu'excipient :** risque chez les patients allergiques aux protéines de lait – Réévaluation des données de sécurité des produits.

Risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les patients naïfs traités par facteurs VIII recombinants ou dérivés du plasma – Réévaluation des données de sécurité des produits.

Première audition publique organisée par l'EMA dans le cadre de l'arbitrage sur le valproate dans la grossesse [26 septembre 2017].



Données 2017

Bilan des procédures d'arbitrage

LES OBJECTIFS

Les procédures d'arbitrage servent à répondre aux préoccupations concernant la sécurité ou le rapport bénéfice/risque d'un médicament ou encore à régler un désaccord entre États membres sur l'usage d'un médicament.

LES MODALITÉS ET LES ACTEURS

Lors d'un arbitrage, l'Agence est sollicitée afin de mener, pour le compte de l'Union européenne (UE), une évaluation scientifique sur un médicament particulier ou une classe de médicaments, en vue d'apporter une recommandation harmonisée pour l'ensemble de l'UE. La recommandation deviendra par la suite une décision juridiquement contraignante à travers l'UE émise par la Commission européenne ou le CmDh si elle concerne uniquement des médicaments autorisés selon la procédure nationale mais présents dans plusieurs États membres.

20 PROCÉDURES D'ARBITRAGE ont été finalisées en 2017⁽²⁾

DONT 6 CONCERNAIENT LA PHARMACOVIGILANCE

(selon les articles 31, 20 ou 107i de la législation en matière de pharmacovigilance).

Les 14 procédures d'arbitrage restantes avaient été engagées pour répondre, soit à des préoccupations concernant l'efficacité ou la qualité de certains médicaments, soit à un besoin d'harmonisation européenne des mentions légales des médicaments, soit pour régler des incohérences entre différents États membres lors des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée.

(2) Tableau complet des procédures d'arbitrage en annexe 4, p.188

FOCUS

Docétaxel : illustration des différents leviers d'exploration d'un signal de pharmacovigilance et de sécurisation de l'utilisation d'un produit

Le travail réalisé en 2017 par l'ANSM, au niveau national et européen, à la suite d'un signal de pharmacovigilance concernant le docétaxel illustre les différentes actions déployées pour confirmer ou infirmer un risque nouveau susceptible d'entraîner la mise en place de mesures de sécurité supplémentaires.

Le docétaxel est utilisé dans de nombreuses indications de cancer (sein, prostate, poumon, cancers gastriques et des voies aérodigestives supérieures notamment). Il constitue une option thérapeutique importante qui a permis de réduire la mortalité par cancer. Son utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein permet de diminuer le risque de rechute. Les colites et les complications infectieuses inhérentes aux neutropénies sont des effets indésirables connus du docétaxel, mentionnées dans le RCP.

L'ANSM a été informée à partir d'août 2016 de la survenue de cas d'entérocolites dont certains d'issue fatale, chez des patientes traitées par docétaxel. Tous ces cas concernaient des femmes, âgées de 46 à 73 ans, atteintes d'un cancer du sein.

Ce signal a entraîné une mobilisation de plusieurs directions de l'ANSM durant toute l'année 2017, en concertation notamment avec l'Institut national du cancer (INCa).

La qualité des lots des spécialités utilisées dans les cas décrits de pharmacovigilance a été immédiatement contrôlée et elle s'est révélée conforme aux spécifications de l'AMM. Ce contrôle qualité a ensuite été élargi à l'ensemble des spécialités contenant du docétaxel commercialisées en France. Tous les résultats se sont avérés conformes et aucune différence de qualité n'est apparue entre les différents produits à base de docétaxel disponibles sur le marché français (princeps et génériques).

Des réunions de concertation et d'échanges associant les professionnels de santé ont eu lieu de façon régulière afin de partager les informations disponibles au fil de l'évolution de la situation.

Une enquête de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel a été ouverte à l'issue du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM du 13 septembre 2016 dont les résultats ont été présentés lors du CTPV du 28 mars 2017. L'enquête sur des notifications d'effets indésirables de pharmacovigilance montre notamment que les cas d'effets indésirables de type colite ou choc septique sont

rare dans toutes les indications. Sur la période couverte par l'enquête (1996 - 7 février 2017, soit plus de 20 ans) 187 cas de colites et/ou de chocs septiques ont été rapportés, dont 48 ont conduit à un décès. Les décès restent rares (de l'ordre de 1/10 000 patients exposés au docétaxel) pour un médicament qui a permis de réduire la mortalité dans de très nombreux cancers. L'enquête nationale de pharmacovigilance s'est poursuivie et a été étendue aux spécialités à base de paclitaxel, alternative au docétaxel.

L'ANSM a demandé qu'une évaluation européenne soit conduite

Dans l'attente des résultats des investigations en cours, un courrier a été adressé aux oncologues le 15 février 2017 et compte tenu de l'existence d'une alternative thérapeutique en situation adjuvante dans cette indication (paclitaxel), l'INCa en lien avec l'ANSM ont recommandé à titre de précaution, d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés, opérables.

En parallèle, en février 2017, l'ANSM a demandé qu'une évaluation européenne soit conduite. Ainsi lors de sa réunion du mois de mars 2017, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence européenne des médicaments a examiné les déclarations issues de la base de données européenne de pharmacovigilance, de janvier 2015 à janvier 2017. Sur la base de ces résultats, le PRAC a considéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de la fréquence de survenue des entérocolites neutropéniques au cours des 2 dernières années avec le docétaxel (princeps et génériques). Des analyses complémentaires ont été réalisées et le PRAC a clos le signal de pharmacovigilance émis par la France en juin. Il a conclu que l'entérocolite sur terrain neutropénique associée au docétaxel demeure un effet indésirable rare de ce médicament, qui justifie une surveillance de routine et des évaluations régulières afin d'en réduire la survenue. Il a ajouté que l'augmentation du nombre de cas déclarés en France pourrait être liée à une hausse de la vigilance des professionnels de santé. Des modifications du RCP ont néanmoins été réalisées afin de détailler le risque de colites associées aux neutropénies.



Pour analyser les résultats des différentes investigations conduites en France et en Europe sur le docétaxel, et au besoin adapter les mesures, l'ANSM et l'INCa ont réuni l'ensemble des professionnels de santé (oncologues, réseau UNICANCER) le 28 avril 2017.

L'INCa a notamment réalisé l'analyse clinique des cas de décès survenus par entérococolites ou choc septique au cours des vingt années de commercialisation (données issues de l'enquête nationale de pharmacovigilance qui a porté sur plus de 600 000 patients traités). Les résultats n'ont pas permis d'incriminer une spécialité particulière de docétaxel.

Les résultats de l'ensemble des investigations menées ont permis en juillet 2017 de lever la recommandation temporaire formulée en février 2017 à titre de précaution, d'éviter l'utilisation du docétaxel dans le traitement du cancer du sein infiltrant non métastatique.

L'INCa a émis, en lien avec l'ANSM, en octobre 2017 un avis d'experts sur la place des taxanes dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques et les conduites à tenir pour la gestion de certains effets indésirables potentiellement graves.

FOCUS

Mirena : un dispositif d'information renforcé

En février 2017, l'Allemagne a déclenché un signal européen concernant des effets indésirables de type psychiatriques suite à une pétition lancée sur Facebook par des patients sous Mirena, dispositif Intra-Utérin (DIU) au lévonorgestrel, indiqué dans la contraception utérine et les ménorragies fonctionnelles. Les effets indésirables principalement rapportés étaient les suivants : anxiété, agitation, attaque de panique, troubles de l'humeur, troubles du sommeil.

La question des effets indésirables sous Mirena est également l'objet de discussions en France dans les médias et sur les réseaux sociaux. En mai 2017, une augmentation massive des déclarations de pharmacovigilance en France est observée avec ce dispositif. Ainsi, plus de 2 700 notifications ont été enregistrées en France via le portail des vigilances en moins de 3 mois, entre le 15 mai 2017 et le 8 août 2017⁽²⁾.

L'ANSM a déployé plusieurs actions afin de renforcer la surveillance du dispositif intra-utérin Mirena et l'information auprès des professionnels de santé et des patientes :

- ◆ Déclenchement le 8 mai 2017 d'une enquête officielle de pharmacovigilance concernant les DIU au lévonorgestrel par le CRPV de Bordeaux avec comparaison des effets indésirables observés entre DIU au lévonorgestrel et DIU au cuivre.
- ◆ Publication le 15 mai 2017 d'un point d'information rappelant les effets indésirables figurant dans la notice de Mirena, l'importance de respecter les recommandations d'utilisation et l'obligation d'information des patientes.

- ◆ Surveillance hebdomadaire des cas de déclarations via la BNPV dès le mois de mai, qui montre un retour au taux de notification antérieur à mai dès septembre 2017.
- ◆ Rencontres, à partir de juin 2017, de l'association de patientes "SVH ASSO stérilet vigilance hormones".

Ces discussions ont abouti à la réalisation d'un document d'information à destination des patientes afin de renforcer, dans le cadre du choix de la contraception avec leur praticien et avant

la pose de Mirena, leurs connaissances sur la spécificité de ce DIU au lévonorgestrel ainsi que sur les bénéfiques et les éventuels effets indésirables.

Ce document a été réalisé dans le cadre de la mise en œuvre de mesures de réduction des risques des DIU contenant du lévonorgestrel (Mirena, Jaydess et Kyleena).

En pratique, ce document d'information a été diffusé le 6 avril 2018 aux professionnels de santé (gynécologues, sages-femmes, médecins généralistes) afin qu'ils le remettent à leurs patientes.

- ◆ Présentation des résultats de l'enquête de pharmacovigilance lors du CTPV du 10 octobre 2017 et publication des résultats sur le site internet de l'Agence.
- ◆ Publication d'un point d'information en novembre 2017 rapportant les conclusions de l'évaluation européenne : le PRAC a considéré que les effets indésirables objets du signal entraînent dans le cadre des "effets psychiatriques" de type dépression déjà listés dans le résumé des caractéristiques du produit de la spécialité.

(2) À noter que, depuis la commercialisation de la spécialité en octobre 1997 et jusqu'en mai 2017, 510 signalements avaient été signalés

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

VigiBase est une base de données internationale de pharmacovigilance mise en place en 1978 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Elle est la banque de données la plus importante et complète dans le monde. Elle est maintenue par le centre de

surveillance d'Uppsala (UMC) sous mandat de l'OMS. Plus de 110 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance. La France est le 5^e pays contributeur, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.



Données
2017

660 634

cas, issus de la Base nationale de pharmacovigilance, transmis par la France, au 31 décembre 2017

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR ⁽¹⁾ au 31/12/2017
États-Unis	7 940 164
Corée	1 061 644
Royaume-Uni	803 489
Chine	780 229
France	660 634
Allemagne	628 181
Canada	568 970
Italie	413 834
Thaïlande	346 688
Autres	3 305 467
Total	16 589 300

FAITS
MARQUANTS
2017

L'évolution de la réglementation en matière de pharmacovigilance au niveau européen a entraîné des modifications importantes concernant la transmission électronique des observations individuelles d'effets indésirables. L'EMA est désormais en charge de la transmission à l'OMS des observations individuelles envoyées par les États membres

[1] ICSR : individual case safety report (déclaration de cas d'effet indésirable)



FOCUS

Recommandations sur les noms de médicaments

Le choix du nom d'un médicament n'est pas anodin et peut entraîner des risques pour les patients ou les professionnels de santé : confusion avec un autre médicament ou produit, erreur sur la population cible, les indications, la composition ou les modalités d'utilisation...

Afin de prévenir ces risques, l'ANSM, qui est notamment chargée d'examiner les noms proposés par les industriels dans leurs dossiers de demandes ou de modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM), a élaboré des recommandations à leur intention.

Ces recommandations ont fait préalablement l'objet d'une large consultation publique sur le site internet de l'ANSM et d'un avis favorable à l'unanimité de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, lors d'une séance commune le 16 novembre dernier.

Dans ce cadre, les Commissions ont également auditionné les parties prenantes impliquées dans ce dossier. Ces auditions publiques, diffusées en direct, sont disponibles sur la chaîne Dailymotion de l'ANSM.

Par ces recommandations, l'ANSM a souhaité d'une part rendre lisibles les critères, issus des dispositions réglementaires en vigueur⁽²⁾, habituellement retenus pour l'examen des propositions de nom et d'autre part, proposer des orientations nouvelles, en particulier s'agissant :

- ♦ des "marques ombrelles", qu'elles soient "multi-statuts", c'est-à-dire recouvrant l'utilisation d'un même nom de fantaisie pour un médicament et d'autres produits de statut différent (tels que : dispositif médical, produit à finalité cosmétique ou denrée alimentaire) ou "mono-statut" et regroupant sous le même nom des médicaments de prescription médicale facultative (PMF) ayant une composition en substances actives différentes et/ou des indications thérapeutiques diverses,

- ♦ de la possibilité exceptionnelle de mentionner l'arôme dans le nom d'un médicament, essentiellement pour des raisons d'observance,
- ♦ de la recommandation, dans le cas des médicaments génériques, que le nom soit exprimé en dénomination commune (DC), assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'AMM ou de l'entreprise assurant l'exploitation du médicament.

Ces recommandations ont par ailleurs été établies en cohérence avec la ligne directrice publiée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Elles pourront être amenées à évoluer en fonction des modifications apportées à la réglementation applicable aux noms des médicaments voire, le cas échéant, aux autres produits à finalité sanitaire destinés à l'homme tels que les dispositifs médicaux ou aux produits à finalité cosmétique entrant dans le champ de compétence de l'ANSM, ou en fonction de l'expérience acquise à la suite de signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs liés au nom d'un médicament.

La publication de ces recommandations s'inscrit dans la volonté de l'Agence d'assurer l'homogénéité et la transparence de ses décisions et garantir la lisibilité de sa politique.

En 2017, l'ANSM a examiné et rendu un avis sur 1 128 propositions de noms, toutes procédures d'autorisation confondues.

⁽²⁾ Ces recommandations s'inscrivent dans le cadre réglementaire de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. En particulier :

- l'article 1^{er} [20] définit le nom du médicament comme étant "soit un nom de fantaisie, ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'AMM" ;
- l'article 1^{er} [21] précise que la dénomination commune s'entend comme étant "la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle".

Ces dispositions communautaires relatives au nom du médicament sont transposées dans la réglementation nationale par les dispositions des articles R. 5121-2 et R. 5121-1, 5^e du code de la Santé publique (CSP).

Par ailleurs, l'article R.58121-3 du CSP dispose que "le nom de fantaisie doit être choisi de façon à éviter toute confusion avec d'autres médicaments et ne pas induire en erreur sur les qualités ou les propriétés de la spécialité".

La surveillance de l'usage des médicaments

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

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

- ◆ **le réseau des CRPV** qui recueille des informations sur les pratiques de terrain auprès des professionnels de santé et des patients,
- ◆ **les associations de patients ou d'utilisateurs du système de santé**, ainsi que les organisations représentatives de professionnels de santé (sociétés savantes, ordres...), sources d'informations privilégiées sur les pratiques en vie réelle,
- ◆ **les échanges** que l'ANSM entretient avec ses partenaires institutionnels et notamment avec l'Assurance maladie,
- ◆ **les activités de surveillance** et d'évaluation de l'ANSM. Par exemple, la détection de consommations "anormales" quantitativement ou qualitativement peut être basée sur le suivi de l'évolution de la consommation au cours du temps, sur la mesure d'un écart entre population cible et population rejointe ou sur une comparaison internationale de consommation dans les classes pharmaco-thérapeutiques identifiées à risque d'usage non conforme,
- ◆ **les industriels** qui doivent surveiller et collecter des informations sur l'usage des médicaments dont ils sont responsables, notamment au travers des activités de pharmacovigilance et d'information médicale, et en informer l'ANSM.

Pour les industriels, la législation stipule que l'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière et prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité et en avise sans délai l'ANSM.

Elle doit fournir à l'ANSM toute information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices, notamment les résultats des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'AMM, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'AMM et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné.

Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place un guichet centralisant les signalements d'usage non conforme et publié en septembre 2015 un guide destiné à conduire les exploitants de spécialités pharmaceutiques pour le signalement de prescriptions médicamenteuses non conformes dont ils ont connaissance. L'objectif est d'identifier les situations d'usage non conforme et de recueillir les informations nécessaires à l'évaluation de l'impact

en termes de santé publique, afin de mettre en place, si nécessaire, les mesures adaptées pour prévenir ou réduire l'usage non conforme.

Pour prévenir les risques liés à un usage non conforme, l'ANSM peut mettre en œuvre et/ou exiger des mesures d'information à destination des professionnels

de santé et des patients (courrier, point d'information, communiqué...), la mise à disposition de matériel éducatif (guide prescripteur, carnet patient...), des mesures sur la publicité, ou encore des modifications d'AMM ou un plan de gestion des risques. L'article L.5421-8 8° lui permet également de décider des sanctions financières.

Une analyse de l'impact des mesures mises en œuvre sur l'usage non conforme est essentielle pour en mesurer l'efficacité.

Identifier les situations d'usage non conforme et recueillir les informations nécessaires



Données
2017

74 situations d'usage non conforme aux termes de l'autorisation exposant à un risque avéré ou potentiel ont été identifiées.

Des mesures de réduction des risques ont été mises en place au cours de l'année **pour 70% d'entre elles.**

Les autres situations étaient en cours d'évaluation au 31 décembre 2017.



FAITS MARQUANTS 2017

- ◆ **IEC / ARA II et grossesse** : rappel de ne jamais utiliser au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse, déconseillé au 1^{er} trimestre (octobre).
- ◆ **Gentamicine Panpharma** : Rappel des voies et modalités d'administration - Lettre aux professionnels de santé (août).
- ◆ **Kétamine** : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées (juin).
- ◆ **Toctino (alitreinoïne)** : restriction de la prescription aux dermatologues (avril).
- ◆ **Acloline (Antithrombine humaine)** : mise en garde contre son utilisation chez le nouveau-né prématuré présentant un syndrome de détresse respiratoire (mars).
- ◆ **Rappel sur l'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie** (mars).
- ◆ **Trimétazidine (Vastarel et génériques)** : prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues (mars).
- ◆ **Prodilantin 75 mg/ml (fosphénytoïne sodique)** : erreurs médicamenteuses pouvant être d'issue fatale en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (utilisation hors AMM) - Lettre aux professionnels de santé (janvier).
- ◆ **Rappel sur les AINS** : contre-indication à partir du début du 6^e mois de grossesse (janvier).



La surveillance des données d'utilisation des médicaments

La surveillance des données de vente, de prescription et de remboursement des médicaments permet de suivre l'évolution du marché pharmaceutique français. Elle contribue également à en appréhender les principales caractéristiques, notamment en comparaison à d'autres pays en Europe ou en dehors de l'Europe. Cela permet de dégager, au-delà des mouvements conjoncturels, les tendances à plus long terme qui conduisent à la transformation du marché, permettant ainsi d'adapter la stratégie de surveillance de l'ANSM.

Cette surveillance peut également permettre, dans le cadre du suivi spécifique d'un médicament ou d'une classe de médicaments, d'évaluer le niveau d'exposition de la population ou l'impact sur la consommation d'une mesure ou d'une recommandation pour en modifier les conditions de prescription et d'utilisation.

Dans ce cadre, des rapports actualisés sur la consommation de produits spécifiques ou sur le marché pharmaceutique dans sa globalité, sont rédigés et publiés pour une meilleure information des professionnels de santé et du public sur les pratiques de consommation et leur évolution.

FAITS MARQUANTS 2017

- Publication d'un **rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016** (décembre).
- Publication d'un **rapport sur l'utilisation du Truvada** en prophylaxie préexposition (PrEP) du VIH à partir du SNIIRAM (décembre).
- Pour la 3^e année consécutive, à l'occasion de la Journée européenne d'information sur les antibiotiques, **une plaquette consacrée à l'analyse de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques** en France a été publiée, en partenariat avec l'Assurance Maladie, l'Anses et Santé publique France (novembre).
- Publication d'un **rapport sur l'impact du renforcement de la réglementation sur les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine** (Soriatane) chez les femmes en âge de procréer (juin).
- Publication d'un **nouvel état des lieux sur les données d'utilisation en France et la sécurité d'emploi du méthylphénidate** (mai).
- Publication d'un **rapport sur l'évolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés** (COC) de janvier 2013 à décembre 2015 (mars).
- Publication d'un **nouvel état des lieux de la consommation des benzodiazépines** en France (avril).

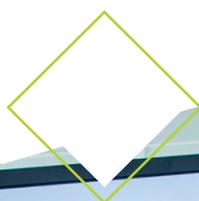
La réalisation d'études indépendantes en pharmaco-épidémiologie

Depuis 2012, l'ANSM dispose d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé rattaché à la direction des Situations d'urgence, des affaires Scientifiques et de la stratégie Européenne. Elle peut ainsi réaliser de façon autonome des études en pharmaco-épidémiologie, depuis l'élaboration des protocoles d'études jusqu'à l'analyse critique et la communication des résultats.

Ces études sont conduites à partir des différentes bases de données disponibles, notamment les données du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIRAM). Elles contribuent à renforcer la surveillance des produits de santé en vie réelle.



Lire page 142 "La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence"







Les médicaments en procédure de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés est un processus récurrent tout au long de leur cycle de vie. Elle est essentielle pour vérifier que les données d'efficacité présentées au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les données de sécurité initialement rapportées lors des essais cliniques sont toujours valables en vie réelle, lorsque le médicament est utilisé à grande échelle. Elle est garante de l'adaptation de l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des professionnels de santé et du public en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Le déclenchement d'une procédure de révision ou de réévaluation du rapport bénéfice/risque peut survenir dans différents contextes de gestion de risque :

- ◆ suite à un signal de risque d'effets indésirables,
- ◆ suite à un signal de perte de bénéfice,
- ◆ à l'issue d'une évaluation de données actualisées, notamment à l'occasion d'un renouvellement quinquennal de l'AMM.



Données 2017

En 2017, le programme de suivi du bénéfice/risque a continué, guidé par la gestion de risque lié à l'utilisation des médicaments. Ce programme a conduit, après avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé^[1], à des restrictions d'indications, des modifications des informations de l'AMM et des modifications des conditions de prescription et de délivrance^[2].

Sur l'année 2017, le rapport bénéfice/risque de 12 substances actives a été revu dans le cadre d'une procédure de révision ou de réévaluation^[3].

FAITS MARQUANTS 2017

- ◆ **Contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans** des spécialités à base de triméthopime (Débridat et génériques) (juillet).
- ◆ **Restriction de l'indication de Zymaduo, Fluorex et Fluostérol** aux enfants de plus de 6 mois (février).

[1] Voir le chapitre "Les travaux des instances consultatives", p.126

[2] Tableau récapitulatif des avis rendus par la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque en 2017 en annexe 3, p.184

[3] Liste complète en annexe 5, p.189

FOCUS

Élargissement en France de l'offre de médicaments à base de lévothyroxine pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde

La lévothyroxine est une hormone de substitution thyroïdienne utilisée dans les hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde ou absence de celle-ci) ou dans les situations où il est nécessaire de freiner la sécrétion d'une hormone stimulant la thyroïde, appelée TSH (Thyroid stimulating hormone). La lévothyroxine est une hormone à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que toute variation ou modification de la concentration de substance active dans l'organisme, même faible, peut éventuellement conduire à certains effets indésirables dans la mesure où l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de faibles variations de dose. Jusqu'en octobre 2017, la spécialité Levothyrox du laboratoire Merck occupait une position de quasi-monopole sur le marché français.

LE CHANGEMENT DE FORMULE DU LEVOTHYROX

Suite à des signalements de déséquilibres thyroïdiens survenus entre 2009 et 2011, l'ANSM a conduit plusieurs analyses dans ses laboratoires sur les spécialités à base de lévothyroxine disponibles en France. Ces analyses ont montré qu'il pouvait exister des différences de teneur en lévothyroxine non seulement d'un lot à l'autre d'une même spécialité mais aussi au cours du temps pour un même lot. Ces fluctuations en teneur active étaient à l'origine de perturbations de l'équilibre thyroïdien chez les patients.

L'ANSM a demandé à l'ensemble des laboratoires commercialisant des médicaments à base de lévothyroxine de resserrer les spécifications de leur produit pour garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament. Le laboratoire Merck a procédé à une modification de la formule de Levothyrox.

La composition en excipients du Levothyrox a ainsi été modifiée. Le lactose, qui est un excipient à effet notoire, a été remplacé par du mannitol. De l'acide citrique anhydre a été ajouté pour maintenir le pH acide dans le comprimé afin de limiter la dégradation de la substance active. Le format, les couleurs des boîtes et des blisters ont aussi été changés afin de les harmoniser à l'échelle mondiale.

La demande de modification de la formule du Levothyrox, comme tous les types de modifications de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, a été évaluée par l'ANSM sur le plan du maintien de sa qualité, de son efficacité ou de sa sécurité.

La nouvelle formule du Levothyrox a progressivement remplacé l'ancienne à partir de fin mars 2017. La mise à disposition de la nouvelle formule du Levothyrox a été accompagnée d'une action d'information importante en nombre auprès des médecins et pharmaciens, information relayée sur le site internet de l'Agence. Une enquête de pharmacovigilance a été également initiée par l'Agence, dès la mise sur le marché de la nouvelle formule, afin d'analyser les signalements d'effets indésirables rapportés.

LA DIVERSIFICATION DE L'OFFRE DE MÉDICAMENTS À BASE DE LÉVOTHYROXINE

Une fréquence inattendue de signalements d'effets indésirables a été rapportée avec la nouvelle formule du Levothyrox en août 2017. Afin de proposer un choix de traitement aux patients souffrant de troubles de la thyroïde et d'apporter des solutions à certains patients qui ont rencontré des effets indésirables persistants avec le Levothyrox nouvelle formule, l'ANSM a mis à disposition d'autres médicaments à base d'hormones thyroïdiennes, actuellement commercialisés en Europe. Un numéro vert d'information a été mis en place pour répondre aux questions soulevées par les patients.

Lors du dernier trimestre 2017, les patients souffrant de troubles de la thyroïde et d'effets indésirables persistants liés à la nouvelle formule du Levothyrox ont pu bénéficier d'une offre thérapeutique diversifiée avec 4 médicaments à base de lévothyroxine en plus de la mise à disposition temporaire d'Euthyrox (ancienne formule du Levothyrox) : Levothyrox, L-thyroxine Henning, Thyrofix et L-thyroxine SERB. L'ANSM, en lien avec les professionnels de santé et les associations de patients, a alors réalisé deux documents d'information, l'un pour accompagner les professionnels de santé dans leur prescription et leur



dispensation, l'autre pour accompagner les professionnels de santé dans l'information aux patients.

Au cours de la même période, un comité de suivi sous l'égide de la Direction Générale de la Santé (DGS), dédié à la prise en charge des patients souffrant de troubles de la thyroïde, a été lancé réunissant les représentants des associations de patients, des professionnels de santé, des Ordres des médecins et des pharmaciens et de l'ANSM. Ce comité a notamment pour objectifs d'échanger sur les études en cours et sur la couverture des besoins des patients traités par les spécialités à base de lévothyroxine. En 2017, le comité de suivi s'est réuni à deux reprises, le 16 octobre et le 27 novembre.

LES ÉTUDES MENÉES PAR L'ANSM

L'avancée de l'enquête de pharmacovigilance a été présentée lors de Comités techniques de pharmacovigilance à deux reprises, les 10 octobre 2017 et 30 janvier 2018. Sur la période du 15 septembre au 30 novembre 2017, 12 248 cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont été analysés, en complément des 5 062 cas déjà analysés dans la période de fin mars au 15 septembre 2017. Ces cas ont été très majoritairement déclarés par les patients (90 %). L'analyse globale des données de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence d'effets secondaires nouveaux en termes de nature et de gravité des cas. Ces effets étaient déjà rapportés avec Levothyrox ancienne formule avec cependant une fréquence inédite et inattendue.

Les données de cette enquête de pharmacovigilance continuent d'être analysées au regard d'investigations complémentaires. En effet, dans le cadre de la surveillance des spécialités à base de lévothyroxine, l'ANSM a lancé en octobre 2017 une étude de pharmaco-épidémiologie sur la base des données de l'Assurance Maladie. Les résultats de cette étude seront disponibles au cours de l'année 2018.

En complément, l'ANSM a réalisé dans ses laboratoires plusieurs contrôles du Levothyrox nouvelle formule en termes de composition qui ont confirmé sa bonne qualité. Une première analyse réalisée en septembre 2017 a permis de vérifier que la composition (teneur en principe actif, excipients) était bien conforme à celle mentionnée dans le dossier d'AMM. Une deuxième analyse réalisée en janvier 2018 sur les différentes spécialités à base de lévothyroxine a montré la présence de métaux à l'état de traces dans tous les médicaments analysés dont l'Euthyrox. La présence de traces métalliques dans des produits de santé ne représente pas en soi un défaut qualité ni un risque pour la santé dans la mesure où les concentrations sont inférieures aux seuils de sécurité établis par la communauté scientifique au plan international pour les médicaments. La dernière analyse réalisée en février 2018 a confirmé l'absence de butylhydroxytoluène (BHT) dans les comprimés de Levothyrox nouvelle formule et d'Euthyrox.

Les mesures de réduction du risque

L'usage du médicament est encadré par des mesures de routine (Résumé des Caractéristiques du Produit-RCP-destiné aux professionnels, notices destinées aux patients, statut de prescription...) qui permettent de raisonner son utilisation.

Lorsque ces ressorts ne suffisent pas à assurer un usage sûr et efficace, d'autres mesures peuvent être mises en œuvre, destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient :

- ◆ lettres aux professionnels de santé,
- ◆ mesures additionnelles de réduction du risque : outils ou documents d'information à destination des professionnels de santé et/ou des patients sous forme de divers supports (lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, programmes de formation),
- ◆ programme d'accès restreint : l'accès au produit est soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, de dispensation ou d'utilisation.

Ces mesures peuvent se combiner entre elles.

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

Le contenu doit être clair, adapté au public, ciblé sur les problèmes de sécurité identifiés, à travers des conseils pour la prescription (sélection des patients, suivi...), la prise en charge des effets indésirables et l'incitation à leur déclaration.



Données
2017

44 lettres aux professionnels de santé diffusées en 2017

Mesures additionnelles de réduction du risque :

16 substances actives ont fait l'objet de nouvelles mesures additionnelles (correspondant à 41 documents diffusés)

9 Des mesures additionnelles ont été validées pour **9 substances actives génériques** qui doivent appliquer les mêmes mesures que la spécialité de référence

29 mesures additionnelles ont fait l'objet d'une mise à jour (40 documents)



FAITS MARQUANTS 2017

Publication d'une **étude sur les médicaments contenant du valproate** : le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant (octobre).

Prophylaxie pré-exposition au VIH : rappel des mesures additionnelles de réduction des risques (juillet).

Publication de la **liste des médicaments contenant de la codéine**, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance (juillet).

Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace (juillet).

Publication d'une **étude d'impact des mesures de réduction du risque tératogène** de Soriatane (acitrétine) (juin).

Actualisation de la liste des médicaments du système nerveux central pouvant altérer la conduite automobile (mars).

Trimétazidine (Vastarel et génériques) : prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues (mars).

Valproate et dérivés : renforcement de l'information sur les risques (mars).

Procoralan (ivabradine) : modifications des conditions de prescription et de délivrance et renforcement du suivi des patients (janvier).

Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée (janvier).

FOCUS

Recommandations sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide

L'ANSM est régulièrement destinataire de signalements d'erreurs médicamenteuses en lien avec le conditionnement des médicaments. Ces erreurs peuvent survenir à l'étape de délivrance, de préparation ou d'administration des médicaments. Environ 30% de ces signalements sont en lien avec l'étiquetage, dont 40% concernent des formes orales solides (comprimés, gélules...). L'analyse des conditionnements impliqués dans les signalements reçus a mis en évidence que des améliorations étaient possibles.

Ainsi, à l'appui de l'expérience des mesures déjà mises en œuvre, l'ANSM, en lien avec des représentants des parties prenantes (associations de patients et consommateurs, pharmaciens, médecins et industriels), a rédigé des recommandations pour l'élaboration des étiquetages et conditionnements des médicaments se présentant sous formes orales solides.

Ces recommandations visent à guider les industriels en leur apportant un éclairage sur ce qu'il est légitimement attendu d'un étiquetage au regard des exigences de lisibilité et de compréhension des informations qu'il contient, afin d'éviter tout risque d'erreur et de garantir le bon usage des médicaments.

Ces recommandations portent notamment sur la disposition des mentions sur les conditionnements extérieurs (boîte du médicament) et primaires (sur le blister, le flacon...), sur le choix de la police et de la taille d'écriture, sur les couleurs, sur l'apposition de pictogrammes. Elles ont fait l'objet d'une consultation publique.

Ces dernières incitent en particulier les industriels à mettre en exergue la dénomination commune (DC) et le dosage.

Ces recommandations ont obtenu un avis favorable à l'unanimité de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, lors d'une séance commune le 16 novembre dernier. À cette occasion, les différents acteurs ont été auditionnés et les échanges, diffusés en direct, sont consultables sur la chaîne Dailymotion de l'ANSM.

Ce travail s'inscrit dans l'esprit de l'initiative lancée en mars 2017 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui vise à réduire de moitié les erreurs médicamenteuses, dans le monde, en 5 ans.

La gestion des erreurs médicamenteuses

Le suivi des erreurs médicamenteuses fait partie intégrante de la politique de surveillance des médicaments. Cette activité porte sur les erreurs sans effets indésirables, les erreurs potentielles ou les risques d'erreurs médicamenteuses (erreurs latentes), ainsi que sur les erreurs médicamenteuses donnant lieu à des effets indésirables, en coordination avec la pharmacovigilance.

Le Guichet Erreurs Médicamenteuses, installé en 2005 pour répondre à une attente forte des professionnels de santé, recueille et traite les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs, en lien direct avec le médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), sa dénomination ou toute information qui lui est relative (notice, RCP, document d'accompagnement...). Depuis 2005, le nombre de signalements a été multiplié par 5.

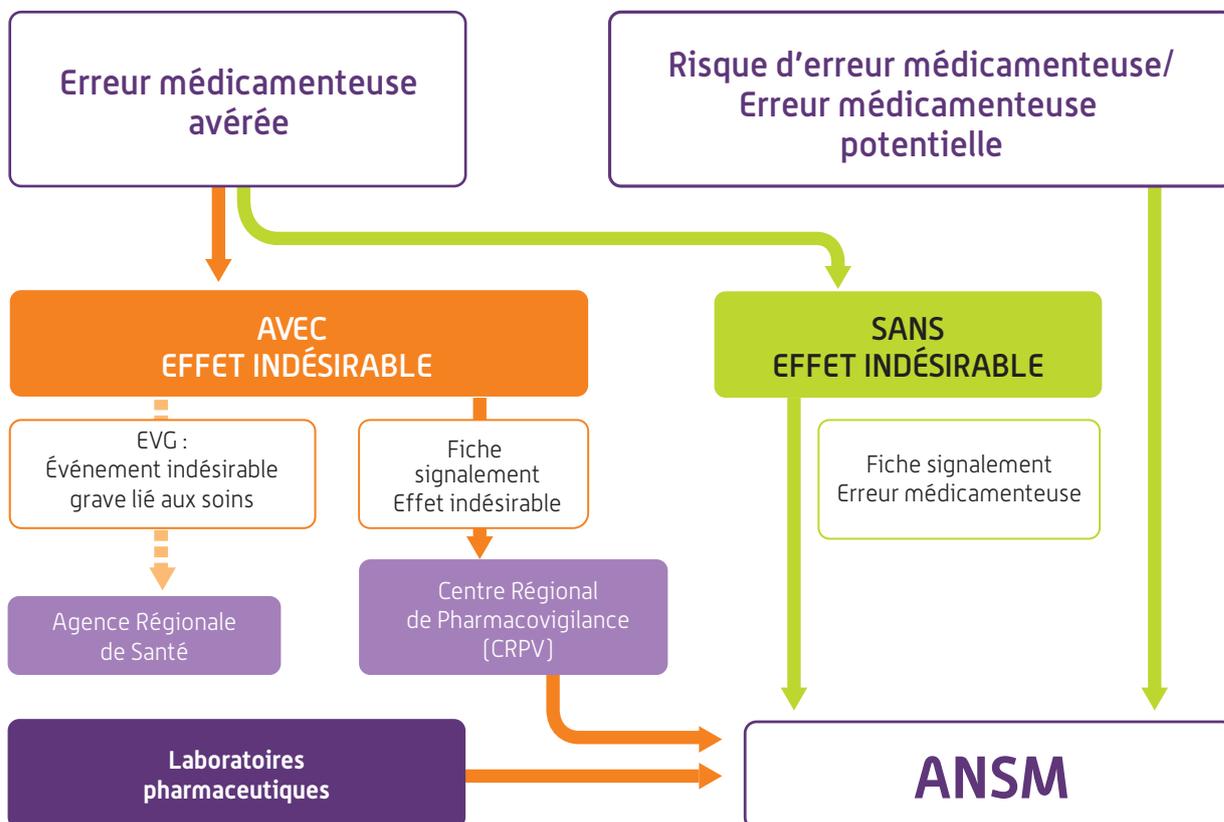
Les mesures de réduction des risques décidées par l'ANSM prennent la forme :

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

CIRCUIT DE SIGNALEMENT DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

PROFESSIONNELS DE SANTÉ, PATIENTS

Déclaration obligatoire pour les médecins, pharmaciens, sages-femmes et chirurgiens-dentistes dans le cadre de la pharmacovigilance





Données 2017

2 234 signalements ont été rapportés à l'ANSM dont 1 816 erreurs avérées, 153 erreurs potentielles et 263 risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes)

61%

des signalements d'erreurs avérées ont entraîné un effet indésirable (dont la moitié considérée comme grave au regard des critères de la pharmacovigilance)

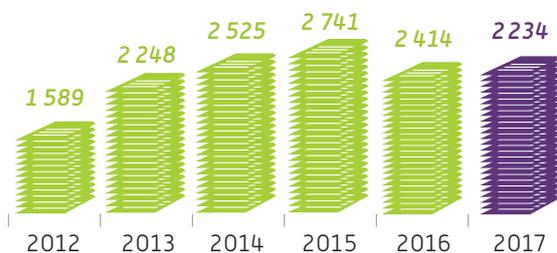
35%

des signalements d'erreurs avérées n'ont pas entraîné d'effet indésirable

4%

et le descriptif n'a pas permis de préciser si l'erreur a entraîné un effet indésirable pour les 4 % restants

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES



FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Dacogen 50 mg**, poudre pour solution à diluer pour perfusion : changement des recommandations pour la dilution de la solution reconstituée de **Dacogen** - Lettre aux professionnels de santé (septembre).

◆ **Point d'information sur les confusions entre le médicament Lytos** (clodronate de sodium tétrahydraté) et le **complément alimentaire Lithos** (citrate de potassium et de magnésium) (juillet).

◆ **Lovenox (énoxaparine sodique)** : mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), et de l'embolie pulmonaire (EP) et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère - Lettre aux professionnels de santé (juin).

◆ **Point d'information sur Haldol 2 mg/mL**, solution buvable (halopéridol) : coexistence de deux présentations avec des dispositifs d'administration ayant des unités de mesure différentes (gouttes ou milligrammes) Lettres aux professionnels de santé (mai et juin).

◆ **Rappel des règles de bon usage sur le chlorure de potassium** par voie intraveineuse (mai).

◆ **Levetiracetam 100 mg/ml, solution buvable (Keppra et génériques)** : erreurs médicamenteuses liées aux seringues doseuses, ayant entraîné un surdosage - Lettre aux professionnels de santé (mai).

◆ **Risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations d'amphotéricine B injectable** : Abelcet, AmBisome et Fungizone - Lettre aux professionnels de santé (mai).

◆ **Prodilantin 75 mg/ml (fosphénytoïne sodique)** : erreurs médicamenteuses pouvant être d'issue fatale en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (utilisation hors AMM) - Lettre aux professionnels de santé (janvier).

◆ **Suspension de la commercialisation d'Uvestérol D** (janvier).

La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients

LA SÉCURISATION DE L'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE MAJEUR POUR LESQUELS DES TENSIONS OU DES RUPTURES DE STOCKS SONT DÉCLARÉES PAR LES INDUSTRIELS

L'ANSM gère les ruptures et risques de ruptures de stocks de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), c'est-à-dire les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement met en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard du potentiel évolutif de la maladie, ou pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national.

La mission de l'ANSM est d'assurer au mieux, pour le territoire national, la sécurisation de l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques ou dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique.

À cette fin, l'ANSM sollicite et coordonne les mesures à mettre en place par les laboratoires pharmaceutiques permettant :

- ◆ la mise en œuvre de mesures d'optimisation de la répartition des stocks (suivi des stocks, contingentement quantitatif et/ou qualitatif),
- ◆ le report sur des spécialités concurrentes avec les recommandations correspondantes le cas échéant, et sollicitation des laboratoires concernés pour augmenter la production de médicaments qui offrent une alternative,
- ◆ l'importation de médicaments disponibles à l'étranger mais ne disposant pas d'AMM en France, après vérification de leur conformité aux exigences nationales,
- ◆ la communication auprès des professionnels de santé et/ou des patients.

En 2016, de nouveaux textes avec des dispositions législatives et réglementaires prévues par la loi de modernisation du système de santé, sont venus renforcer et détailler les modalités de gestion des ruptures de stocks de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, notamment pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants et les grossistes-répartiteurs, afin de prévenir les risques de ruptures de stocks. Depuis janvier 2017, des plans de gestion des pénuries sont établis par les industriels pour certaines catégories de produits.

Par ailleurs, l'ANSM souhaite associer davantage les professionnels de santé et les patients en amont des situations de tensions et de ruptures de stocks notamment :

- ◆ en diffusant une information régulière sur la situation de l'approvisionnement de certaines spécialités indispensables. Cela commencera en 2018 par les vaccins concernés par l'obligation vaccinale et par les médicaments dérivés du sang,
- ◆ en généralisant les échanges avec les représentants des professionnels de santé et des patients sur les risques de ruptures de stocks,
- ◆ en organisant des réunions d'échanges avec les représentants des professionnels de santé, des patients et les industriels, sur certaines situations de tension et de ruptures.

Sécuriser l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques

FAITS
MARQUANTS
2017

Suivi de l'approvisionnement du marché des vaccins entrant dans l'extension de l'obligation vaccinale^[1]

Dès l'été 2017, l'ANSM, à la demande du ministère, a pris contact avec les 4 laboratoires commercialisant les vaccins concernés par l'extension de l'obligation vaccinale afin de vérifier leur capacité à répondre à l'augmentation des besoins afférente. Un dispositif de suivi mensuel a été mis en place ainsi qu'une réflexion sur la communication publique relative à la couverture de ces besoins.

Sa finalisation en 2018 sera accompagnée d'un projet d'extension à d'autres spécialités à surveiller compte tenu des risques de tension/rupture de stocks.

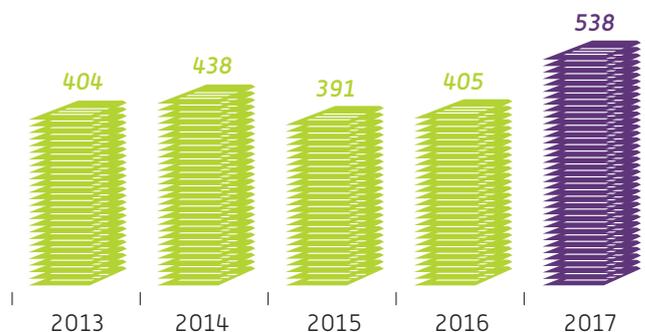
[1] Voir focus p.118



Données 2017

En 2017, une augmentation du nombre de signalements a été constatée. Cela a concerné notamment des produits anti-infectieux, des produits d'oncologie et des médicaments dérivés du sang.

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RUPTURES DE STOCKS ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT (2012-2017)



Le laboratoire GSK a informé en fin d'année 2016 l'ANSM de très fortes tensions à venir en vaccins contre l'hépatite B sur l'ensemble de l'année 2017 portant sur Engérix B20 (GSK) Adultes, ceci ayant des répercussions sur la disponibilité en Hbvaxpro (MSD Vaccins).

Différentes mesures ont été mises en place pour pallier ces difficultés avec notamment la publication en mars 2017 de recommandations du HCSP définissant les populations prioritaires à vacciner contre l'hépatite B, des importations régulières dont celle de la spécialité Fendrix réservée spécifiquement aux insuffisants rénaux ainsi que le suivi rapproché des stocks afin de permettre un approvisionnement constant du marché.

La situation s'est normalisée début 2018 et les données de stocks et d'approvisionnements prévisionnels des deux vaccins, transmises par les laboratoires, permettent de couvrir l'ensemble des besoins pour 2018 et jusqu'à 30% de plus que les besoins antérieurs aux premières tensions. L'ANSM poursuit le suivi hebdomadaire des stocks.



LA GESTION DES DÉFAUTS DE QUALITÉ

L'ANSM réalise le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques et qui peuvent notamment survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives. En fonction de différents critères et en prenant toujours en considération le risque patient associé, un traitement adapté à chaque signalement est réalisé.

À la suite d'un signalement de défaut qualité, plusieurs mesures peuvent être mises en œuvre :

- ◆ **rappel de lots** : en cas de nécessité, le laboratoire, en concertation avec l'ANSM, réalise un rappel de lots en utilisant dans la majorité des cas le système de gestion du dossier pharmaceutique (portail DP géré par le CNOP). Les principaux motifs de rappel sont des défauts de stabilité, des contaminations croisées et des non-conformités aux spécifications des produits.
- ◆ dans certains cas, **d'autres mesures de réduction des risques** liées aux défauts qualité peuvent être envisagées : par exemple, lorsqu'un rappel de lots entraînerait une rupture d'approvisionnement d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, avec prise en considération de l'évaluation bénéfice/risque.

- ◆ **"Rapid Alerts" Défauts Qualité** : l'ANSM peut également émettre des "Rapid Alerts" Défauts Qualité en relation avec les signalements reçus pour informer les autorités compétentes des autres pays des évaluations et des décisions qui sont prises sur un signalement concernant plusieurs de ces pays.

Par ailleurs, l'ANSM participe à des groupes de travail avec les pays membres de l'UE visant à harmoniser les pratiques en termes de gestion des défauts qualité et a de nombreux échanges avec l'EMA lorsque les signalements impactent des médicaments avec des AMM européennes.

FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Enquête qualité suite à une série de décès de patientes ayant reçu Docétaxel Accord 160 mg/8 ml**, solution à diluer pour perfusion, en monothérapie ou en association, en situation adjuvante ou néo-adjuvante de cancer du sein. Investigation qualité menée par le fabricant et réanalyse des produits par l'ANSM. Les produits ont été trouvés conformes^[1].

◆ **Enquête qualité suite à des résultats hors spécifications pour le test de dissolution des comprimés de 8 spécialités génériques d'Hydroxyzine produites chez un unique fabricant.** D'autre part, les études de bioéquivalence pour l'obtention des AMM avaient été conduites par la société indienne Micro Therapeutic Research (MTR site de Chennai et site de Coimbatore). Les inspections conduites par les autorités allemandes et autrichiennes ont mis en évidence des manquements aux bonnes pratiques cliniques remettant en cause la fiabilité des résultats des études de bioéquivalence conduites sur les deux sites indiens de MTR.

Comme le prévoit la réglementation européenne, dans l'attente de la décision finale de la Commission européenne, l'ANSM a décidé de suspendre les AMM des médicaments concernés. Un rappel de lots des 8 spécialités génériques d'Hydroxyzine a été mis en œuvre par l'ANSM.

◆ **Gestion d'un défaut qualité sur un médicament (à base de salbutamol) d'intérêt thérapeutique majeur sans alternative thérapeutique**, en lien avec le fabricant, qui a permis de maintenir la mise à disposition de ce produit sur le marché (mise en place d'une méthodologie de tri et de sélection des lots impactés et suivi des actions correctives progressives au niveau de la fabrication).

[1] Voir focus p.28



Données 2017

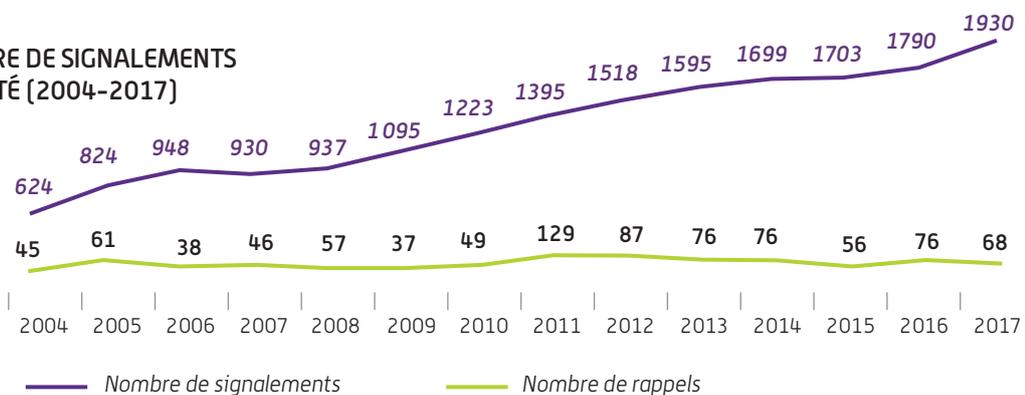
1 930

Le nombre de signalements de défauts qualité est en augmentation chaque année, passant de **624 signalements en 2004** à **1 930** signalements en 2017

703

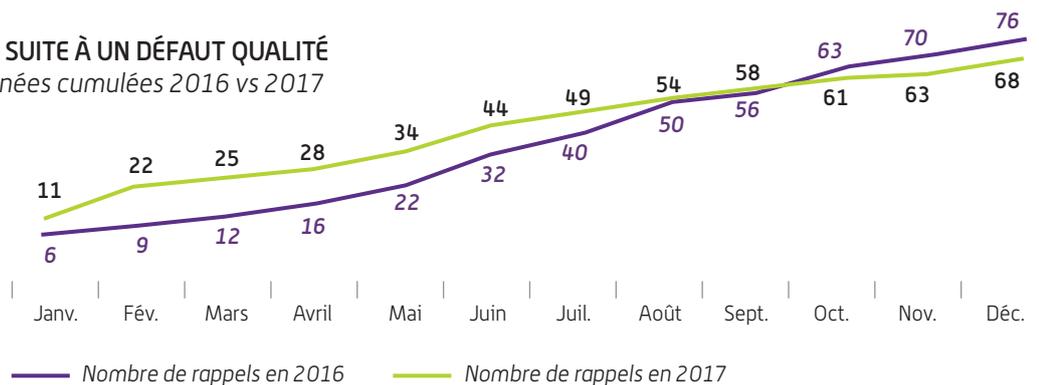
signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie et **68 rappels de lots** ont été réalisés

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SIGNALEMENTS DE DÉFAUTS DE QUALITÉ (2004-2017)



NOMBRE DE RAPPELS SUITE À UN DÉFAUT QUALITÉ

Comparaison des données cumulées 2016 vs 2017



Le contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité fait partie intégrante de la mission de surveillance des produits de santé. Le rôle de l'ANSM tient dans la sécurisation du message promotionnel qui ne doit pas induire de mauvaises habitudes de prescription et qui doit être cohérent avec l'évaluation et la communication des autorités de santé. Ce contrôle s'effectue *a priori* pour l'ensemble des documents promotionnels destinés aux professionnels de santé (visa PM) et au public (visa GP).

La réglementation fixe trois objectifs principaux :

- ◆ présenter le médicament de façon objective,
- ◆ favoriser son bon usage,
- ◆ et s'assurer du respect des référentiels en vigueur, en premier lieu l'AMM, mais également les stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS.

Concernant la publicité destinée aux professionnels de santé, le destinataire de la publicité doit pouvoir identifier clairement la population-cible du médicament et comprendre le rapport bénéfice/risque attendu avec le produit.

La publicité professionnelle est soumise à des périodes de dépôts (4 par an) et les dossiers sont traités sous 2 mois (délai réglementaire).

Concernant la publicité auprès du public (pour les produits d'automédication et certains vaccins), l'objectif est que le patient puisse comprendre dans quelle situation il peut recourir au traitement, sur les conseils de son pharmacien, et en tenant compte de certains messages de sécurité pour les médicaments ou classes thérapeutiques qui nécessitent une attention particulière (par exemple : paracétamol, médicaments contre-indiqués chez la femme enceinte).

La publicité grand public est soumise à des périodes de dépôts (8 par an) et les dossiers sont traités sous 2 mois (délai réglementaire).



Données
2017

DEMANDES DE VISA
DE PUBLICITÉS DESTINÉES
AUX PROFESSIONNELS DE
SANTÉ

8263 demandes de visa

8,3%

de ces demandes ont fait
l'objet d'un refus

DEMANDES DE VISA
DE PUBLICITÉS DESTINÉES
AU GRAND PUBLIC

1557 demandes de visa

55%

de ces demandes ont
fait l'objet de demandes
de corrections.

9%

de ces demandes ont fait
l'objet d'un refus.

Ces données sont stables par rapport aux années précédentes.



FOCUS

Renforcement des mentions de prudence dans les publicités TV

Les textes législatifs et réglementaires relatifs aux publicités des médicaments imposent certaines mentions telles que le nom du médicament, les informations indispensables au bon usage, la lecture de la notice ou le renvoi vers le conseil des professionnels de santé.

En fonction des médicaments concernés, des mentions complémentaires sont demandées, spécifiques aux risques identifiés, par exemple la contre-indication chez la femme enceinte.

Concernant les publicités audiovisuelles, le principe habituel est de porter les mentions principales à l'audio et de les compléter à l'écrit. Néanmoins, la durée des spots TV étant généralement inférieure à 30 secondes, le rythme de déclamation des mentions audio et de défilement des mentions écrites rend difficile leur compréhension par le public.

L'ANSM a donc décidé de lancer des travaux visant à simplifier la mention de ces informations pour que le message de prudence soit mieux perçu et ainsi améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments.

Les propositions de simplification de l'ANSM ont été soumises à consultation publique entre juillet et septembre 2017, consultation à laquelle ont notamment participé des professionnels de santé et des associations de patients.

Il en ressort que :

- ◆ le message de prudence retenu pour toute publicité est "Tout médicament peut exposer à des risques, parlez-en à votre pharmacien". Il doit être présenté à l'écrit dans un bandeau fixe afin d'être facilement perceptible par le spectateur,
- ◆ les messages de prudence spécifiques relatifs à l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante et aux risques hépatiques du paracétamol sont maintenus à l'audio.

Ces nouvelles mesures sont applicables depuis le 17 novembre 2017.

La place de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives et les interactions avec les autres institutions

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

Cette mission est issue de deux conventions internationales adoptées par l'ONU : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention sur les substances psychotropes de 1971. L'objectif de ces conventions est de limiter l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques, d'éviter tout détournement vers le trafic illicite et toute conséquence néfaste sur la santé publique. Elles prévoient que chaque État signataire détermine une administration responsable de l'application des Conventions. Pour la France, il s'agit donc de l'ANSM.

La France est le deuxième pays producteur licite d'opiacés au monde. L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France. Sur le plan réglementaire, elle surveille la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes et établit des rapports qui sont transmis chaque année à l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Elle utilise dans ce cadre le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'ONU DC (Organisation des Nations Unies contre la Drogue et le Crime).

L'ANSM surveille et évalue le potentiel d'abus et de dépendance et les risques de santé publique liés à l'utilisation des substances psychoactives, qu'elles soient licites ou illicites, contenues dans des médicaments ou non (à l'exclusion de l'alcool et du tabac) en vue d'assurer la bonne utilisation des médicaments et, le cas échéant, d'inscrire les substances sur la liste des stupéfiants ; elle autorise la mise sur le marché et surveille les médicaments contenant des substances psychoactives y compris ceux indiqués dans le traitement de substitution aux opiacés (TSO) ; elle pilote le système national d'addictovigilance avec le concours du réseau

des 13 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) implantés en régions dans les Centres hospitalo-universitaires.

Pour repérer et évaluer l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné des médicaments ou des substances psychoactives, l'ANSM et les CEIP-A ont mis en place des enquêtes spécifiques de recueil et d'évaluation. Ainsi, à côté du recueil des notifications spontanées des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné notifiés par les professionnels de santé (l'article R.5132-114 du code de la Santé publique prévoit la déclaration obligatoire des cas d'abus et de dépendance graves par les professionnels de santé), des enquêtes sont conduites annuellement auprès de structures spécialisées de

soins aux toxicomanes (OPPIDUM⁽¹⁾), de médecins généralistes (OPEMA⁽²⁾), de pharmaciens d'officine (OSIAP⁽³⁾ et ASOS⁽⁴⁾) ou d'experts toxicologues analystes (DRAMÉS⁽⁵⁾, DTA⁽⁶⁾ et Enquête nationale sur la soumission chimique). L'ANSM veille également à informer les professionnels de santé et les patients de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances.

L'Agence participe aussi à la mise en œuvre de la politique de lutte contre la drogue et les conduites addictives, coordonnée par la MILDECA (Mission Interministérielle de lutte contre la drogue et les conduites addictives) et travaille en partenariat étroit avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Les travaux de l'ANSM sont transmis à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), en particulier les données sur les décès par overdose.

L'ANSM contrôle le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France.

[1] OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).
[2] OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire).
[3] OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible).
[4] ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées).
[5] DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances).
[6] DTA (Décès Toxiques par Antalgiques).



LES TRAVAUX D'EXPERTISE

L'ANSM fait appel à une commission d'experts, la commission des stupéfiants et psychotropes (CSP)^[7], dont les missions sont :

- ◆ d'évaluer le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R.5132-98 et leurs conséquences pour la santé publique,
- ◆ de proposer au Directeur général de l'ANSM les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'accomplissement de ses missions,
- ◆ de donner au Directeur général des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance, l'abus et l'usage détourné ainsi que sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux substances et préparations vénéneuses.

Cette commission peut être consultée sur les dossiers des substances et médicaments psychoactifs pour :

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

FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Prescription obligatoire du zolpidem** sur ordonnance sécurisée [janvier 2017, applicable en avril 2017].

◆ Publication d'un **nouvel état des lieux de la consommation des benzodiazépines** [avril].

◆ **Inscription de nouveaux cannabinoïdes de synthèse** sur la liste des stupéfiants [avril et octobre].

◆ Inscription sur la liste des stupéfiants des **préparations injectables à base de kétamine** [avril].

◆ **Organisation d'une journée d'échange partenarial** sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France [mai].

◆ **Levée des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses** relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan et de la noscapine : médicaments dorénavant disponibles uniquement sur ordonnance médicale [juillet].

◆ **Autorisation de mise sur le marché d'un spray nasal prêt à l'emploi de naloxone** (Nalscue) pour le traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes en prescription facultative [juillet].

◆ Point d'information sur l'**augmentation du nombre et de la sévérité des intoxications** liées à la consommation de cocaïne [août].

◆ **Inscription de 16 dérivés du fentanyl sur la liste des stupéfiants** [septembre].

◆ Inscription de la **diphénidine, de l'ephénidine et de la méthoxphénidine sur la liste des stupéfiants** [octobre].

◆ Inscription de l'**U-4770, du butyrfentanyl et de la méthiopropamine sur la liste des stupéfiants** [octobre].

[7] Voir le chapitre "Les travaux des instances consultatives", p.126

En 2017, la commission des stupéfiants et psychotropes s'est réunie à 6 reprises.

Elle s'est prononcée en faveur du classement sur la liste des stupéfiants de plusieurs substances en raison de leur potentiel d'abus et de dépendance :

- ◆ diphénidine, ephédrine et méthoxphédrine,
- ◆ 16 dérivés du fentanyl (ou fentanylloïdes),
- ◆ 21 *designer* benzodiazépines (sur la liste des psychotropes),
- ◆ le classement générique des "benzofury".

Elle s'est aussi prononcée sur :

- ◆ la buprénorphine :
 - la diffusion d'un livret patient pour la spécialité Subutex et ses génériques,
 - la mise à disposition d'une spécialité à base de buprénorphine haut dosage sous forme injectable dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes,
 - les conditions de prescription et de délivrance des spécialités Orobupré 2 et 8 mg, lyophilisat oral (buprénorphine haut dosage),

- ◆ l'exonération de la liste I des substances vénéneuses de la naloxone par voie Intra musculaire (à la dose maximale remise au public de 3,64 mg de naloxone anhydre),
- ◆ la diffusion d'un nouveau rappel des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate précisant notamment les différents risques chez l'adulte liés à l'abus et au détournement de ce médicament,
- ◆ la proposition de rendre obligatoire la prescription par un médecin de toutes les spécialités à base de codéine, dextro-méthorphan, éthylmorphine et noscapine,
- ◆ la mise en place d'une communication sur le risque d'intoxications pédiatriques accidentelles au cannabis,
- ◆ le renforcement de l'information sur les risques liés aux Nouvelles Substances Psychoactives (NPS).



Données 2017

Bilan thématique	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Enquête post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques	12	9	14	6	5 ⁽¹⁾	8
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de demandes d'AMM	4	4	2	9	7	3
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives (plantes, drogues de synthèse,...)	8	3	6	5	3 ⁽²⁾	7
Suivi national d'addictovigilance	6	6	9	10	10	10

(1) Une erreur s'est glissée dans le rapport d'activité 2016 : il y a eu 5 enquêtes post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques et non 7.

(2) Une erreur s'est glissée dans le rapport d'activité 2016 : il y a eu 3 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives et non 5.



LA SURVEILLANCE DES PRODUITS SANGUINS

L'ANSM intervient dans le suivi :

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

L'hémovigilance rassemble l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des effets indésirables survenant chez les receveurs de PSL, des effets indésirables graves survenant chez les donneurs de sang, des incidents graves de la chaîne transfusionnelle et des informations post-don susceptibles de compromettre la qualité ou la sécurité des produits sanguins issus de ces dons ou des dons antérieurs. Elle concerne donc toute la chaîne transfusionnelle, allant de la collecte de sang et de ses composants - y compris la surveillance épidémiologique des donneurs - jusqu'à la transfusion des PSL aux receveurs.

L'hémovigilance s'appuie sur le réseau des correspondants d'hémovigilance des établissements de santé et de transfusion sanguine et le système national de télédéclaration e-FIT (base de données sur la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle, des effets indésirables graves survenus chez le donneur de sang, des informations post-don de sang et des effets indésirables survenus chez le receveur). Cette base de données permet aussi aux membres du réseau (coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, pôle des vigilances de l'Établissement français du Sang (EFS), hémovigilance du centre de transfusion sanguine des armées et ANSM) d'intervenir rapidement et de communiquer sur tout événement pouvant avoir un impact sur la sécurité transfusionnelle et celle des donneurs de sang.

En complément, l'ANSM gère les conséquences des alertes épidémiologiques à arboviroses (virus West Nile, dengue, chikungunya, Zika), au travers d'une structure interinstitutionnelle (Cellule d'aide à la décision ou CAD), en proposant d'exclure, de façon temporaire du don de sang et de produits du corps humain, les voyageurs exposés de retour d'une zone épidémique. Elle intervient aussi pour proposer des mesures de prévention face au risque de transmission par la transfusion sanguine et la greffe d'autres agents infectieux responsables d'épidémies.



Données 2017

51 signaux reçus, entraînant la sollicitation de la CAD à 13 reprises.
Ces signaux ont concerné, par ordre de fréquence décroissant, les pathogènes suivants :
virus West Nile, chikungunya, Plasmodium falciparum, dengue, zika et fièvre Q

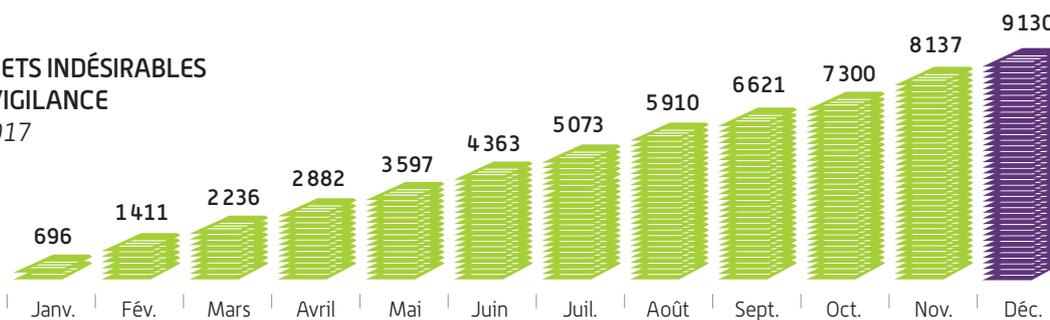
DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DONNEUR EN HÉMOVIGILANCE

données cumulées 2017



DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES RECEVEUR EN HÉMOVIGILANCE

données cumulées 2017



Les bilans présentés concernent les déclarations en hémovigilance avec une imputabilité possible, probable ou certaine. Le nombre d'effets indésirables graves chez des donneurs de sang continue d'augmenter. Cependant, on constate que 80 % des effets indésirables déclarés sont de gravité modérée. Les effets indésirables les plus fréquents sont un malaise vagal sur le lieu de prélèvement ou un hématome au point de prélèvement. L'augmentation observée des déclarations des effets indésirables graves est donc en partie liée au changement du contenu de la déclaration.

FAITS MARQUANTS 2017

Évaluation du bénéfice/risque d'utilisation des séparateurs de cellules en procédures d'aphérèse chez les donneurs de sang⁽¹⁾. Cette évaluation a porté plus particulièrement sur l'émission de particules noires par certains dispositifs à joint tournant et son éventuel impact sur les donneurs de sang, les dons et les receveurs des produits sanguins labiles (décembre).

Recommandations aux autorités sanitaires de la généralisation de la préparation, la distribution/délivrance et l'utilisation des concentrés plaquettaires traités pour inactivation d'agents pathogènes. La technique a été déployée sur l'ensemble du territoire national début novembre 2017.

Autorisation de communication promotionnelle pour les plasmas thérapeutiques PSL.

[1] Voir focus p.64

LA SURVEILLANCE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

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

Le marché des dispositifs médicaux est très vaste et le secteur très innovant. Il comporte plus de 20 000 types de produits selon la nomenclature internationale GMDN, allant des consommables à usage unique ou réutilisables, aux implants passifs ou actifs en passant par les équipements, les réactifs et automates de biologie médicale. Le tissu industriel est multiple et très diversifié, comprenant à la fois de grandes multinationales et de toutes petites PME.

L'ANSM n'autorise pas la mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Leur mise sur le marché s'effectue dans un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de "nouvelle approche", qui impose aux fabricants l'apposition d'un marquage CE sur leur produit, préalablement à leur commercialisation. Ce marquage traduit la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit énoncées dans les directives. Ces exigences essentielles fixent les objectifs à atteindre pour que le dispositif médical soit conçu de façon à ce que son utilisation ne compromette ni l'état clinique des patients, ni la sécurité et la

santé des patients et des utilisateurs. Le dispositif médical doit atteindre les performances qui lui sont assignées par le fabricant et les risques éventuels doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient. Cette démonstration de conformité doit être faite selon des procédures décrites dans les directives.

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction de leurs risques potentiels pour la santé publique (classe I à III en fonction d'un risque croissant à l'utilisation). À l'exception de ceux appartenant à la classe de risque la plus faible (classe I non stérile et sans fonction de mesure), la démarche suivie par un fabricant pour démontrer la conformité de son dispositif médical avant la mise sur marché est l'obtention du marquage CE, délivré par un organisme habilité (ou notifié) qu'il choisit dans la liste des organismes désignés par les autorités compétentes dans l'Union européenne. Cet organisme notifié évalue, dans tous les cas, le système qualité du fabricant. Pour les dispositifs de classe III (catégorie correspondant au risque le plus élevé) ou pour les dispositifs médicaux implantables actifs, un examen du dossier de conception est également systématique.

FAITS MARQUANTS 2017

Création d'un Comité scientifique sur la cybersécurité des logiciels dispositifs médicaux (octobre).

Création d'un Comité scientifique spécialisé sur les dispositifs médicaux d'aphérèse (juillet et octobre).

Nouveaux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux (avril-mai)^[1].

Autorisation de la reprise de l'essai clinique du Cœur Artificiel Total Carmat chez des patients en insuffisance cardiaque terminale (mai).

Publication du bilan de la surveillance renforcée des défibrillateurs automatisés externes en 2015/2016 (avril).

Création d'un Comité scientifique spécialisé sur le dispositif de stérilisation définitive Essure (avril).

Arrêt d'utilisation des accélérateurs Clinac version 6 en association avec les collimateurs additionnels microMLC m3 de la société Brainlab ordonné par l'ANSM (janvier).

[1] Voir focus p.153



À l'issue de cette démarche, l'organisme notifié délivre le certificat de conformité qui permet au fabricant de marquer CE son dispositif médical et de le mettre sur le marché européen. Tous les autres produits mis sur le marché devront être conformes à celui qui a obtenu le certificat de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, les conditions de mise sur le marché suivent le même principe.

Une fois sur le marché, le dispositif médical est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise. Des audits sont conduits périodiquement par l'organisme notifié. Le marquage CE fait l'objet d'un renouvellement périodique. En effet, les décisions prises par les organismes notifiés ont une validité maximale de cinq ans et sont reductibles par périodes de cinq ans maximum.

Le principe même du marquage CE suppose donc une surveillance efficace et active du marché. Les autorités compétentes nationales, dont l'ANSM en France, assurent cette mission. Dans la chaîne de contrôles qu'elle exerce, l'ANSM intervient à six niveaux :

- ◆ l'évaluation des incidents de vigilance (matériorigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents, ou de risques d'incident et la surveillance du marché par des activités d'enregistrement des dispositifs les plus à risque et la réalisation de contrôles ponctuels ou de campagnes d'évaluation thématiques par gamme de produits,

- ◆ le contrôle du marché visant à vérifier la conformité des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché français,
- ◆ le contrôle de la publicité depuis l'entrée en vigueur de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé,
- ◆ l'inspection des sites de fabrication pour vérifier la conformité des activités aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi qu'au dossier technique ayant conduit à son marquage CE et la robustesse du système de vigilance,
- ◆ le contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français, par le biais de plusieurs inspections. L'ANSM peut également intervenir dans le cadre d'audits conjoints avec ses homologues européens dans des audits d'organismes notifiés étrangers,
- ◆ le contrôle de la qualité en laboratoire quand des analyses complémentaires sont nécessaires.

RAPPORTS 2017

◆ **Rapport d'évaluation des bénéfices et des risques des dispositifs médicaux d'aphérèse** (décembre).

◆ **Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants** - Bilan d'activité 2016 (octobre).

◆ **Contrôle du marché des tests urinaires sur bandelette utilisés** dans le cas de suspicion d'infection urinaire - Rapport (août).

◆ **Risques associés au dispositif de stérilisation définitive féminine Essure** en comparaison à la stérilisation coelioscopique - Rapport (juin).

◆ **Données relatives aux dispositifs automatisés de mesure de la vitesse de sédimentation** - Rapport (juin).

◆ **Contrôle du marché des réactifs de dosage du cholestérol - LDL** - Rapport (juin).

◆ **Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme** - Rapport (mai).

◆ **Bilan de la surveillance renforcée des défibrillateurs automatisés externes en 2015 / 2016** - Rapport (avril).

◆ **Valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et transapicale** (bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter) - Rapport (mars).

◆ **Contrôle du marché des dispositifs de diagnostic des infections dues à *Chlamydia trachomatis*** - Bilan de la sensibilité et de la spécificité (mars).

◆ **Plaques d'ostéosynthèse verrouillées en titane** - Bilan d'une analyse des difficultés d'implantation (janvier).

La surveillance des incidents et risques d'incident

LA MATÉRIOVIGILANCE

La matériovigilance évalue les incidents et les risques d'incident mettant en cause un dispositif médical. Le système de matériovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et un échelon local confié à des correspondants locaux

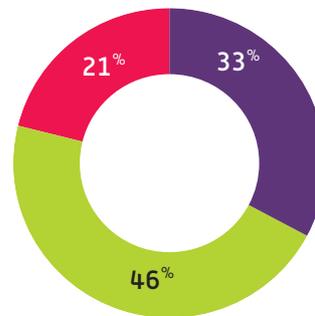
de matériovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, des professionnels de santé et des fabricants, tous tenus de signaler à l'ANSM les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.



Données 2017

Matériovigilance	2013 ^[1]	2014	2015	2016	2017
Nombre de signalements	13 822	16 194	15 783	15 961	18 208
◆ dont graves	989	972	825	749	796
◆ dont reçus de patients et associations de patients	43	38	34	129	1 432

ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE



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

[1] Les données 2013 sont hors implants mammaires en silicone PIP.

FAITS MARQUANTS 2017

Recommandations de la société MEDACTA

concernant les prothèses totales de genou GMK Sphere, GMK Primary PS et GMK Hinge faites à la demande de l'ANSM [octobre].

Recommandations de la société William

Cook Europe concernant l'utilisation de systèmes de l'endoprothèse vasculaire thoracique Zenith Alpha faites à la demande de l'ANSM [septembre].

Recommandations ANSM concernant le câble d'extension pour assistance ventriculaire gauche Heartware [juillet].

Recommandations de la société Jarvik Heart concernant l'utilisation de systèmes d'assistance ventriculaire Jarvik 2000 faites à la demande de l'ANSM [juillet].

Recommandations ANSM de suivi des patients porteurs d'endoprothèses de l'aorte abdominale AFX Strata de la société Endologix [juin].

Couchage de sécurité Securidrap : suite à plusieurs signalements de matériovigilance, l'ANSM a pris une décision de police sanitaire de suspension de mise sur le marché, d'exportation, de distribution et d'utilisation des dispositifs médicaux de couchage de sécurité Securidrap Selfia, mis sur le marché par la société Mulliez-Flory, ainsi que le retrait de ces produits.



FOCUS

Moniteurs d'oxymétrie cérébrale NIRS, recommandations concernant l'utilisation

En décembre 2016, l'ANSM a reçu une déclaration de matériovigilance mentionnant que les valeurs absolues de rSO_2 mesurées avec un moniteur NIRS ne reflétaient pas l'état de souffrance cérébrale des patients et que des discordances de valeurs entre ce moniteur et un moniteur d'un autre fabricant avaient été observées.

Aucun signalement de ce type n'avait été rapporté précédemment à l'ANSM.

Dans le cadre de ses investigations, l'ANSM a réalisé en janvier 2017 une enquête auprès des CHU français et pour laquelle 22 établissements (31 services) ont répondu.

Au regard des résultats de cette enquête, il apparaît que l'utilisation de ce type de monitoring ne se fait pas pleinement conformément aux préconisations des fabricants. En effet, les fabricants précisent dans leurs notices d'instructions que ces moniteurs ne s'utilisent pas seuls mais en complément d'autres techniques pour le diagnostic ou les décisions de traitement.

La valeur de la rSO_2 dépend à la fois de la délivrance artérielle en oxygène (débit cardiaque systémique, concentration en hémoglobine, saturation artérielle) et de la consommation en oxygène par le cerveau (métabolisme cérébral, température du parenchyme). La NIRS s'intègre donc dans une stratégie de monitoring multimodal. Pour un même moniteur, les valeurs peuvent dépendre de conditions cliniques différentes : anémie, hémodilution, position sur la table, capnie, FiO_2 de la ventilation, bilirubine, effets des tissus extra-cérébraux.

Suite à ses investigations, l'ANSM a estimé qu'il était important de rappeler certaines préconisations d'utilisation et a publié des recommandations d'utilisation en juin 2017.



LA RÉACTOVIGILANCE

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

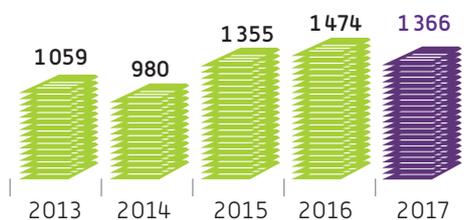
Le système de réactovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et un échelon local confié à des correspondants locaux

de réactovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, à des professionnels de santé et aux fabricants, tous tenus de signaler à l'ANSM les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

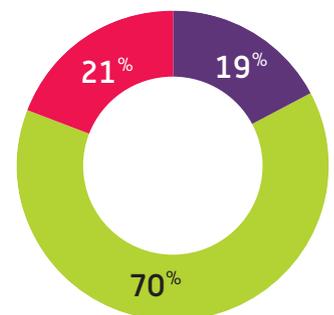
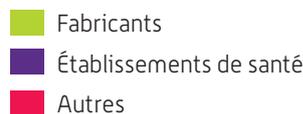


Données 2017

SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE (2017)



FOCUS

Biotine

Les patients atteints de sclérose en plaques et les nouveau-nés souffrant de désordres métaboliques rares peuvent être traités par des fortes doses de biotine. Or la biotine est très fréquemment utilisée dans le mécanisme réactionnel des immunodosages pratiqués pour les examens de laboratoire. La présence de biotine dans le sang circulant peut donc potentiellement interférer pour ces dosages et aboutir à un rendu de résultat surestimé ou faux positif (pour les dosages en compétition) ou sous-estimé ou faux négatif (pour les dosages en sandwich).

Des signalements de réactovigilance rapportant des interférences de la prise de biotine avec les immunodosages de T3 totale, T4 libre, thyroglobuline et CA 19-9 pour la société BECKMAN et avec les dosages de T4 libre et TSH pour la société SIEMENS ont été traités par l'ANSM en juin 2017.

Le risque de résultats erronés (faux positifs, faux négatifs, sur-estimations et sous-estimations) pour tout type de biomarqueur évalué par immunodosage a été identifié.

L'ANSM a publié le 17 juillet 2017 sur son site internet une information-recommandation destinée aux biologistes utilisateurs les avertissant de la possible interférence de la biotine à forte dose avec les immunodosages, quel que soit le biomarqueur considéré, et annonçant l'action menée auprès de l'ensemble des fabricants.

Depuis juillet 2017, l'ANSM a contacté les fabricants d'immunodosages, leur demandant de vérifier une potentielle interférence de leurs réactifs avec la biotine jusqu'à 1500 ng/ml et de faire figurer le cas échéant cette donnée dans la notice des dispositifs concernés. En réponse à cette demande, certains fabricants ont déclaré ne pas utiliser de biotine dans la conception de leurs réactifs(5), d'autres ont justifié que leurs dosages ne pouvaient pas présenter d'interférence à la biotine compte tenu de leur conception, enfin la plupart des fabricants a mis en place des études pour mesurer cette éventuelle interférence sur chaque dispositif.

Les résultats de ces études sont attendus courant 2018.



FOCUS

Abbott Real time HIV-1

Ce réactif est utilisé pour la quantification de la charge virale dans le sang des patients infectés par le VIH-1.

En août 2017, suite à des réclamations émanant de plusieurs laboratoires de virologie utilisateurs, le fabricant Abbott a mis en évidence un défaut de qualité sur 11 lots de son réactif de PCR Real time VIH-1 (réduction du rendement de l'amplification) engendrant une augmentation du seuil de détection et donc un risque de résultat faussement négatif. Pour 5 des 6 lots commercialisés en France entre février et août 2017, une perte de sensibilité passant de 40 à 120 copies par ml a été annoncée par l'industriel à l'issue des études qu'il a menées. Pour le lot restant (lot 476139), la diminution de sensibilité était annoncée comme plus importante que celle que soit la charge virale de l'échantillon.

L'EFS n'était pas concerné par ce réactif pour la qualification du don de sang.

Ce réactif est utilisé dans les laboratoires de biologie médicale pour confirmer une infection par le VIH, ou pour réaliser le suivi d'un traitement antirétroviral. Dans le cas de résultats incohérents avec les résultats des autres examens pratiqués dans ce cadre, le biologiste est amené à refaire la charge virale.

Le rappel des lots incriminés et la diffusion de deux courriers de recommandations aux laboratoires utilisateurs de ce réactif ont été mis en œuvre en août 2017 et publiés sur le site internet

de l'ANSM. De plus, la société Abbott a recommandé aux utilisateurs de revoir l'ensemble des résultats générés avec le lot 476139.

Ce réactif peut également être utilisé dans le cadre de la qualification des donneurs d'organes, de tissus, de cellules ou de gamètes. L'Agence de la biomédecine a donc demandé de contrôler les résultats de qualification des donneurs et de retester les échantillons dans l'éventualité d'un résultat rendu avec l'un des 6 lots commercialisés en France. Les résultats des retests se sont avérés négatifs. Dans quelques rares cas de don de cornée où les échantillons disponibles étaient insuffisants pour permettre le retest, le groupe de travail Sécurité virale de l'ANSM a estimé que, compte tenu du risque intrinsèque de transmission du VIH minime des cornées d'une part, et de l'apport de la charge virale par rapport à la combinaison sérologie du VIH/détermination de l'antigène p24, le risque résiduel de ces greffons cornéens était infime et non quantifiable.

L'activité du contrôle du marché

IDENTIFICATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* SUR LE MARCHÉ

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

Outre les fabricants français de dispositifs de classe I et de dispositifs sur mesure qui doivent établir une déclaration obligatoire de leur activité, les fabricants, mandataires ou distributeurs de dispositifs des autres classes, doivent effectuer obligatoirement une communication à l'ANSM. Cette communication, préalable à la mise sur le marché sur le territoire français, permet de connaître les dispositifs utilisés sur le territoire national, ainsi que les acteurs du marché.



Données 2017

Enregistrement des dispositifs médicaux	2013	2014	2015	2016	2017
Dispositifs médicaux de classe I	3 142	3 573	4 251	3 591	7 772
Dispositifs médicaux de classes IIa, IIb, III et DMIA	5 196	5 255	5 583	8 094	6 723
Dispositifs médicaux sur mesure	174	941	693	536	375
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	394	569	531	863	423

FAITS MARQUANTS 2017

Publication du rapport de contrôle du marché des notices des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme (mars). Des améliorations ont été demandées par l'ANSM aux fabricants pour certains réactifs (ELISA et WB) afin qu'ils soient en conformité avec la réglementation et l'état de l'art ; pour les tests rapides et l'autotest, des mesures de police sanitaire ont été mises en place.

Ce rapport fera l'objet d'une actualisation, qui mentionnera les améliorations apportées par les fabricants, ou, le cas échéant, les mesures envisagées par l'ANSM si les dispositifs ne sont pas conformes à l'état de l'art.



Données 2017

PRINCIPALES CAMPAGNES THÉMATIQUES PAR GAMME DE PRODUITS ENGAGÉES ET/OU POURSUIVIES EN 2017

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

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

- ◆ **Valves cardiaques** pour nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et transapicale (TAVI)
- ◆ **Prothèses mammaires** : LAGC-AIM, ruptures et biocompatibilité
- ◆ Dispositifs médicaux **d'aphérèse**
- ◆ Dispositif de **contraception définitive**
- ◆ **Évaluation de la toxicité des particules métalliques** libérées par les dispositifs médicaux
- ◆ **Stents flow diverter** pour anévrismes cérébraux
- ◆ Contrôle du marché **des réactifs de borréliose de Lyme**
- ◆ Contrôle du marché **des réactifs de diagnostic des infections dues à Chlamydia trachomatis**
- ◆ Poursuite des travaux sur les **défibrillateurs automatiques externes** (traçabilité, CQ, rapport vigilance)

FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Création d'un Comité scientifique⁽¹⁾** spécialisé sur les dispositifs médicaux d'aphérèse et publication du rapport d'évaluation des bénéfices et des risques des dispositifs médicaux d'aphérèse (décembre).

◆ **Création d'un Comité scientifique** spécialisé sur le dispositif de stérilisation définitive Essure⁽²⁾ et publication du rapport sur les risques associés au dispositif de stérilisation définitive féminine Essure en comparaison à la stérilisation coelioscopique (juin).

◆ **Publication du rapport de contrôle du marché des valves cardiaques** pour nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et transapicale (TAVI) (mars).

[1] Voir focus p.64

[2] Voir focus p.70

FOCUS

Ré-évaluation du bénéfice / risque des procédures d'aphérèse

L'aphérèse est une technique de prélèvement de certains composants sanguins, par circulation extracorporelle du sang du donneur. Les composants que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation et stockés, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au donneur. Plusieurs cycles consécutifs de prélèvement et de retour au donneur sont généralement nécessaires pour obtenir suffisamment de produits sanguins dans une même procédure.

Les formes les plus courantes de don par aphérèse sont la plasmaphérèse (prélèvement de plasma) et la cyta-phérèse (prélèvement de plaquettes ou de globules rouges).

Ces procédures d'aphérèse sont réalisées par les établissements de transfusion sanguine français (EFS).

Elles nécessitent l'utilisation d'une machine d'aphérèse, ainsi que d'un dispositif médical à usage unique (DMU) qui va être placé sur la machine pour permettre le prélèvement, la séparation et l'obtention finale du produit sanguin désiré.

Les produits sanguins issus de procédures d'aphérèse sont délivrés au patient après déleucocytation. Le plasma issu de la procédure d'aphérèse peut également être destiné à la fabrication de médicaments dérivés du sang par fractionnement.

L'ANSM a reçu plusieurs signalements en 2017 de dysfonctionnements multiples concernant l'utilisation de dispositifs médicaux d'aphérèse faisant état de la présence de particules visibles à l'œil nu dans les circuits d'aphérèse et parfois à un bruit ou à une vibration anormale du bol de centrifugation de la machine.

En 2010-2011, des cas semblables avaient déjà été signalés.

Parallèlement à cela, en 2016 et 2017, deux lanceurs d'alerte ont également informé l'ANSM de la possible contamination particulaire des produits sanguins obtenus par aphérèse lors de l'utilisation de dispositifs d'aphérèse.

Au regard de ces différents signaux, l'ANSM a décidé d'investiguer les différents systèmes d'aphérèse mis sur le marché en tant que dispositif médical susceptible de libérer des particules et d'engager une ré-évaluation du bénéfice / risque de ces dispositifs.

Un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) a été créé et chargé de donner un avis sur la conception des différents automates d'aphérèse mis sur le marché en France ainsi que sur les risques associés tant pour les donneurs que pour les receveurs de produits sanguins labiles.

Pour l'ANSM, la balance bénéfice / risque de l'aphérèse reste positive.

En effet, il n'existe pas d'élément objectif qui remette en cause le bénéfice / risque y compris pour ce qui concerne les donneurs.

Pour l'ANSM, la balance bénéfice / risque de l'aphérèse reste positive

Ce constat vaut pour :

- ◆ la libération potentielle de particules visibles qui reste rare, et présente chez tous les fabricants. Les moyens de maîtrise actuellement en place permettent d'éliminer les produits concernés sans qu'il y ait d'impact ni pour le donneur ni pour le receveur,
- ◆ la présence de particules invisibles, qui reste possible mais n'a pas été démontrée dans les fluides ; l'ensemble des études apportent des éléments cohérents au regard des exigences de la Pharmacopée européenne sur le nombre de particules invisibles présentes dans les fluides après procédures d'aphérèse,
- ◆ la nature et la composition chimique de ces particules dont la toxicité potentielle n'est pas démontrée.

Il est par ailleurs important de considérer que l'utilisation des produits d'aphérèse n'a cessé de croître ces dernières années et que leur intérêt thérapeutique est vital.

Il ressort enfin de la comparaison des dispositifs d'aphérèse que ceux disposant d'un joint phénolique tournant sont les plus susceptibles de libérer des particules compte tenu de leur conception.



En conclusion de son évaluation, l'ANSM a préconisé un certain nombre de mesures visant à la surveillance des machines d'aphérèse et à améliorer la maîtrise de ces procédures :

- ◆ compléter l'information générale donnée sur l'aphérèse en y intégrant les risques liés aux particules,
- ◆ la mise en œuvre par les fabricants d'un plan d'amélioration des machines pour diminuer les phénomènes, notamment vibratoires, pouvant conduire à la production de particules et pour permettre leur détection,
- ◆ revenir vers les fabricants pour qu'ils complètent leurs données au regard des exigences des référentiels existants (certaines études fournies étant partielles),

- ◆ diversifier le parc machine au niveau des centres réalisant des procédures d'aphérèse, au regard des "designs" présentant le moins de risques de production de particules,
- ◆ la poursuite par l'EFS des études épidémiologiques engagées,
- ◆ le maintien par les autorités sanitaires d'une surveillance renforcée des dispositifs d'aphérèse,
- ◆ informer les autorités européennes et internationales des travaux et analyses réalisés en France.

FOCUS

Gestion des suites de la dénotification de l'organisme notifié SNCH (15 octobre 2016)

En 2017, l'ANSM a dû gérer les suites de la dénotification de l'organisme notifié SNCH et notamment la difficulté des autres organismes européens à prendre en charge les fabricants concernés, dans un contexte où le niveau d'exigence vis-à-vis des organismes notifiés a été relevé.

Pour répondre à la situation des sociétés confrontées à l'invalidité de leur certificat CE suite à cette dénotification, l'ANSM a mis en place une procédure pour permettre, dans certaines conditions, la poursuite de la mise sur le marché des dispositifs médicaux concernés, dans l'attente de la finalisation des processus de re-certification auprès d'un nouvel organisme notifié. Cette procédure prend en compte les données de sécurité connues de

l'ANSM (inspection, matériovigilance, surveillance du marché), et les garanties apportées par les industriels (certification du système qualité, état d'avancement du processus de re-certification, rapports d'audit).

Dans ce contexte, l'ANSM a suivi 65 sociétés. 40 d'entre elles ont bénéficié d'une prorogation. À ce jour (24/04/18), 32 sociétés disposent d'un nouveau certificat CE, 6 sociétés sont toujours en cours de prorogation, 6 sociétés ont confirmé avoir suspendu la mise sur le marché des dispositifs concernés dans l'attente de leurs nouveaux certificats, 10 sociétés ont arrêté la mise sur le marché des dispositifs médicaux et 1 société nécessite des investigations complémentaires.

LE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ÉMETTEURS DE RAYONNEMENTS

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux, instauré par le décret 2001-1154 relatif à la maintenance et au contrôle de qualité, a pour objet de s'assurer du maintien des performances des dispositifs médicaux tout au long de la durée de leur exploitation. Ce contrôle peut s'appliquer à tous les dispositifs médicaux dès l'instant où ils sont inscrits sur une liste arrêtée par le ministre chargé de la Santé.

Le choix a été fait dans un premier temps d'effectuer ce contrôle sur les dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants. 60 000 appareils environ, actuellement en service en France, sont concernés.

Les modalités de ce contrôle de qualité ont été progressivement fixées par l'ANSM, qui s'appuie sur des organismes indépendants

agréés chargés de vérifier sur site la conformité aux référentiels de contrôle qu'elle a elle-même établis. En cas de doute, lors de l'instruction ou postérieurement, l'ANSM peut également diligenter une inspection. 69 agréments sont en vigueur à ce jour.

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

Depuis 2003, date d'entrée en vigueur du contrôle de qualité externe des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements, plus de 16 438 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.



Données 2017

Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de nouveaux référentiels	0	0	2	2	0
Nombre d'agréments délivrés	17	10	25	12	14
Nombre de non-conformités déclarées	1 593	1 255	1 335	1 176	726

FAITS MARQUANTS 2017

- 3 réunions du comité de Contrôle de Qualité des Dispositifs Médicaux (CQDM).
- Publication du bilan d'activité 2016 des organismes de contrôle de qualité externe.
- Contrôle de qualité des installations de radiodiagnostic utilisées pour les procédures radioguidées - mise au point relative à la décision du 21 novembre 2016.
- Transposition Euratom et adaptation de la réglementation CQDM : participation à la rédaction et accompagnement de deux décrets et deux arrêtés.



LE CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ DES ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 1 500 laboratoires de biologie médicale exerçant en France.

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

En 2017, l'ANSM a mis en place les missions du contrôle national de qualité (CNQ) issues du décret n° 2016-46 du 26 janvier 2016.

À ce titre :

♦ **le nombre d'opérations de CNQ a été de 6** : sérologie de Lyme, dépistage néonatal, identification par empreintes génétiques à des fins judiciaires(2), plombémie et trisomie 21. Dans ces conditions, les données relatives aux laboratoires de biologie médicale ne sont plus tenues à jour de manière systématique, mais opération par opération. C'est pourquoi en 2017, l'ANSM ne dispose pas de statistiques globales sur le type de laboratoire participant au CNQ.

L'ANSM précise le nombre de laboratoires ayant participé à chaque opération qu'elle organise :

	Opération	Mois	Examen contrôlé	Nombre maximum de laboratoires/experts contrôlés par opération
BACTÉRIOLOGIE	17BAC-1	Décembre	♦ Sérologie de la borréliose de Lyme : L1, L2	282
DÉPISTAGE NÉONATAL	17DNN-1	Décembre	♦ T171 et T172 : TSH ♦ H171 et H172 : 17 OH-progestérone ♦ M171 et M172 : Trypsine IR ♦ D171 et D172 : dépistage néonatal de la drépanocytose	26
EMPREINTES GÉNÉTIQUES	17IEG-1	Juin	♦ IEGAN1, IEGAN2, IEGAN3, IEGAN4 : profil génétique	82
	17IEG-2	Décembre	♦ IEGAP1, IEGAP2, IEGAP3, IEGAP4 : profil génétique	86
PLOMBÉMIE	17PLO-1	Septembre	♦ PLO17-01, PLO17-02, PLO17-03, PLO17-04, PLO17-05 : Plomb	30
TRISOMIE 21	17T21-1	Septembre	♦ 17TA : dépistage MSM2T : AFP, hCG, hCGb, Estriol libre ♦ 17TA : dépistage séquentiel intégré 2 ^e trimestre (MSM2T + CN) : AFP, hCG, hCGb, Estriol libre ♦ 17TB : dépistage combiné premier trimestre (MSM1T) : hCGb, PAPP-A	87

♦ **dans le cadre des nouvelles missions du CNQ**, un groupe de travail "Relations Contrôle national de qualité" du comité d'interface avec les représentants de l'industrie des DM/DMDIV a été mis en place dans le but d'échanger notamment avec les organismes d'évaluation externe de la qualité (OEEQ). Parmi les différentes actions à mener avec les OEEQ, l'ANSM doit rendre publique la synthèse des rapports que ces derniers lui transmettent. En 2017, les données de l'activité 2016 ont été demandées aux OEEQ et ont fait l'objet d'une synthèse.

Dans le cadre de ce groupe de travail, l'ANSM échange également avec les OEEQ pour poser les bases des tables de codage des réactifs telles que définies par le décret. L'ASIP et la Société française d'informatique de laboratoire sont associées à cette réflexion. Une première réunion a eu lieu en décembre 2017.

Le contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité est un outil complémentaire pour encadrer la sécurité d'emploi des produits de santé. La loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire des produits de santé du 29 décembre 2011 a élargi le champ d'application du contrôle de la publicité aux dispositifs médicaux, aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et aux objets, appareils et méthodes.

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

Le contrôle de la publicité s'exerce *a priori* pour certaines catégories de dispositifs médicaux, présentant un risque important pour la santé humaine, dont la liste a été définie par arrêté ministériel le 24 septembre 2012. La publicité des autres DM/DMDIV fait l'objet d'un contrôle *a posteriori* sans dépôt systématique à l'ANSM.

Données 2017

Contrôle de la publicité en faveur des dispositifs médicaux et des dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de dossiers déposés	1 187	414	405	506	339
Dont refus	26	28	63	49	26

FOCUS

Le programme de surveillance des dispositifs médicaux à risque

Les prothèses totales de genou

Les prothèses de genou sont l'une des 5 catégories de dispositifs médicaux inscrites dans le plan de surveillance renforcée défini par la loi du 29 décembre 2011. Après analyse des données du marché, de vigilance et des registres, l'absence de problématique majeure a été confirmée à ce jour.

Les prothèses de hanche

Suite aux recommandations de suivi des patients, publiées en 2014, concernant les prothèses de hanche à couple de frottement métal - métal, les travaux continuent notamment sur le relargage potentiel de particules métalliques en vue d'adapter le suivi des patients.

La surveillance de ces dispositifs se poursuit également par un suivi des déclarations faites au titre de la matériovigilance.

Un travail spécifique de surveillance et d'analyse a par ailleurs débuté en 2016 sur les cols modulaires. La modularité de ces dispositifs présente des avantages. Malgré ces avantages, l'utilisation de ces cols a soulevé un certain nombre de questionnements suite à l'augmentation constatée des cas de reprise chirurgicale depuis ces dernières années, notamment dans les rapports de 2014 et 2016 du registre australien, avec deux fois plus de reprises avec les cols modulaires comparés aux cols fixes. Cette tendance a été confirmée, dans une moindre mesure, par une étude épidémiologique réalisée par l'ANSM en 2017 sur une cohorte de plus de 300 000 patients.

En effet, l'analyse de la littérature met en évidence deux problématiques principales liées aux cols modulaires, la modularité faisant apparaître une nouvelle interface :

- ◆ la rupture des cols modulaires, concernant principalement les cols en titane,
- ◆ la libération de débris métalliques, concernant les cols en chrome-cobalt pouvant entraîner des réactions indésirables locales nommées ALTR ("adverse local tissue reactions") telles que des métalloses, des ostéolyses, des nécroses des tissus mous, des synovites locales, un syndrome ALVAL "Aseptic Lymphocyte-Dominated Vasculitis-Associated Lesion", des pseudo-tumeurs... Des effets peuvent être également retrouvés au niveau systémique pouvant se traduire par des pathologies variées.

C'est dans ce contexte que l'ANSM a souhaité recueillir l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice / risque des produits de santé, afin d'envisager si des recomman-



dations étaient nécessaires à l'utilisation de ces dispositifs médicaux pour maintenir un rapport bénéfice/risque favorable.

L'avis rendu par la Commission qui s'est tenue le 11 avril 2017 est le suivant : "les prothèses de hanche avec tiges à cols modulaires ne doivent pas être utilisées en l'absence d'anomalie anatomique et la Commission recommande qu'un registre observationnel exhaustif sur les prothèses de hanche à cols modulaires soit mis en place."

Sur la base de ce travail, l'Agence publiera en 2018 des recommandations concernant la pose et le suivi des patients.

Les sondes de défibrillation cardiaque

La synthèse des activités de surveillance des sondes de défibrillation cardiaque a été publiée en mai 2016.

En raison du nombre de patients porteurs de sondes de défibrillation implantables en France, du risque inhérent à leur utilisation (implantation permanente dans le cœur) et de plusieurs mesures de sécurité mises en œuvre sur différents modèles, les sondes de défibrillation cardiaque ont été inscrites au plan de surveillance renforcée des dispositifs médicaux, défini par la loi du 29 décembre 2011.

Un suivi attentif de ces dispositifs est maintenu compte tenu du risque thérapeutique qui leur est inhérent et des différentes actions de sécurité mises en œuvre ces dernières années sur plusieurs modèles de sondes.

La surveillance des valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et transapicale est en cours de finalisation.

Les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et transapicale sont inscrites au plan de surveillance renforcée des dispositifs médicaux, défini par la loi du 29 décembre 2011 car :

- ◆ leur pose est associée à un engagement du pronostic vital des patients auxquels sont destinés ces dispositifs médicaux,
- ◆ elles comportent un risque inhérent à leur utilisation (implantation dans le cœur, usage permanent).

Un état des lieux des bioprothèses aortiques et pulmonaires par voie transcathéter a été réalisé ainsi qu'une évaluation technico-réglementaire des notices d'utilisation, des certificats CE, des données de matériovigilance et des données cliniques disponibles.

Au total 12 gammes de dispositifs médicaux ont été inclus dans cette surveillance du marché.

L'analyse des certificats CE effectuée par l'ANSM n'a donné lieu à aucune remarque particulière.

L'évaluation des notices d'utilisation n'a quant à elle pas montré de non-conformité à la directive 93/42/CEE mais a toutefois donné lieu à des demandes de modifications.

Concernant la durabilité des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter, les données cliniques de suivi au-delà de 2 ans post implantation restent rares ou du moins incomplètes. La littérature renseigne des suivis d'environ 7 ans, chez les patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical, avec généralement pas ou peu de dégénérescence de la bioprothèse. Des données à plus long terme sont nécessaires.

L'analyse des données cliniques fournies par les fabricants s'est aussi concentrée sur quatre complications sélectionnées pour leur prévalence et/ou impact clinique, à savoir les accidents vasculaires cérébraux, les complications vasculaires majeures, les fuites paravalvulaires importantes à sévères et les troubles de la conduction (remplacés par la pose de stimulateurs cardiaques). Pour cette analyse aussi, le manque de données complètes fournies sur les 2 ans de suivi, demandé sur chaque étude, a été noté.

De l'analyse des données fournies, il ressort également que les taux de pose de stimulateurs cardiaques ainsi que les taux de complications vasculaires majeures semblent être les deux "complications" prépondérantes d'un TAVI, sans qu'à ce stade, elles représentent des problématiques justifiant la prise de mesures correctives.

Toutefois, les fabricants doivent poursuivre leurs efforts pour diminuer l'impact du système de pose sur le système vasculaire du patient. La réalisation d'études spécifiques pour étudier l'influence potentielle de l'implantation d'un stimulateur cardiaque sur la fonction systolique du ventricule gauche et sur la mortalité des patients pourrait s'avérer nécessaire. L'influence de la voie sous clavière sur le taux de mortalité pourrait également être un axe d'étude.

Il serait également souhaitable que les taux de troubles de la conduction, pré ou post implantation d'un TAVI, soient des données collectées et disponibles.

Enfin, l'analyse des données de vigilance de 2010 à 2015, à l'exception de 3 alertes de sécurité, clairement identifiées et suivies, n'a pas mis en évidence de problématique sur les TAVI.

FOCUS

Information sur l'implant de stérilisation tubaire Essure

Le dispositif médical Essure est un implant de contraception définitive des femmes par voie hystéroscopique, commercialisé en France depuis 2002.

Ce dispositif fait l'objet d'une surveillance renforcée à l'ANSM depuis juillet 2015 à la suite d'une augmentation de signalements d'incidents détectés dans le cadre d'une étude clinique. Cette surveillance s'exerce sur différents axes :

- ◆ *une revue systématique de tous les incidents déclarés à l'ANSM au titre de la matériovigilance,*
- ◆ *une analyse de données épidémiologiques à partir des données du Système national d'information inter régimes de l'Assurance maladie (SNIRAM),*
- ◆ *l'évaluation des données précliniques et cliniques disponibles pour ce dispositif,*
- ◆ *des inspections sur site.*

Dans ce contexte, l'ANSM a pris plusieurs mesures :

- ◆ *elle a demandé au fabricant d'élaborer une notice destinée aux patientes, à leur remettre avant chaque pose, afin de renforcer leur information en insistant notamment sur la nécessité d'effectuer le contrôle du positionnement des implants à 3 mois et abordant les risques liés à cette technique de stérilisation,*
- ◆ *un arrêté publié en février 2016 est venu encadrer la pratique de l'acte de pose de ce dispositif, en le réservant aux gynécologues obstétriciens ayant une bonne maîtrise de l'hystéroscopie opératoire et exerçant dans certains établissements de santé. L'ANSM a publié en avril 2016 un point d'information visant à rappeler les précautions à prendre pour la pose du dispositif Essure, ainsi que les modalités de suivi des patientes après l'implantation. Les femmes qui présentent des complications après implantation ont été incitées à faire des signalements de matériovigilance.*



◆ L'ANSM a mené une étude épidémiologique sur la sécurité du dispositif de stérilisation définitive Essure. Cette étude, basée sur les données de remboursements et d'hospitalisations du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM), a porté sur plus de 100 000 femmes ayant eu une première stérilisation par implant Essure ou stérilisation cœlioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014 en France et suivies pendant 3,3 ans en moyenne après la stérilisation. Elle apporte des informations détaillées et originales sur la sécurité du dispositif Essure. Notamment, il s'agit de la première étude comparative s'étant intéressée au risque d'événements de santé généraux, les études antérieures s'étant intéressées uniquement aux risques d'ordre gynéco-obstétrical. Cette étude confirme les données existantes concernant la sécurité immédiate et les risques d'échec et de réintervention du dispositif de stérilisation Essure. De plus, elle montre l'intérêt de la réalisation d'un examen de contrôle du positionnement des implants et du niveau d'expérience des praticiens pour limiter ces risques. Par ailleurs, les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un risque globalement augmenté d'atteintes générales en lien avec le dispositif de stérilisation Essure. Les résultats ont été publiés dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* en janvier 2018.

Les investigations et actions menées durant l'année 2016 et poursuivies en 2017 ont abouti à la création d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) afin d'obtenir un avis d'experts sur le rapport bénéfice/risque de ce dispositif. Ce CSST, ouvert aux journalistes, s'est tenu à l'ANSM le 19 avril 2018. Différentes parties prenantes ont été auditionnées par les membres du CSST : "RESIST" (réseau d'entraide, soutien et informations sur la stérilisation tubaire) qui est une association de femmes porteuses du dispositif Essure, les associations "Le planning familial" et "l'Association Nationale des Centres d'IVG et de Contraception" (ANCIC), ainsi que le "Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français" (CNGOF).

L'ANSM continue la surveillance renforcée du dispositif Essure, notamment le suivi des femmes implantées

Le CSST a conclu unanimement que :

- ◆ les données de littérature, de la surveillance et les résultats de l'étude épidémiologique de l'ANSM ne remettaient pas en cause la balance bénéfique / risque favorable de l'implant Essure,
- ◆ de nouvelles conditions en termes de réglementation n'étaient pas nécessaires,
- ◆ une information indépendante devait être apportée aux femmes envisageant la contraception permanente, sur l'ensemble des méthodes de contraception et en particulier sur les avantages et les risques des deux méthodes de contraception permanente féminine afin de permettre une décision éclairée.

Néanmoins, fin mai 2017, la société Bayer a décidé l'arrêt de la commercialisation du dispositif pour des raisons commerciales, sauf en France, en Espagne et aux États-Unis. Début août 2017, le marquage CE du dispositif Essure a été suspendu pour 3 mois par son organisme notifié : l'ANSM a alors demandé à la société Bayer de procéder au rappel des produits en stock auprès de tous les établissements de santé susceptibles de les détenir. Par mesure de précaution, il a été demandé également de ne

plus implanter le dispositif. En septembre 2017, la société Bayer a pris la décision d'arrêter la distribution du dispositif Essure en France et en Espagne et de stopper la démarche de certification CE par son organisme notifié. L'ANSM continue la surveillance renforcée du dispositif Essure, notamment le suivi des femmes implantées.

Depuis septembre 2017, un comité de suivi a été mis en place par la Direction générale de la santé. Ce comité regroupe des représentants de RESIST, du CNGOF, de la HAS, de la DGOS, de la CNAMTS ainsi que de l'ANSM. Ce comité se réunit régulièrement et aborde notamment les questions de l'encadrement des implantations, du suivi des femmes et la poursuite des investigations afin de comprendre les causes à l'origine des cas multi-symptômes.

D'autres pays se sont également intéressés à ce sujet, notamment les autres autorités compétentes européennes ainsi que les États-Unis où un groupe de travail a été mis en place sur le rapport bénéfice/risque et des mesures ont été prises pour mieux cerner la sécurité du dispositif et informer les patientes des risques potentiels liés à son utilisation.

LA SURVEILLANCE DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ

La surveillance des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont régis depuis le 11 juillet 2013 par le règlement (CE) n°1223/2009 qui encadre les modalités de mise sur le marché de ces produits :

- ◆ sous la responsabilité du fabricant, ou de son représentant,
- ◆ sans autorisation préalable,
- ◆ sous réserve de ne pas nuire à la santé humaine dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'emploi,
- ◆ faire mention de leur composition pour l'information des consommateurs.

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

La réglementation prévoit également l'élaboration de listes de substances interdites ou autorisées sous certaines conditions, établies pour garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et protéger la santé des consommateurs. Ces listes sont révisées régulièrement par les instances européennes, en présence des agences nationales. Elles sont ensuite rendues opposables dans tous les pays de l'Union européenne.

Depuis décembre 2010, de nouvelles règles sont entrées en vigueur, relatives aux substances classées cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, susceptibles d'entrer dans la composition des produits cosmétiques. Le principe général est l'interdiction sans mesure d'adaptation réglementaire européenne. Mais des dérogations sont possibles selon des critères définis en fonction de la classification de la substance.

La surveillance des produits cosmétiques est assurée à la fois par l'ANSM et la DGCCRF, qui mutualisent leurs interventions dans le domaine de l'inspection et des contrôles en laboratoire.

L'Agence élabore des recommandations et peut prendre des mesures de police sanitaire en cas de danger pour la santé humaine. Elle porte également ses travaux d'évaluation devant les instances européennes afin de faire évoluer la réglementation européenne.

L'ANSM, en lien avec la Direction générale de la santé, répond également aux appels à consultations publiques sur des avis rendus par le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) sur la sécurité de substances utilisées dans les produits cosmétiques. Ces avis contribuent à faire évoluer la réglementation des produits cosmétiques et peuvent présenter un enjeu sanitaire lorsqu'il s'agit de substances pouvant présenter des propriétés de type perturbateur endocrinien ou de type CMR.

LA COSMÉTOVIGILANCE

L'ANSM assure la surveillance des effets indésirables survenus avec l'utilisation des produits cosmétiques et prend les mesures nécessaires destinées à mieux encadrer l'utilisation de ces produits et des substances qui entrent dans leur composition.

Le système de cosmétovigilance, instauré par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, repose sur :

- ◆ la déclaration par les professionnels de santé, les industriels ou les utilisateurs des effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit cosmétique,
- ◆ le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'analyse de ces incidents par l'ANSM, et l'éventuelle prise de mesures correctives.

De plus, depuis le 11 juillet 2013, date d'entrée en vigueur du règlement européen n°1223/2009/CE sur les produits cosmétiques imposant la déclaration et la transmission des effets indésirables selon leur gravité, l'ANSM assure également le rôle de plateforme entre les autorités compétentes européennes, les industriels et les utilisateurs finaux pour ces effets.



Données 2017



FOCUS

234

**signalements
de cosmétovigilance**
traités par l'ANSM
(contre 238 en 2016),
dont près de la moitié
classés en graves

LE CONTRÔLE DU MARCHÉ DES PRODUITS COSMÉTIQUES

L'ANSM assure également des missions d'évaluation du profil toxicologique des substances entrant dans la composition des produits cosmétiques.

Le plus souvent, ces travaux d'évaluation donnent lieu à des coopérations actives avec d'autres institutions, en particulier avec la DGCCRF et l'Anses.

Plusieurs familles de substances font l'objet d'expertises approfondies, notamment le plomb et des substances à caractère perturbateur endocrinien.

Phénoxyéthanol

L'ANSM a réuni en décembre 2017 un Comité spécialisé scientifique temporaire (CSST) afin d'évaluer l'opportunité de maintenir des recommandations spécifiques d'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants, notamment ceux de moins de 3 ans.

Le phénoxyéthanol est un conservateur admis dans les produits cosmétiques (inscrit à l'annexe VI, entrée n°29) jusqu'à 1% dans tous les produits cosmétiques.

En 2012, l'Agence avait émis une recommandation pour les enfants de moins de 3 ans de non utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège, et de restriction de son utilisation à la concentration de 0,4% dans les autres types de produits.

Les conclusions de ce CSST seront connues en 2018.



La surveillance des produits de tatouage

Les produits de tatouage sont des substances ou des préparations colorantes destinées, par effraction cutanée, à créer une marque sur les parties superficielles du corps humain. Ils sont traités dans le cadre du Conseil de l'Europe par le comité d'experts sur les produits cosmétiques.

L'ANSM assure la surveillance des effets indésirables survenus avec l'utilisation des produits de tatouage et prend les mesures nécessaires destinées à mieux encadrer l'utilisation de ces produits et des substances qui entrent dans leur composition. Elle coordonne son action avec la DGCCRF.





L'INSPECTION POUR VEILLER AU RESPECT DE LA QUALITÉ DES PRATIQUES ET DES PRODUITS DE SANTÉ

La loi confie à l'ANSM le soin de veiller à la qualité des pratiques conduisant à la mise sur le marché et à la surveillance des produits de santé. Pour cela, l'Agence :

- ◆ contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques ou les normes applicables aux différents domaines),
- ◆ gère les établissements correspondants (autorisations, agréments, déclarations, sanctions...),
- ◆ s'assure par des inspections sur le terrain que les dispositions réglementaires opposables sont bien mises en œuvre, dans le cadre de programmes d'inspections ou par des inspections inopinées [13 % des inspections en 2017].

L'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs...), qui restent au premier chef responsables de leurs pratiques ainsi que de la qualité et de la sécurité des produits de santé qu'ils mettent sur le marché, y compris en ce qui concerne les matières premières entrant dans leur composition.

Le programme d'inspection est organisé suivant une approche par le risque, qui combine :

- ◆ les requis réglementaires,
- ◆ les risques intrinsèques liés aux activités exercées,
- ◆ l'historique d'inspection de l'établissement,
- ◆ les signalements reçus par l'ANSM,
- ◆ les saisines internes (autres directions) ou externes (autres agences, services déconcentrés...),
- ◆ des campagnes sur une thématique,
- ◆ le suivi des suites administratives.

La Direction de l'Inspection de l'ANSM est accréditée par le COFRAC (Comité français d'accréditation) selon le référentiel ISO/CEI 17020 pour tous les domaines pouvant entrer dans le champ de l'accréditation. Cette accréditation a été renouvelée le 21 août 2017⁽¹⁾. Elle constitue une reconnaissance de la qualité des activités d'inspection de l'ANSM, de leur conformité à la déontologie et aux règles internationales d'impartialité, d'indépendance et de compétence.

(1)



FAITS MARQUANTS 2017

Reconnaissance mutuelle des inspections sur les sites de fabrication des médicaments : l'ANSM reconnue par la *Food and Drug Administration* américaine (US FDA) (novembre).

SYNTHÈSE D'INSPECTION

Lignes directrices relatives aux suites d'inspection (octobre).

Évaluation de l'effectivité de la permanence pharmaceutique au sein des établissements exploitants (septembre).

Gestion des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) par les établissements pharmaceutiques fabricants de produits finis (PF) (mai).

Dispositifs médicaux combinés (mars).



Données 2017

667 inspections (692 en 2016) dont

13%

d'inspections inopinées

8,5%

d'inspections réalisées à l'étranger

L'année a été marquée par une confirmation du nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspections.

53 injonctions prononcées par l'ANSM (58 en 2016), soit **8 % des inspections** donnant lieu à ce type de mesures

6 décisions de police sanitaire (7 en 2016)

5 sanctions financières

7 procédures transmises au Procureur de la République

FOCUS

Reconnaissance mutuelle des inspections sur les sites de fabrication des médicaments : l'ANSM reconnue par la Food and Drug Administration (US FDA)

Le 1^{er} novembre 2017 a marqué le début de la reconnaissance mutuelle des inspections de sites de fabrication de médicaments à usage humain entre les États-Unis et huit États membres de l'Union européenne, dont la France. Les États membres restants seront évalués par l'US FDA de manière progressive jusqu'en juillet 2019.

Cet accord de reconnaissance mutuelle a fait l'objet de près de 3 ans de travaux préparatoires entre les autorités européennes et américaines. L'ANSM s'y est particulièrement investie, notamment en participant à l'audit et à l'évaluation de l'US FDA en 2015 afin de s'assurer que les inspections d'évaluation des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) étaient équivalentes aux pratiques européennes.

L'ANSM a aussi beaucoup travaillé, en lien avec ses partenaires institutionnels français, la Commission européenne et l'US FDA à positionner la France parmi les pays devant être reconnus dans

la première vague. À ce titre, elle a été évaluée par l'US FDA au cours de l'année 2017 et figure parmi les huit premiers États membres reconnus. Pour les produits de santé concernés par l'accord, les inspections conduites par l'ANSM après juillet 2017 peuvent donc être éligibles à une reconnaissance par l'US FDA.

Cet accord majeur conclu entre l'Union européenne et l'US FDA actualise le texte historique de 1998 et renforce les relations de part et d'autre de l'Atlantique, afin de mieux rationaliser les ressources consacrées aux inspections pour déployer davantage de moyens dans d'autres régions du monde où les substances actives et les médicaments sont produits.

Il renforcera pour les patients l'accès à des médicaments de qualité, sûrs et efficaces indépendamment de leur lieu de fabrication et facilitera la priorisation des inspections pour les sites présentant les risques les plus élevés.

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

L'INSPECTION DES ESSAIS PRÉCLINIQUES

Les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), constituent le référentiel appliqué par l'ensemble des installations d'essais des pays membres pour assurer la qualité et l'acceptation mutuelle des données des essais de sécurité non cliniques.

L'ANSM vérifie le degré de conformité aux BPL des installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain, sur les produits cosmétiques, sur les produits de tatouage et, sur saisine, sur les dispositifs médicaux.

L'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

L'ANSM inspecte les sites où sont réalisés les essais cliniques ainsi que les promoteurs de ces recherches. Ces inspections portent principalement sur la sécurité des personnes qui participent à des essais et sur la vérification de la qualité et la crédibilité des données obtenues au cours de ces essais.

Les Bonnes Pratiques Cliniques constituent le référentiel pour les essais portant sur les médicaments.

Un volet spécifique des inspections réalisées dans le cadre de l'évaluation des demandes d'AMM porte sur les études de bioéquivalence des médicaments génériques.



INSPECTION DES ESSAIS PRÉCLINIQUES	2013	2014	2015	2016	2017
Inspections sur site	30	35	35	36	29

INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES	2013	2014	2015	2016	2017
Inspections sur site	50	47	33	38	41
■ dont en France	31	32	18	28	32
■ dont à l'étranger	19	15	15	10	9
Injonctions / Mises en demeure	0	1	0	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	1	1	2



L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

Les laboratoires qui mettent en œuvre des activités participant à la mise sur le marché français ou européen de médicaments sont soumis à une autorisation préalable de la part de l'ANSM en tant qu'établissement pharmaceutique.

L'inspection des établissements pharmaceutiques permet de vérifier la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et aux Bonnes Pratiques de Distribution en gros (BPDG) des conditions de fabrication et de distribution des médicaments ainsi que la conformité aux Bonnes Pratiques Pharmacovigilance (BPPV) des systèmes de pharmacovigilance des opérateurs.

L'ANSM contribue également à la lutte contre la mise sur le marché de produits falsifiés ainsi qu'à la diffusion d'information sur le sujet au grand public.

Les établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives sont soumis à un régime d'autorisation par l'ANSM, les établissements exerçant ces mêmes activités pour les excipients sont soumis à un régime déclaratif. Les inspections de ces établissements visent notamment à vérifier la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication et les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) pour les substances actives.



Données 2017

958 établissements pharmaceutiques recensés par l'ANSM en France^[1] :

429

fabricants et/ou importateurs

280

exploitants

431

distributeurs en gros

346 établissements disposant exclusivement du statut de distributeur en gros sont inspectés pour le compte de l'ANSM par les Agences régionales de santé (ARS), les autres établissements étant inspectés par l'ANSM

+ de **800** établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France

48 autorisations d'ouverture d'établissement pharmaceutique délivrées (59 en 2016)

133 autorisations de modification d'établissement pharmaceutique délivrées (180 en 2016)

231 inspections réalisées dans le domaine du médicament, en France et à l'étranger (soit 35% du nombre total des inspections)

211 établissements pharmaceutiques localisés en France inspectés.

Sur la base de ces inspections et de celles réalisées par les ARS, 24 établissements ont reçu une lettre préalable à injonction et 19 ont fait l'objet d'une injonction. Par ailleurs, un établissement pharmaceutique a fait l'objet d'une décision de suspension de son autorisation d'ouverture

81 inspections réalisées en France dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique

et **17** réalisées à l'étranger, soit 15% du nombre total d'inspections

[1] Certains établissements disposent de plusieurs statuts

L'année 2017 a été également marquée par la participation à des actions conjointes avec l'Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (OCLAESP).

L'ANSM a également participé à l'opération PANGAEA, aux côtés des autres services d'investigations, dont l'objectif est de lutter contre les réseaux de ventes illicites de médicaments sur Internet.

INSPECTION DES MATIÈRES PREMIÈRES	2013	2014	2015	2016	2017
Inspections sur site	75	104	87	96	98
■ dont en France	59	80	70	81	81
■ dont à l'étranger	16	24	17	15	17
Suites administratives (mises en demeure, injonctions, décisions de police sanitaire, avis de non-conformité aux BPF)	11	5	8	4	3
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES <i>(exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)</i>	2013	2014	2015	2016	2017
Inspections sur site	204	245	201	209	231
■ dont en France	188	227	186	191	211
■ dont à l'étranger	16	18	15	18	20
Injonctions	16	9	10	19	19
Décisions de police sanitaire/suspensions		6	6	4	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	4	3	1	3	4

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS	2013	2014	2015	2016	2017
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	48	41	56	59	48
Décisions de fermeture	44	46	72	70	60
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	166	226	168	267	288
Établissements de "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	93	118	93	61	111

INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE	2013	2014	2015	2016	2017
Inspections sur site	13	18	7	27	29
■ dont en France	13	18	7	27	29
■ dont à l'étranger	0	0	0	0	0
Injonctions	4	2	3	5	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0



FAITS MARQUANTS 2017

Mise en œuvre de l'analyse de risques des systèmes de pharmacovigilance permettant une priorisation des inspections de pharmacovigilance approfondie.

Mise en œuvre, pour les médicaments biologiques, **des dispositions d'autorisations des établissements de santé à fabriquer des médicaments de thérapie innovante expérimentaux.**

Simplifications administratives relatives aux établissements pharmaceutiques [décret n°2017-20 du 9 janvier 2017 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'inspection par l'ANSM et portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence et décision du 15 novembre 2017 du Directeur général de l'ANSM relative aux demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques].

Réunion d'information des opérateurs "matières premières à usage pharmaceutique" (novembre).

L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

La préparation, l'importation et la conservation de produits issus du corps humain (sang, tissus, cellules, lait maternel) font l'objet d'un encadrement par un régime d'autorisation préalable des établissements concernés. L'inspection de ces établissements est notamment destinée à s'assurer du respect des bonnes pratiques propres à leur activité.

LE LAIT MATERNEL À USAGE THÉRAPEUTIQUE

Le lait maternel à usage thérapeutique est délivré par des lactariums. L'ordonnance du 1^{er} septembre 2005 confie à l'ANSM la compétence sur le lait maternel collecté, traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé dans la prise en charge des grands prématurés.

L'ANSM intervient au moment de l'instruction technique des demandes d'autorisation de fonctionnement des lactariums, délivrées par les ARS. Elle mène également des inspections visant à évaluer la conformité aux Bonnes Pratiques définies par l'Agence.

LE RÉGIME D'AUTORISATIONS DES MICRO-ORGANISMES ET TOXINES HAUTEMENT PATHOGÈNES POUR L'HOMME

Cette mission implique deux niveaux d'intervention : un travail d'évaluation sur dossier préalable à la délivrance des autorisations et l'inspection sur site des activités menées sur ces micro-organismes et toxines.

La détention, la mise en œuvre, le transfert entre établissements, l'importation, l'exportation de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (MOT) nécessitent une autorisation de l'ANSM. Les autorisations sont délivrées après évaluation des risques en matière de sécurité et de sûreté biologiques.

Les inspections ont pour but de vérifier que les activités exercées au sein des laboratoires sont conformes aux autorisations délivrées par l'ANSM et que le fonctionnement des installations répond bien aux exigences de maîtrise de sécurité et de sûreté biologiques. L'ANSM réalise également le suivi des personnes autorisées et habilitées à détenir et manipuler des MOT ainsi que la collecte des déclarations administratives : déclarations relatives à la perte ou au vol de MOT, aux incidents et accidents et plus généralement de tout fait susceptible d'engendrer la dissémination des MOT.

FAITS MARQUANTS 2017

Passage à l'autorisation unique portant à la fois sur les activités et sur les produits pour l'ensemble des unités de thérapie cellulaire et les banques de tissus (mai).

Transposition des directives sur l'importation et l'exportation ainsi que sur la codification des tissus et des cellules.

Ouverture du lactarium de Cayenne, premier lactarium en territoire ultramarin qui porte à 34 le nombre de lactariums sur le territoire national.

Réunion d'information sur les micro-organismes et toxines pour présenter aux opérateurs le nouveau dossier de demande d'autorisation (octobre).



Données 2017

ACTIVITÉ D'INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES	2013	2014	2015	2016	2017
Activité d'inspection des unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus	25	26	22	37	28
Activité d'inspection des produits sanguins labiles	38	41	38	26	17
Activité d'inspection des lactariums	15	12	16	15	7
Injonctions	2	2	1	5	5
Décisions de police sanitaire/suspensions	0	0	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	2	0	0	0
GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES	2013	2014	2015	2016	2017
Unités de thérapie génique/cellulaire, banques de tissus et établissements MTI-PP					
Autorisations et renouvellements	9	8	9	30	38
Modifications	25	17	22	23	50
Fermetures	0	3	5	2	4
Produits sanguins labiles					
Autorisations et renouvellements	17	0	2	0	3
Modifications	33	43	32	30	36
Fermetures	0	0	0	0	0
SURVEILLANCE DES LACTARIUMS	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de dossiers instruits	1	4	1	26	3
Nombre total d'inspections	15	12	15	15	7
MICRO-ORGANISMES ET TOXINES	2013	2014	2015	2016	2017
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	1 311	899	1 236	662 ⁽¹⁾	827
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	1	1	1	0	0
Laboratoires et établissements					
Nombre d'entités (équipes pouvant travailler au sein du même établissement)	116	138	<i>Non disponible</i>	138	141
Nombre d'établissements	<i>Non disponible</i>	102	<i>Non disponible</i>	110	109
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT	143	153	161	152	146
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	20	21	28	32	30
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires (hors consignations)	1	1	2	1	1

(1) La délivrance d'autorisations multiples (permettant plusieurs opérations) a été systématisée en 2016 notamment pour les transferts de MOT (cessions/Importations/Exportations)

L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

La mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est subordonnée à un marquage CE préalable. Pour apposer le marquage CE, le fabricant doit soumettre les dispositifs à une procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles décrites dans les directives européennes applicables. Pour certains dispositifs, une évaluation par un organisme tiers, appelé organisme notifié est nécessaire avant d'apposer le marquage CE. L'organisme notifié est désigné par l'autorité compétente de son état.

L'ANSM inspecte les différents acteurs concernés (organismes notifiés, fabricants, mandataires et distributeurs) afin de veiller au respect des exigences réglementaires applicables.

Les entreprises intervenant dans le domaine des DM et DMDIV sont environ au nombre de 2 500. Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2017, il a porté sur les implants dentaires et les fabricants de DM de classe III.



L'ANSM a réalisé **112 inspections** dans le domaine des DM et DMDIV, soit **16 % du nombre total** d'inspections. **9 établissements DM et 7 dans le domaine des DMDIV** ont fait l'objet d'une **injonction et 4 décisions de police sanitaire ont été adoptées**, visant la suspension ou le retrait de produits. Au programme de

contrôle des opérateurs industriels s'ajoutent la surveillance et le suivi de l'organisme notifié français. À ce titre, **2 inspections** du LNE/G-MED ont été réalisées en 2017. Les inspecteurs de l'ANSM ont participé à l'évaluation conjointe sur site de **3 autres organismes** notifiés européens.

INSPECTION DES FABRICANTS	2013	2014	2015	2016	2017
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)	92	74	77	79	79
■ dont inspections réalisées à l'étranger	10	11	14	11	10
Injonctions	22	8	7	9	9
Décisions de police sanitaire	7	6	7	2	4
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	2	0	1	0
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	30	36	39	44	33
■ dont inspections réalisées à l'étranger	1	3	2	0	1
Injonctions	11	5	7	8	7
Décisions de police sanitaire	3	2	3	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	6	1	2	0	0

INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE	2014	2015	2016	2017
Inspections sur site	9	15	17	20
■ dont en France	8	12	17	19
■ dont à l'étranger	1	3	0	1
Injonctions	1	3	2	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0



L'inspection des produits cosmétiques

Les entreprises (personnes responsables de la mise sur le marché, fabricants, distributeurs...) intervenant dans le domaine des cosmétiques sont environ au nombre de 3 300, dont 600 exercent des activités de fabrication. Les fabricants de produits cosmétiques sont astreints à une déclaration auprès de l'ANSM.

L'ANSM inspecte les personnes responsables de la mise sur le marché et les fabricants de produits cosmétiques pour vérifier la conformité :

- ◆ des dossiers justifiant de la mise sur le marché de ces produits (dossier d'information produit),
- ◆ des pratiques de fabrication, de distribution, d'importation et d'exportation des produits au règlement européen sur les produits cosmétiques, notamment aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'ANSM travaille en collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole de coopération, qui prévoit notamment la coordination des programmes annuels de contrôle des produits cosmétiques et des échanges d'information.



Données 2017

33 inspections réalisées par l'ANSM dans le domaine des produits cosmétiques

9

fabricants ont fait l'objet d'une injonction de mise en conformité

1

décision de police sanitaire a été prise

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS DE PRODUITS COSMÉTIQUES	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre total d'inspections	26	32	32	36	26
Injonctions	7	9	9	8	9
Décisions de police sanitaire	1	0	1	1	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	1	0

FAITS
MARQUANTS
2017



Réunion d'échange avec les évaluateurs de la sécurité des produits cosmétiques (juin).

LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ EN LABORATOIRE

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des produits de santé et sur leur sécurité d'emploi.

Dans ce domaine, l'ANSM exerce les missions principales suivantes :

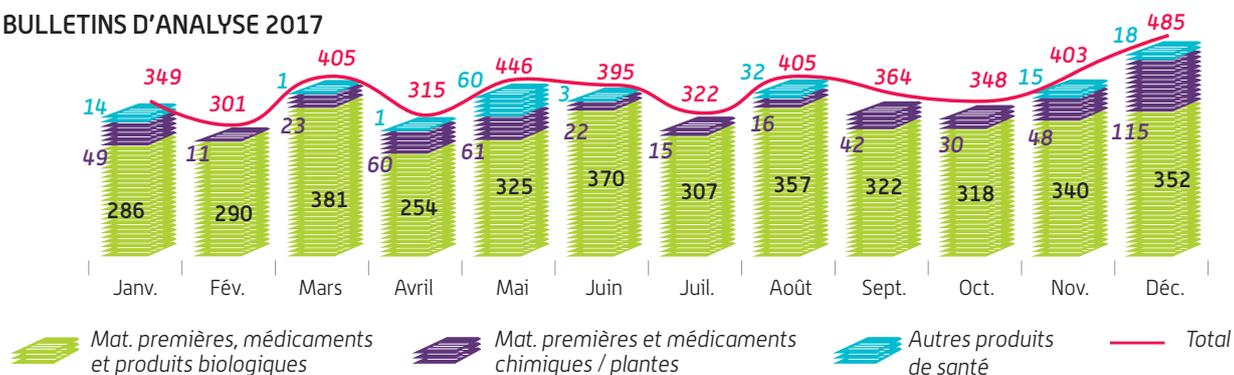
- ◆ **La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur commercialisation** (lire aussi la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, page 116).
- ◆ **La réalisation de contrôles en laboratoire** pour tous les produits de santé, dans le cadre de la surveillance du marché dans un contexte programmé ou pour des demandes ponctuelles "en urgence".
- ◆ **La contribution aux travaux de la Pharmacopée européenne pour l'élaboration de nouvelles monographies** : analyses en laboratoires d'une part et participation à différents groupes de travail stratégique d'autre part.
- ◆ Par ailleurs, **l'ANSM participe régulièrement à de nombreuses études collaboratives** que ce soit à l'échelon national mais aussi le plus souvent européen voire international.

FAITS
MARQUANTS
2017



Données 2017

BULLETINS D'ANALYSE 2017



BULLETINS D'ANALYSE

comparaison des données cumulées 2016 vs 2017



Lévothyrox⁽¹⁾ : suite au changement de formule et aux signalements d'effets indésirables, des contrôles de la qualité des spécialités à base de lévothyroxine ont été conduits. Tous les résultats ont été trouvés conformes, y compris ceux relatifs à la recherche de métaux lourds et de conservateurs potentiels.

Allergènes : un échantillonnage d'allergènes (oraux et injectables) des laboratoires Stallergènes et Alk a été contrôlé à la demande de la direction de l'Inspection. Les résultats microbiologiques sur les 54 produits se sont avérés satisfaisants.

Dispositifs médicaux d'aphérèse⁽²⁾ : l'ANSM a contrôlé la présence de particules (en utilisant des techniques de microscopie électronique et de fluorescence X) dans des poches de plasma issues d'aphérèse (marques Haemonetics, Fresenius Kabi et Terumo).

[1] Voir focus p.38
[2] Voir focus p.64

Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques

Les contrôles en laboratoire réalisés dans le cadre de la surveillance du marché des médicaments et des produits biologiques revêtent deux formes :

◆ Des enquêtes programmées, issues de choix fondés sur une analyse de risque préalable.

Cette analyse est réalisée d'après un outil développé par le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCLs). Les critères sont basés sur la probabilité de survenue d'un défaut de qualité, la nature des effets délétères potentiels et le niveau d'exposition pour la population. Les enquêtes concernent à la fois les médicaments autorisés au niveau européen (dans ce cas les résultats sont partagés entre pays européens) et les médicaments autorisés seulement au niveau français. Les échantillons proviennent directement des laboratoires pharmaceutiques à qui l'ANSM en fait la demande ou de prélèvements effectués par les inspecteurs de l'ANSM, chez le fabricant du produit fini ou chez le producteur de matières premières (en France ou à l'étranger). Un nombre important de génériques est contrôlé, quelle que soit leur procédure d'AMM. Chaque enquête donne systématiquement lieu à des rapports détaillés partagés avec les directions de l'ANSM concernées. À noter que ces enquêtes, après la mise en place d'une analyse de risque

préalable, ont évolué vers une optimisation de la sélection des produits contrôlés (afin d'éviter de contrôler des produits identiques malgré leur présentation / dénomination différente), et également vers une pratique analytique en deux étapes permettant de contrôler rapidement les produits sélectionnés et de ne se concentrer que sur ceux présentant des résultats suspects lors de cette première étape (criblage).

Un nombre important de génériques est contrôlé et chaque enquête donne lieu à des rapports détaillés

Par ailleurs, l'ANSM s'est positionnée pour le contrôle des médicaments issus des biotechnologies dans le cadre du programme annuel organisé par l'EMA et l'EDQM. Différents critères ont guidé ses choix, en particulier la faisabilité analytique et l'acquisition de nouvelles techniques pour le contrôle de nouveaux produits et notamment de produits biosimilaires ou en passe de le devenir.

◆ Des contrôles réalisés en urgence en cas de suspicions de défaut de qualité signalées au travers d'inspections, de saisines issues d'autorités judiciaires et de signalements par les professionnels de santé ou les utilisateurs.

FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Argiles** : en raison de l'évolution des limites admises et suite aux analyses réalisées précédemment sur les dispositifs médicaux, une enquête a été menée sur les spécialités pharmaceutiques orales à base d'argile (et apparentés) portant sur la recherche de plomb.

◆ **Plantes** : dans le cadre du contrôle ciblé des spécialités pharmaceutiques, **les médicaments à base de plante brute** (poudre en gélule ou sachet) **ont été contrôlés**, principalement concernant leur propreté microbiologique. La présence de Salmonelles dans une spécialité sous forme de tisane a été décelée, provoquant le retrait du lot concerné.

◆ **2 monographies portant sur des produits finis à base de Défériprone** ont été finalisées dans le cadre des travaux du groupe P4 d'élaboration de monographie pour la Pharmacopée européenne.

◆ **Mise en place d'une surveillance de marché pour les Insulines et les EPO** circulant sur le marché national (finalisation prévue en 2018).

◆ **Importation parallèle** : mise en place du contrôle d'un produit biologique (Granocyte).



Données 2017

Au total, en 2017, le taux des non-conformités avec des médicaments chimiques s'est élevé à 10 % environ pour les contrôles en situation programmée (dont environ 2/3 sont liés uniquement aux mentions portées sur l'étiquetage et/ou la notice) et

également à 10 % environ pour les contrôles réalisés en condition d'urgence. Un suivi adapté est systématiquement mis en place pour chaque non-conformité.

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DANS UN CONTEXTE EUROPÉEN

	Médicaments en procédure européenne centralisée	Dont contrôles réalisés pour la Direction européenne de la qualité du médicament	Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle	Contrôles réalisés en urgence	Total
Médicaments chimiques	38	14	123	10	171

DÉTECTION DES NON-CONFORMITÉS

	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques	34 ⁽¹⁾ /355	3/31

PHARMACOPÉE

	2013	2014	2015	2016	2017
Études de monographie pour la pharmacopée française	73	57	28	64	45
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	181	528 ⁽²⁾	554	402	601⁽²⁾

L'ANSM a également été impliquée dans de nombreux travaux collaboratifs aux niveaux européen et international (OMS) :

- ♦ participation à la mise en place de l'étude collaborative sur l'ADN résiduel dans les produits biologiques (ANSM chef de projet),
- ♦ contrôle de trois produits issus des biotechnologies (Enbrel, Rixubis, Mabthera) dans le cadre du programme de l'EMA géré par l'EDQM,

- ♦ contrôle d'un produit centralisé chimique, Bucolam dans le cadre du programme de l'EMA géré par l'EDQM,
- ♦ mise en place pour l'EMA et l'EDQM d'essais analytiques visant à appliquer aux produits centralisés, le protocole d'authentification des spécialités pharmaceutiques,
- ♦ participation à l'étude collaborative européenne portant sur la qualité des spécialités (en particulier les génériques) à base de répaglinide.

[1] Dont 26 liées à notice/étiquetage

[2] Ce nombre prend en compte non seulement les monographies étudiées dans le cadre des enquêtes Pharmeuropa mais également celles étudiées pour le passage en Commission européenne pour approbation (données non prises en compte les années précédentes)

Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux



Données
2017

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX	2013	2014	2015	2016	2017
Dispositifs médicaux contrôlés	73	91	80	61	116
Non-conformités décelées	0	14	3	0	0

FAITS MARQUANTS 2017

Dispositifs médicaux d'aphérèse⁽¹⁾ :

l'ANSM a contrôlé la présence de particules (en utilisant des techniques de microscopie électronique et de fluorescence X) dans des poches de plasma issues d'aphérèse (marques Haemonetics, Fresenius Kabi et Terumo). Une note de synthèse est disponible sur le site de l'ANSM.

Prothèses mammaires : des investigations ont été poursuivies quant à la qualité des prothèses mammaires à base de silicone.

[1] Voir focus p.64

Les campagnes de contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et des produits de tatouage

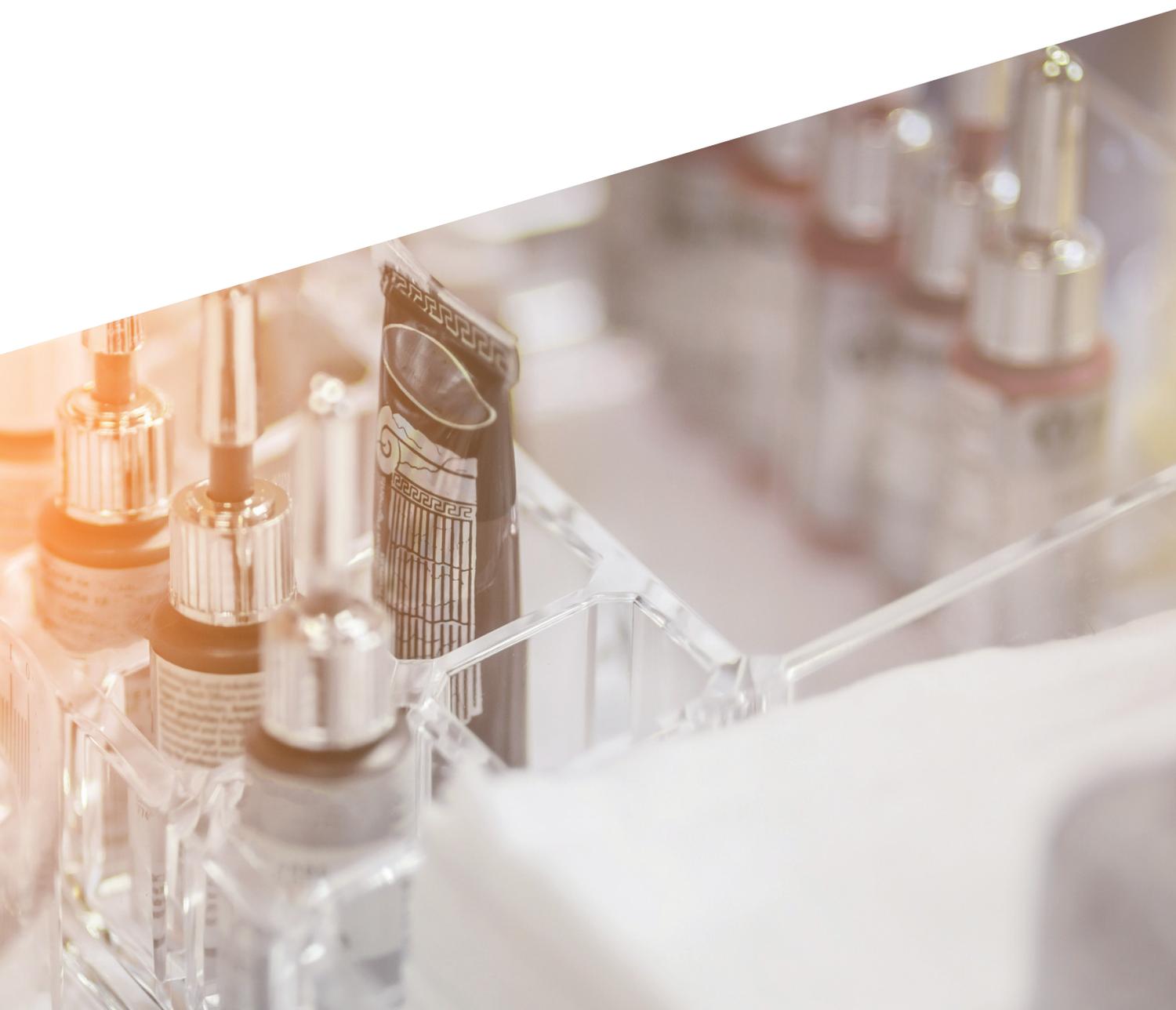
Les contrôles en laboratoire portent soit sur des enquêtes ciblées à la demande des directions de l'ANSM concernées (inspection et directions produits) soit sur des cas de suspicion de défaut de qualité (en particulier suite à inspection).

L'ANSM contribue également à l'élaboration de normes et référentiels relatifs aux produits cosmétiques.



Données
2017

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DES PRODUITS COSMÉTIQUES ET TATOUAGES	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de produits cosmétiques contrôlés	72	42	45	34	6
Nombre de non-conformités décelées	31	24	4	3	0



FAVORISER UN ACCÈS
RAPIDE, ENCADRÉ
ET LARGE À L'INNOVATION
POUR LES PATIENTS





◆ L'accès précoce aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits sanguins et aux autres produits biologiques	p 94
• Les avis scientifiques	p 94
• Les essais cliniques	p 96
• Les autorisations temporaires d'utilisation.....	p 100
• Les recommandations temporaires d'utilisation	p 102
◆ L'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)	p 104
• Les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.....	p 104
• L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques.....	p 106
• Les médicaments génériques.....	p 108
• Les médicaments biosimilaires.....	p 112
• Les médicaments à base de plantes.....	p 115
• Les préparations de médicaments.....	p 115
◆ La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang	p 116
◆ L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques	p 120

L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS, AUX DISPOSITIFS MÉDICAUX, AUX PRODUITS SANGUINS ET AUX AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES

Les avis scientifiques

L'ANSM accompagne le développement de nouveaux médicaments à travers la production d'avis scientifiques nationaux et européens. Ces avis scientifiques ont pour finalité d'aider et d'accompagner le développement de nouveaux produits de santé, en s'appuyant sur les spécificités du produit et les connaissances les plus récentes en termes de pathologies, de populations cibles et de traitements existants.

Les avis scientifiques de l'ANSM ont vocation à faciliter un accès rapide du patient à des produits innovants, représentant une

avancée thérapeutique majeure ou répondant à un besoin médical non couvert, particulièrement dans le cadre de maladies rares ou de développements pédiatriques. Ils sont libres de redevance.

Au niveau européen, la France représente 6% des membres du *Scientific Advice Working Party* (SAWP) soit 3/50. Ses représentants assurent 13,2% des avis européens.

FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Lors du renouvellement des membres du SAWP** en novembre 2017, la représentation française est passée de 3 à 4 représentants (deux titulaires et deux suppléants).

◆ **La France a été coordonnatrice au SAWP** de 2 avis correspondant à des avis nationaux préalables, dont un projet PRIME (drépanocytose).

◆ **La représentation de la France au Comité pédiatrique (PDCO)** à l'EMA a été renforcée par la nomination d'un second représentant (alternate).



Données 2017

AVIS NATIONAUX

17 avis rendus par l'ANSM

6 avis concernaient des médicaments de thérapie innovante (2 thérapies géniques, 4 thérapies cellulaires)

11 avis concernaient des médicaments issus des biotechnologies

6 avis concernaient des maladies rares

4 avis concernaient un développement pédiatrique

5 avis concernaient la cancérologie (dont 4 thérapies ciblées)

AVIS EUROPÉENS

57 avis rendus par l'ANSM

35 avis concernaient le domaine de l'oncologie / hématologie

21 avis concernaient des maladies génétiques rares (18 neuro-développementales)

18 avis concernaient des indications pédiatriques

Parmi les 17 avis nationaux rendus par l'ANSM, **3 avis** ont été donnés à des chercheurs académiques, **11 avis** à des SME de biotech, **8 avis** à des demandeurs français et **9 avis** à des compagnies étrangères (4 européennes, 5 américaines).

AVIS SCIENTIFIQUES NATIONAUX RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS	2013	2014	2015	2016	2017
Avis nationaux	35	13	8	9	17

AVIS SCIENTIFIQUES EUROPÉENS RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS	2013	2014	2015	2016	2017
Avis européens rendus par l'EMA	473	551	510	578	630
Avis français	69	71	66 12,9 %	76 13,2 %	57 9 %

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de dossiers PIP France rapporteur ou peer-reviewer	59	57	55	64	61
Pourcentage par rapport au nombre total de PIP	6,6 %	6,4 %	6,3 %	6,5 %	5,6 %

Les essais cliniques

L'ANSM est l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques en France. Quel que soit le produit de santé concerné, l'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisations d'essais cliniques couvre la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai, ainsi que la sécurité des personnes participant à ces recherches.

L'ANSM inspecte également certains sites d'essais cliniques. Ces inspections portent principalement sur les pratiques de mise en œuvre de l'essai, y compris la protection des patients qui y participent et la vérification de la robustesse des données qui résultent de ces essais^[1].

En 2017, suite à l'entrée en vigueur de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (JO 17 novembre 2016), une diminution du nombre de demandes d'autorisations d'essais cliniques (produits de santé et hors produits de santé) a été observée. En effet, désormais seules les demandes relevant de la catégorie 1 (dite "recherche interventionnelle à risque") sont soumises pour autorisation à l'ANSM.

À l'échelle européenne, l'ANSM est impliquée dans la *Voluntary Harmonisation Procedure* (VHP), procédure permettant une évaluation conjointe des demandes d'autorisations d'essais cliniques pour les médicaments, par l'ensemble des États membres concernés. L'objectif est d'harmoniser et de faciliter la recherche biomédicale au niveau européen.

DES ESSAIS CLINIQUES DANS LE CHAMP SPÉCIFIQUE DES PRODUITS "HORS PRODUITS DE SANTÉ"

Depuis juin 2008, l'Agence est compétente en matière de recherches impliquant la personne humaine (RIPH), ne portant pas sur des produits de santé. Ces essais cliniques concernent essentiellement des recherches biomédicales menées dans le domaine de la physiologie, de la physiopathologie, de l'épidémiologie, de la génétique, de la nutrition, des sciences du comportement, des stratégies thérapeutiques préventives ou diagnostiques.

LES ESSAIS CLINIQUES DANS LE CHAMP DES PRODUITS BIOLOGIQUES

Comme pour tous les produits de santé, les essais cliniques portant sur les produits biologiques (produits sanguins, organes, tissus, greffes multi-tissus, thérapie cellulaire, thérapie génique) sont soumis à une autorisation explicite de la part de l'ANSM.

La recherche dans ce domaine est particulièrement riche de perspectives : la thérapie génique et la thérapie cellulaire, mais aussi les greffes d'organes ou multi-tissus sont des domaines en développement, bénéficiant d'avancées médicales et chirurgicales très innovantes.

L'ANSM accompagne donc des projets de "premières chirurgicales" avant de les autoriser dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine. Les indications visées par les essais cliniques de thérapie génique ou cellulaire sont majoritairement en oncologie et en ingénierie cellulaire.

LES ESSAIS CLINIQUES EN FAVEUR DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV) font l'objet d'une demande d'autorisation à l'ANSM principalement lorsqu'ils portent sur des dispositifs médicaux non encore pourvus du marquage CE, ou sur des dispositifs médicaux déjà pourvus mais utilisés dans une nouvelle indication. Il peut aussi s'agir d'essais cliniques qui nécessitent la pratique d'explorations à risque non négligeable.

[1] Voir "L'inspection des essais cliniques et non-cliniques", p.78.



FAITS MARQUANTS 2017

L'ANSM fixe l'objectif d'instruire la moitié des demandes d'autorisations des essais cliniques de médicaments dans le cadre de la phase pilote du règlement européen d'ici fin 2018.

Publication du bilan à 2 ans de la phase pilote du Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments (novembre).

Réunion d'information sur la phase pilote du Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments (octobre).

Publication du bilan à 18 mois de la phase pilote du Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments (juin).

Réunion d'information sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine portant sur les médicaments (juin).

Réunion d'information sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine et portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM/DMDIV) (mars).

Publication du bilan à 1 an de la phase pilote du Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments (janvier).

FOCUS

Mise en place de la cellule "Essais cliniques phases précoces"

L'ANSM a mis en place en décembre 2017, au sein de la Direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI), une cellule dédiée en charge de l'instruction des essais cliniques de phases précoces.

Cette cellule répond à deux enjeux :

- ◆ la centralisation de l'évaluation des demandes d'autorisations des essais cliniques de phases précoces et de leurs modifications substantielles, et leurs livrables en optimisant le processus d'instruction et en garantissant la collégialité,
- ◆ l'optimisation de la prise en charge des signaux de vigilance sur les essais cliniques de phases précoces.

Depuis le 18 décembre 2017, cette cellule instruit les essais cliniques de phases précoces portant sur le médicament, qui sont

définis comme les essais de première administration chez l'homme, ainsi que les essais cliniques permettant de renforcer la connaissance initiale chez l'homme des profils de tolérance, sécurité, pharmacocinétique et pharmacodynamique^[1]. Ces essais sont réalisés chez des volontaires sains ou des patients. Ce sont des essais de phase 1 ou des essais de phase 1-2 (dès lors que la phase 1 se déroule sur le territoire français).

Toutes les procédures sont instruites par cette cellule dédiée : procédures nationales ("classique" ou "phase pilote-règlement européen") et européenne ("VHP" Voluntary Harmonisation Procedure).

Les essais portant sur les produits de thérapie génique et cellulaire, tissus, organes et cellules, ainsi que les vaccins et dispositifs médicaux sont exclus du périmètre de la cellule.

[1] Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1).



Données 2017

AUTORISATIONS DES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS	2013	2014	2015	2016	2017
Autorisations délivrées (demandes initiales)	899	821	928	756	727
Autorisations délivrées (demandes de modifications substantielles)	NA	NA	NA	NA	2 682

ESSAIS CLINIQUES POUR DES PRODUITS "HORS PRODUITS DE SANTÉ" (HPS)	2013	2014	2015	2016	2017
Autorisations délivrées (demandes initiales)	724	690	653	681	165
Autorisations délivrées (demandes de modifications substantielles)	NA	NA	NA	NA	636

AUTORISATIONS DES ESSAIS CLINIQUES DM ET DMDIV	2013	2014	2015	2016	2017
Autorisations délivrées (demandes initiales)	301	276	236	227	93
Autorisations délivrées (demandes de modifications substantielles)	NA	NA	NA	NA	215

33 essais autorisés dans le champs des produits biologiques

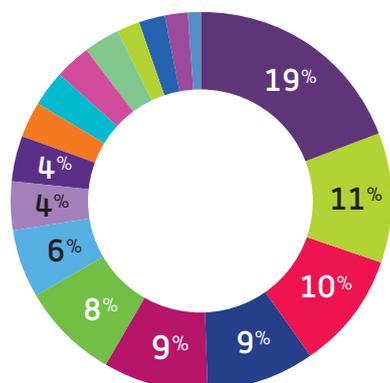


93 autorisations d'essais cliniques de dispositifs médicaux délivrées dont 2 pour les DMDIV





RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE



19%	Cardiologie	3%	Gastro-entérologie
11%	Dermatologie	3%	Imagerie/Diagnostic
10%	Neurologie	3%	ORL
9%	Autres	3%	Orthopédie
9%	Ophthalmologie	2%	Endocrinologie/Diabétologie
8%	Cancérologie	2%	Neurochirurgie
6%	Urologie/Néphrologie	2%	Hépatologie
4%	Anesthésie/Réanimation	1%	Gynécologie
4%	Pneumologie		





Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

L'autorisation temporaire d'utilisation est une procédure exceptionnelle, dérogatoire, qui permet depuis 1994 l'accès pour de nombreux patients à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible.

Les ATU peuvent être nominatives (ATUn), c'est-à-dire délivrées pour un patient nommément désigné, ou concerner un groupe de patients (ATU de cohorte, ATUc).

L'octroi d'ATU par l'ANSM permet le traitement précoce de nombreux patients présentant des maladies graves, en impasse thérapeutique, et qui ne peuvent attendre que ces médicaments soient disponibles dans le cadre d'une AMM.

FAITS
MARQUANTS
2017

Mise à disposition en ATUn de Car T cells :
médicaments innovants d'immunothérapie en hématologie.




Données 2017

23 000 ATUn ont été délivrées en 2017, correspondant en moyenne à plus de **16 600** patients traités.

BILAN DES ATU NOMINATIVES	2013	2014	2015	2016	2017
Octrois d'ATUn	27 550	25 521	24 791	27 095	22 295
Médicaments mis à disposition par an	241	208	219	205	253*
Patients inclus	19 982 dont 12 713 en initiation de traitement	18 831 dont 12 822 en initiation de traitement	17 829 dont 12 175 en initiation de traitement	19 625 dont 14 029 en initiation de traitement	16 621* dont 11 390 en initiation de traitement

Le nombre de patients inclus dans le cadre des ATUc s'est élevé à **8 250**.

BILAN DES ATU DE COHORTE	2013	2014	2015	2016	2017
Octrois d'ATUc	9	33*	22	23*	13
Médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	7	26*	25	25*	13
Patients inclus	6 136	12 111	10 216	11 909	8 250

SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES FAISANT L'OBJET D'UNE ATU DE COHORTE OCTROYÉE EN 2017

En 2017, **13** spécialités pharmaceutiques ont été autorisées dans le cadre des ATUc, dont 3 spécialités dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie et 2 dans des maladies très rares.

SPÉCIALITÉ	Substance active
Avelumab 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Avelumab
Brineura 150 mg, solution pour perfusion	Cerliponase alpha
Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie	Dupilumab
Elmiron 100 mg, gélule	Pentosane polysulfate sodique
Inotuzumab ozogamicin 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Inotuzumab ozogamicin
Natriumthiosulfat 10%, solution pour perfusion Natriumthiosulfat 25%, solution pour perfusion	Natrium thiosulfate
Niraparib tesaro 100 mg, gélule	Niraparib
Nusinersen 2,4 mg/ml, solution injectable	Nusinersen
Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion	Ocrelizumab
Petinimid 250 mg, capsule molle	Petinimid
Prohippur 750 mg/g, granulés	Benzoate de sodium
Ursofalk 250 mg/5 ml, suspension buvable	Acide ursodeoxycholique

* Nombre de spécialités

Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

Depuis 2011, le dispositif des recommandations temporaires d'utilisation permet d'encadrer les prescriptions d'une spécialité pharmaceutique, en dehors de ses indications ou de ses conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

Un médicament peut en effet faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM, sous réserve qu'en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU :

- ◆ l'indication ou les conditions d'utilisation ont fait l'objet d'une RTU établie par l'ANSM et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient,
- ◆ ou, en l'absence de RTU, le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée.

La RTU est accordée pour répondre à un besoin thérapeutique si les données sont suffisantes pour permettre à l'ANSM de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation visées.

Les RTU sont élaborées pour une durée de 3 ans, renouvelables, et s'accompagnent d'un suivi des patients mis en place par les laboratoires.

Depuis la mise en place du dispositif, 17 RTU ont été élaborées par l'ANSM dont notamment :

- ◆ la RTU Baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance,
- ◆ la RTU Avastin dans le traitement de la Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire,
- ◆ la RTU Truvada dans la Prophylaxie pré-exposition au VIH chez les patients à haut risque.



FAITS MARQUANTS 2017

Fin de la RTU Truvada dans la prophylaxie Pré-exposition (PrEP) au VIH (février) et publication des données d'utilisation de Truvada dans le cadre de cette RTU (décembre).

Publication de la RTU Uvestérol Vitamine A.D.E.C (février).



L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS (AMM)

Les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments

Il existe 4 procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments : trois procédures européennes et une procédure nationale.

- ♦ **Au niveau européen, la procédure centralisée** est obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales), ainsi que les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares. Pour les autres pathologies, elle reste optionnelle. Cette procédure peut également être envisagée si le médicament présente un intérêt majeur pour les patients de l'Union européenne.
- ♦ **La procédure décentralisée** s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, l'industriel demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi les États dans lesquels il souhaite autoriser son médicament.

- ♦ **La procédure de reconnaissance mutuelle** est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des États membres de l'Union européenne, appelé "État de référence", par d'autres États membres désignés par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM. Pour ces deux procédures, ce sont les autorités nationales compétentes qui délivrent les AMM dont les annexes (résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage) sont harmonisées.

- ♦ **Au niveau français, la procédure nationale** concerne des médicaments autorisés uniquement en France. C'est particulièrement le cas pour des médicaments génériques.

L'ANSM délivre donc les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que les médicaments autorisés selon les procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle car les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments sur le sol français sont soumises à son autorisation.

FAITS
MARQUANTS
2017

Dans sa volonté d'améliorer les processus de traitement et de maîtriser leur gestion, l'Agence a mis en place plusieurs mesures :

- **respect strict de la réglementation relative aux délais légaux** sur le processus de modification d'AMM (novembre 2017),
- **extension de l'engagement de conformité des traductions** aux nouvelles demandes d'AMM issues de procédures européennes (MRP et DCP) (décembre 2017).




Données 2017

En 2017, le nombre d'AMM délivrées par l'ANSM (procédure nationale et procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle) est en augmentation par rapport à 2016, **955** contre 565.

MÉDICAMENTS AUTORISÉS AU NIVEAU EUROPÉEN

PROCÉDURES CENTRALISÉES	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de dossiers	90	74	93	114	92
Dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur, multi-team)	9	8	10	14	12
PROCÉDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET DÉCENTRALISÉE					
Dossiers gérés par la France	260	307	334	320	650
Dossiers France État de référence	18	18	13	7	7

Source : EMA

MÉDICAMENTS AUTORISÉS AU NIVEAU DE L'ANSM

BILAN DES AMM EN FRANCE	2013	2014	2015	2016	2017
Décisions sur AMM					
- dont octrois ^[1]	600 ^[1]	576 ^[1]	502 ^[1]	565	955
- dont AMM nationales	340 ^[1]	269 ^[1]	168 ^[1]	245	305
- dont AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	36 ^[1]	36 ^[1]	339 ^[1]	25	44
- dont AMM en procédure européenne décentralisée	224 ^[1]	271 ^[1]		295	606
- dont médicaments génériques	503 ^[1]	467 ^[1]	339 ^[1]	406	801
Modifications ^[2] dont génériques	8 169 ^[2]	6 363 ^[2]	8 507 ^[2]	7 239	4 412
	4 591	2 912	3 533	3 289	

[1] Donnée exprimée en nombre de spécialités.

[2] Donnée exprimée en nombre de décisions.

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

Les médicaments orphelins concernent des médicaments développés pour le traitement des maladies rares (prévalence < 5/10 000^e dans l'Union européenne) et graves. Ils sont enregistrés obligatoirement via la procédure centralisée.

En parallèle de cette politique européenne de développement de médicaments pour le traitement des maladies rares, la France a mis en œuvre dès 2005 un 1^{er} plan, suivi d'un 2^e (2011-2014). Un 3^e plan est prévu courant 2018. Ces plans auxquels participe l'ANSM constituent un élément de contexte clé pour la stimulation, le développement et la commercialisation en France des médicaments dans les maladies rares, notamment pour l'accès précoce aux médicaments, la recherche et l'innovation.

Dans le domaine de la pédiatrie, la France et l'ANSM continuent à occuper une place importante dans l'évaluation des dossiers de Plans d'investigation pédiatrique (PIPs) qui détaille le développement clinique ainsi que préclinique, avec la formulation pédiatrique selon les âges des enfants.

Depuis la mise en œuvre du Règlement pédiatrique européen en 2007, la réalisation des PIPs est obligatoire à réaliser, exceptés les reports partiels accordés, avant la demande d'autorisation des médicaments en Europe (nouvelles AMMs et extensions d'AMMs préexistantes, pour toutes les AMMs, centralisées mais également décentralisées, de reconnaissance mutuelle ou nationale).

Les dossiers PIPs et leur suivi, ainsi que d'autres questions pédiatriques, dont des avis scientifiques, sont évalués au sein du comité pédiatrique (PDCO) à l'EMA, qui inclut des représentants de chaque État membre, des associations de médecins et de patients.

L'ANSM participe régulièrement et activement à des groupes de travail en lien avec le PDCO. Elle contribue également à l'élaboration des recommandations générales ou d'avis scientifiques, réglementaires ou thématiques, nécessaires au développement des médicaments en pédiatrie au niveau européen.

Stimuler le développement et la commercialisation en France des médicaments dans les maladies rares



Données
2017

14 médicaments orphelins ont été autorisés, soit

15%

des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée

MÉDICAMENTS ORPHELINS	2013	2014	2015	2016	2017
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	7/90	15/74	15/93	14/114	14/92 ⁽¹⁾

[1] Données issues du registre de l'EMA.



En 2017, dans le domaine de la pédiatrie, la France a été rapporteur ou co-rapporteur pour 61 Plans d'Investigations Pédiatriques et leurs modifications, dont 18 nouveaux dossiers PIPs (+20% / 2017), en plus des vérifications de réalisation de PIPs précédant leur demande d'AMM ou d'extension pédiatrique d'AMMs. Elle occupe ainsi le 7^e rang en Europe en termes d'évaluation de développements pédiatriques PIPs (cf. tableau page 95).

La France a contribué plus largement au sein du PDCO aux évolutions du Règlement pédiatrique, suite au bilan à 10 ans du Règlement pédiatrique européen, ainsi qu'à l'élaboration de recommandations ou d'avis pour les développements dans des axes thérapeutiques cliniques (dont l'épilepsie et l'hémophilie), pharmacologiques et concernant la pharmacovigilance.

Elle a également participé à plusieurs groupes du PDCO : évaluation des études juvéniles pré-cliniques ("Non-clinical working group"), formulation ("Formulation Working Group") ainsi que modélisation et simulation ("modelling and simulation working group") des PIPs.

Une contribution au Formulaire européen a été apportée également.



FAITS MARQUANTS 2017

◆ **Bilan à 10 ans du Règlement pédiatrique européen par la Commission européenne**, auquel la France contribue activement (3^e en nombre de dossiers PIPs sur le bilan à 10 ans). Il a été décidé de ne pas modifier le règlement, mais d'améliorer/faciliter le développement, notamment lorsque la maladie est différente de celle de l'adulte.

Les médicaments génériques

Le médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (nommé "médicament d'origine" ou "princeps") dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et a dû démontrer sa bioéquivalence avec le médicament d'origine, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme.

Il peut présenter des différences avec le médicament de référence, sans modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme, afin de garantir la même efficacité thérapeutique. Les différences portent en général sur la forme, l'aspect ou la composition en excipients.

Les excipients, présents dans tous les médicaments d'origine ou génériques, ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût. Ils n'ont pas d'activité pharmacologique.



Pour en savoir plus, un dossier est disponible sur le site de l'ANSM :

"Qu'est-ce qu'un médicament générique ?"

MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

L'ANSM évalue les médicaments génériques en veillant à ce que chaque patient traité reçoive des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité soient démontrés et validés.

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament "d'origine" : mêmes procédures d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM nationales ou européennes), mêmes exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques...

Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments génériques en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information, sont identiques à celles des exploitants des médicaments de référence.

Les médicaments génériques et de référence ont les mêmes règles pour la prescription, la délivrance et les conditions de surveillance.



Toutes les informations sur les médicaments commercialisés sont disponibles sur la base de données publique des médicaments.



La liste des médicaments génériques est aussi disponible dans un "répertoire" des groupes génériques de l'ANSM, actualisé automatiquement par l'autorisation de mise sur le marché.

Chaque groupe comprend la spécialité de référence (R) et ses génériques (G). Le droit de substitution peut s'exercer au sein d'un même groupe entre spécialité de référence et spécialité générique ainsi qu'entre toutes les spécialités génériques du groupe.

MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET INSPECTION

L'inspection s'assure sur le terrain de la fiabilité des données des études de bioéquivalence fournies par les laboratoires dans les dossiers de demande d'AMM pour les médicaments génériques.



MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET CONTRÔLE EN LABORATOIRE

Le contrôle en laboratoire a pour objet de vérifier la pureté du principe actif, la qualité du produit fini ainsi que la conformité aux spécifications jusqu'à la péremption. Dès 1999, l'Agence a organisé un contrôle annuel des médicaments génériques dans ses laboratoires. En 2007, ces contrôles sont passés d'une approche quasi systématique à une approche fondée sur une analyse de risque, en lien avec le programme de contrôle européen coordonné des génériques ayant une AMM européenne (procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée). Plus récemment, une approche basée sur l'optimisation des contrôles (par la sélection plus ciblée des spécialités et une approche analytique en 2 étapes dont une de criblage) a été amorcée. L'ensemble des résultats collectés lors des contrôles a fait partie intégrante de la communication dans le cadre de la campagne d'information sur les génériques lancée en 2016.

Ce programme, fondé sur le partage des ressources entre laboratoires officiels de contrôle et piloté par la Direction européenne de qualité du médicament et soins de santé, et les autres instances européennes (Agence européenne du médicament et réseau des chefs d'Agence), repose sur l'échange d'échantillons et la reconnaissance des résultats des laboratoires nationaux. Des contrôles sur les matières premières (principes actifs) sont aussi réalisés.

En 2017, le taux moyen des non-conformités est de 9 % pour les génériques, alors qu'il est de 10 % pour l'ensemble des médicaments contrôlés en 2017. Toutes les non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés.

L'ANSM est également impliquée dans le programme européen préparé par l'EMA en collaboration avec l'EDQM portant sur le contrôle des génériques bénéficiant d'une AMM centralisée. Depuis 2013, 2 molécules sont contrôlées chaque année selon un protocole commun auquel l'ANSM participe régulièrement en tant que conseiller scientifique et par le contrôle des produits.





Données 2017

BILAN DES AUTORISATIONS DE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES	2013	2014	2015	2016	2017
AMM délivrées pour des médicaments génériques	503	468	339	406	803
Nombre de groupes génériques inscrits au répertoire	1 005	1 044	1 077	1 130	1 232

INSPECTION DE BIOÉQUIVALENCE	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre d'inspections	11	10	9	6	5
- dont à l'étranger	11	10	9	6	5
Nombre de sites inspectés	9	6	7	3	3
Nombre d'essais inspectés	10	22	8	5	6
Écarts critiques	1 essai	15 essais	2 essais	2 essais	0 essai

CARTOGRAPHIE DES RÉGIONS D'INSPECTION <i>(en nombre d'inspections)</i>	2013	2014	2015	2016	2017
Union européenne	1	2	2	0	0
Inde	10	8	3	2	2
Autres pays tiers à l'UE	0	0	4	2	3

CONTRÔLES PROGRAMMÉS	Bilan 2017	
	Lots contrôlés	% Non conformités détectées
Spécialités non génériques	123 (dont 28 princeps)	10% (11% pour les princeps)
Spécialités génériques	233	9%
Matières premières génériques	75	1%





FAITS MARQUANTS 2017

GROUPES GÉNÉRIQUES CONTRÔLÉS EN 2017

Répaglinide

Amoxicilline associée à l'acide clavulanique

Célécoxib

Ibuprofène

Mémantine

Oméprazole

Prégabaline

Rivastigmine

Sévélamer

Sildénafil

Diosmectite

Dans le cadre du plan de promotion des médicaments génériques, l'ANSM poursuit la stratégie médico-économique du ministère chargé de la Santé. Ainsi, l'année 2017 a été marquée par des autorisations de médicaments faisant suite à des chutes de brevets de médicaments portant des enjeux médico-économiques importants (rosuvastatine, emtricitabine / tenofovir, caspofungine...).

101 groupes génériques ont été créés pour 42 principes actifs.

Le groupe générique Prégabaline a fait l'objet d'une large enquête qualité. Une soixantaine de spécialités nationales ont été contrôlées ainsi que des spécialités pour d'autres pays européens dans le cadre des échanges coordonnés. Cette étude a également permis d'initier une nouvelle approche analytique de criblage.

En raison de leurs forts volumes de vente, les spécialités à base d'ibuprofène ont été contrôlées. Ainsi, 40 spécialités (comprimés, capsules molles, granulés à diluer ou suspensions buvables) ont été retenues et un certain nombre de non conformités et remarques mineures ont été émises, principalement en raison de la nécessité d'actualisation de certains dossiers d'AMM.

L'ANSM participe à l'étude collaborative européenne portant sur la qualité des spécialités (en particulier les génériques) à base de Répaglinide.



Les médicaments biosimilaires

Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. La production des médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence ayant déjà reçu une autorisation de mise sur le marché. Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Cette copie est désignée comme biosimilaire. Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, leur emploi ne peut être le même que celui de génériques des médicaments chimiques.

Le développement de médicaments issus de la biotechnologie (biomédicaments) est consécutif à l'explosion récente des connaissances en biologie. Ce sont des médicaments particulièrement sophistiqués dans leur structure, leur production et leurs modes d'action. Ces spécialités sont développées pour la plupart dans la prévention ou le traitement de maladies et leurs indications sont souvent restreintes et ciblées. Elles représentent cependant une part déjà importante et à forte croissance du marché pharmaceutique. Leur coût est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique.

MISE SUR LE MARCHÉ ET SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

L'AMM est délivrée sur la base de données relevant de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité et de la sécurité cliniques : le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité à distinguer des différences les plus minimes avec le médicament de référence.

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire.

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions. Un médicament

biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies. Une fois son AMM obtenue, un médicament biosimilaire peut évoluer indépendamment de son médicament de référence. Ainsi la démonstration d'un rapport bénéfice / risque positif dans une indication ou voie d'administration autre que celle(s) approuvée(s) pour le médicament de référence peut conduire à une modification de ses mentions légales (résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice).

INTERCHANGEABILITÉ DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

Néanmoins, au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une interchangeabilité peut être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions :

- ◆ un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord,
- ◆ il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement,
- ◆ une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Comme pour tout médicament, il est nécessaire d'assurer une traçabilité continue des produits et des lots des médicaments afin de garantir leur suivi. Cette notion est particulièrement importante pour les produits biologiques en raison de leur plus grande variabilité. Il est ainsi essentiel que différents produits ayant la même dénomination commune internationale ou contenant le même principe actif puissent facilement être identifiés afin de détecter et d'évaluer tout problème de sécurité ou d'immunogénicité potentiellement spécifique au produit.

Une quarantaine de spécialités biosimilaires sont autorisées et/ou commercialisées en Europe. Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité a été considéré pour chacune d'elles comparable à celui des spécialités de référence et il a été conclu que, comme pour les médicaments de référence, le rapport bénéfice / risque de ces spécialités biosimilaires était favorable.



Données 2017

PRODUITS BIOSIMILAIRES AUTORISÉS EN EUROPE (AVRIL 2018)

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date autorisation
Genotropin	Omnitrope	somatropine	Sandoz GmbH	12/04/2006
Eprex	Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
	Epoetin Alfa Hexal		Hexal AG	28/08/2007
	Abseamed	Medice Arzneimittel Pütter GmbH	28/08/2007	
	Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
	Silapo		Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Neupogen	Biograstim	filgrastim	AbZ-Pharma GmbH	15/09/2008
	Tevagrastim		Teva GmbH	15/09/2008
	Ratiograstim		Ratiopharm GmbH	15/09/2008
	Filgrastim Hexal		Hexal AG	06/02/2009
	Zarzio		Sandoz GmbH	06/02/2009
	Nivestim		Hospira UK Limited	08/06/2010
	Grastofil		Apotex Europe BV	18/10/2013
	Accofil		Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Remicade	Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
	Inflectra		Hospira UK Limited	10/09/2013
	Flixabi		Samsung Bioepis UK Limited	26/05/2016
Gonal-f	Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
	Bemfola		Finox Biotech AG	27/03/2014
Lantus	Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly Regional Operations	09/09/2014
Enbrel	Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
	Erelzi		Sandoz GmbH	23/06/2017
Humira	Amgevita	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
	Cyltezo		Boehringer Ingelheim International GmbH	10/11/2017
	Imraldi		Samsung Bioepis UK Limited	24/08/2017
	Solymbic		Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Clexane	Inhixa	énoxaparine	Techdow Europe AB	15/09/2016
	Thorinane		Pharmathen S.A.	15/09/2016
Forsteo	Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
	Movymia		STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Lantus	Lusduna	insuline glargine	Merck Sharp & Dohme Limited	04/01/2017
Humalog	Insulin lispro Sanofi	insuline lispro	Sanofi-Aventis groupe	19/07/2017
MabThera	Truxima	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
	Rixathon		Sandoz GmbH	15/06/2017
	Riximyo		Sandoz GmbH	15/06/2017
	Blitzima		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
	Ritemvia		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
	Rituzena		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Avastin	Mvasi	bevacizumab	Amgen Europe B.V.	15/01/2018



FAITS MARQUANTS 2017

◆ Publication de la liste des médicaments biosimilaires autorisés en Europe (août 2017)

Cette liste permet le cas échéant d'identifier clairement quel dosage ou forme pharmaceutique du médicament biologique de référence à un médicament biologique similaire correspondant, ou inversement.

Les médicaments figurant dans cette liste sont classés par groupe biologique similaire. Ces groupes sont eux-mêmes ordonnancés par substance active. Pour chaque médicament, la liste de référence indique son nom et renvoie à l'ensemble des informations concernant ses présentations, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, ses indications thérapeutiques, ainsi que sa posologie, à un lien internet vers les données contenues dans la base de données publique du médicament et en particulier ses mentions légales (résumé des caractéristiques du produit et notice).





Les médicaments à base de plantes

L'ANSM a publié en 2017 un nouveau répertoire de groupes génériques de médicaments à base de plantes. Ces groupes, au nombre de 9, sont intégrés dans le répertoire des groupes génériques dont ils constituent l'annexe II, publié sur le site de l'ANSM.

Les médicaments à base de plantes d'un même groupe ont la même composition qualitative et quantitative en substance active végétale, la même forme pharmaceutique et une activité thérapeutique équivalente. Ces groupes n'ont pas de spécialité de référence. Chacun est identifié par sa substance active,

décrite conformément à la monographie de plantes correspondante publiée par l'Agence européenne des médicaments pour un usage médical bien établi.

Les 9 groupes concernent 6 substances actives végétales : le Ginkgo, l'Ispaghul, le Lierre grimpant, le Millepertuis, le Séné et la Vigne rouge.



Un dossier internet, "Les médicaments à base de plantes", a été créé en 2017. Il est disponible sur le site de l'ANSM.

Les préparations de médicaments

L'ANSM est en charge d'activités liées aux préparations hospitalières et aux préparations magistrales. Dans ce cadre, elle gère une base de télé-déclaration des préparations hospitalières réalisées par les pharmacies à usage intérieur et les établissements pharmaceutiques. Cette base permet notamment de connaître l'état de l'activité sur le territoire national ou d'étudier des alternatives dans des cas de ruptures de stock.

L'ANSM assure une veille et un soutien aux questions réglementaires et techniques des différents acteurs (ARS, PUI, établissements pharmaceutiques, associations de patients, ...)

L'année 2017 voit se poursuivre les travaux de révision des bonnes pratiques de préparation des médicaments pour les officines et les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, avec 6 réunions du CSST créées en 2016.

Enfin, l'ANSM participe activement aux travaux du ministère chargé de la Santé sur le sujet de la nutrition parentérale avec notamment :

- ♦ participation à l'élaboration de formules "standard" pour la nutrition parentérale utilisées pour les nouveau-nés,
- ♦ appui à l'élaboration d'un protocole de stab destiné à être mis en œuvre en 2018 pour étudier la stabilité physique des formules "standard",
- ♦ relecture du projet de recommandation de bonne pratique sur le sujet de la nutrition parentérale destinée aux nouveau-nés de la HAS.



Un dossier internet, régulièrement actualisé, est disponible sur le site de l'ANSM.



Comptes-rendus et ordres du jour sont consultables sur le site de l'ANSM.

LA LIBÉRATION DES LOTS DE VACCINS ET DE MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG

Les vaccins et les médicaments dérivés du sang (MDS) sont des médicaments biologiques sensibles car leur fabrication fait appel à des matières premières d'origine humaine ou animale ainsi qu'à un processus complexe et soumis à variabilité. S'ils répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière de sécurité d'emploi et de surveillance, leurs conditions de mise sur le marché sont renforcées via un processus de libération par une autorité nationale.

Ce système, régi par la directive européenne 2001/83/EC, requiert un contrôle de 100 % des lots de vaccins et de MDS avant leur mise sur le marché. Les lots ainsi libérés par une autorité nationale indépendante peuvent librement circuler dans l'espace européen.

Cette libération, effectuée par l'ANSM en qualité de laboratoire national officiel de contrôle, se traduit par des contrôles en laboratoires indépendants en termes d'identité, d'efficacité et de sécurité des lots de vaccins et des MDS. Une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant est également réalisée. Pour chaque lot, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (EDQM - Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests.

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. Cette place prépondérante s'explique par sa rapidité d'action et sa compétence reconnue, tant au niveau européen qu'international. Selon les années, elle libère 35 à 40 % de la totalité des doses de vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins utilisés en France.

Pour les médicaments dérivés du sang, l'ANSM assure un contrôle important du marché national en réalisant en particulier la libération de la totalité de la production du principal fabricant national (LFB).



Données 2017

LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS ET DE MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG

INDICATEURS	CUMUL 2016	CUMUL 2017
Lots certifiés	3 483	3 104
- dont vaccins	1 725	1 518
- dont médicaments dérivés du sang et pools de plasma	1 758	1 586

FAITS MARQUANTS 2017



Contrôle et libération des premiers lots de la spécialité Octaplas (Plasma SD) d'Octapharma pour le marché français.



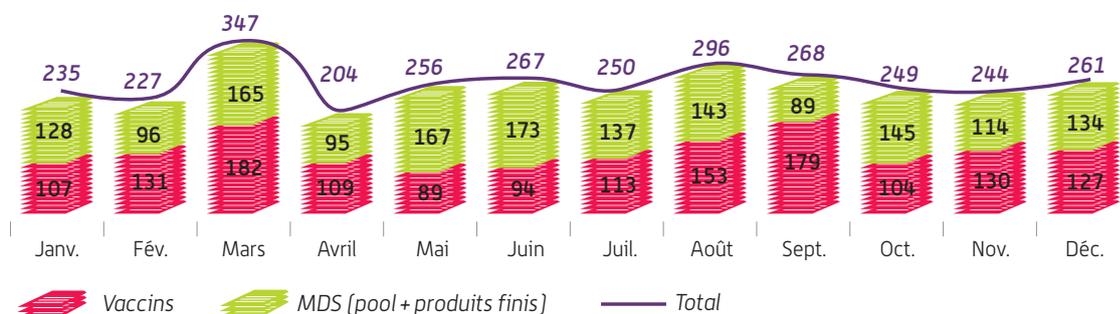
Libération des premiers lots du vaccin Trumenba (Vaccin Meningoco B recombinant).



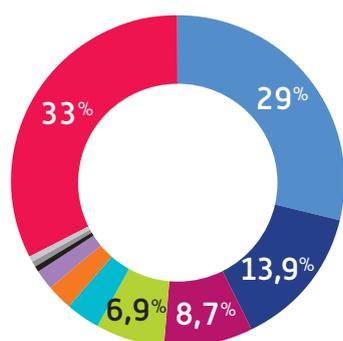
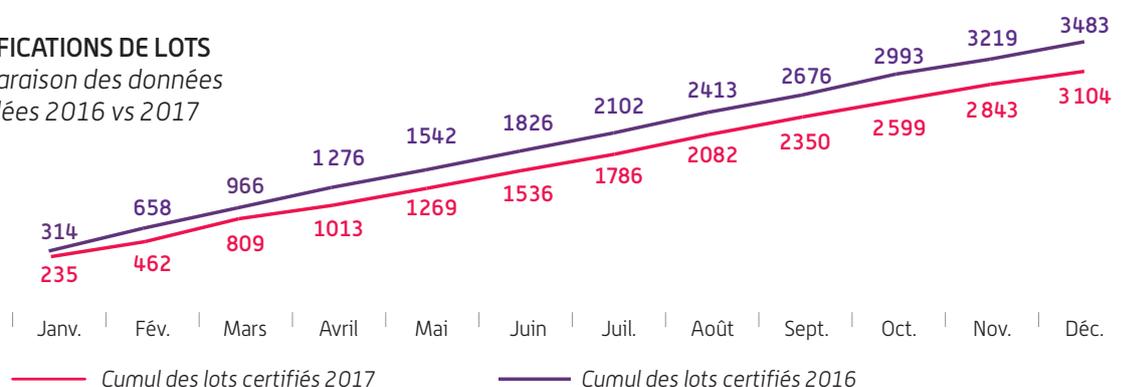
Mise en place de contrôles en vue de la libération du vaccin Tetravac.



CERTIFICATS DE LIBÉRATION DE LOTS



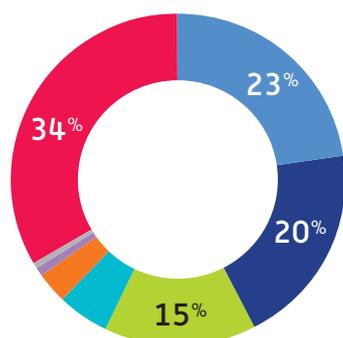
CERTIFICATIONS DE LOTS comparaison des données cumulées 2016 vs 2017



IMPLICATION DES ÉTATS MEMBRES DANS LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS EN EUROPE

La France occupe le premier rang.

33% France	6,9% Royaume-Uni	0,5% Bulgarie
29% Belgique	3,4% Autriche	0,5% Suisse
13,9% Allemagne	2,4% Italie	0,5% Pologne
8,7% Pays-Bas	2% Norvège	



RÉPARTITION DES DOSES DE VACCINS CIRCULANT EN FRANCE LIBÉRÉES PAR LES OMCLS

La France est le premier pays libérateur de doses de vaccins circulant en France.

34% France	15% Allemagne	0,26% Pologne
23% Pays-Bas	5% Autriche	0,23% Norvège
20% Belgique	3% Grande-Bretagne	



FOCUS

L'obligation vaccinale

Suite à la proposition de la ministre des Solidarités et de la Santé, la loi du 30 décembre 2017 a étendu l'obligation vaccinale à huit valences vaccinales supplémentaires en complément des trois valences qui étaient jusqu'alors obligatoires. Cette décision répond notamment à la nécessité d'enrayer certaines maladies infectieuses, comme la rougeole ou les infections invasives à méningocoque C pour lesquelles les couvertures vaccinales sont insuffisantes.

En pratique, sont obligatoires, pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018 les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, l'*haemophilus influenzae* B, la coqueluche, l'hépatite B, le pneumocoque, la rougeole, les oreillons, la rubéole et le méningocoque C. Elles consistent en 10 injections de vaccins combinés ou non, étalées sur les 18 premiers mois de vie.

Afin d'accompagner la mise en œuvre de cette réforme vaccinale et contribuer à l'objectif fixé par la ministre, à savoir assurer une couverture vaccinale élevée contre l'ensemble des maladies ciblées par la vaccination obligatoire vaccinale tout en restaurant la confiance des professionnels de santé et des usagers envers les vaccins, l'ANSM a élaboré, dès le mois d'octobre 2017, un plan d'actions se déclinant en quatre axes principaux : la disponibilité des vaccins, la communication, les adjuvants vaccinaux et la sécurité vaccinale. Ce plan d'actions est coordonné dans le cadre d'une Task Force.

DISPONIBILITÉ DES VACCINS

Huit vaccins sont actuellement commercialisés en France pour couvrir l'ensemble des 11 valences obligatoires (InfanrixHexa, Hexyon, MMRVaxPro, Priorix, Prevenar 13, Menjugate, Neisvac et Vaxelis).

Afin d'assurer la couverture de la population ciblée par l'extension vaccinale, un outil de suivi des stocks mensuels et à 3 mois de ces vaccins, piloté par l'ANSM, a été élaboré à partir des données des laboratoires (GSK, MSD vaccins, Pfizer, Sanofi Pasteur Europe). Ce dispositif est opérationnel depuis le 1^{er} décembre 2017 et des informations sur l'état des stocks des vaccins obligatoires sont restituées via le site de l'ANSM à partir du mois d'avril 2018.

Les laboratoires se sont également engagés à informer l'ANSM sans délai des incidents de production et de distribution remettant en cause le suivi annoncé mensuellement et à mettre en place un dispositif d'alerte au niveau de la chaîne d'approvisionnement de façon à anticiper toute difficulté potentielle.

Par ailleurs, des liens renvoyant vers la rubrique du site de l'ANSM consacrée à la disponibilité des vaccins depuis le site Vaccination Info Service, permettront aux internautes de disposer d'une information à jour.

De manière plus générale, au-delà des vaccins obligatoires, la DGS, le Haut conseil de la santé publique et la HAS ont été régulièrement tenus informés des différentes tensions en approvisionnement de vaccins. C'est ainsi que différentes situations de pénurie (vaccin hépatite B adulte, vaccin pneumocoque non conjugué) ou arrêts de commercialisation (vaccin rougeole monovalent) ont conduit les autorités de santé à élaborer ou adapter des recommandations vaccinales.

LES ADJUVANTS VACCINAUX

Parmi les 11 valences qui sont obligatoires en France, à l'exception du vaccin ROR (qui est un vaccin vivant), tous contiennent des sels d'aluminium indispensables à leur efficacité. Les



données disponibles avec un recul de plus de 90 ans d'utilisation de ces adjuvants à l'échelle mondiale ne remettent pas en cause leur innocuité.

Une équipe de chercheurs a suggéré un lien entre la lésion au site d'injection dénommée myofasciite à macrophages (MFM), qui contient des traces d'aluminium et l'existence de symptômes non spécifiques et chroniques.

Dans le cadre de son programme de soutien à la recherche, l'ANSM a soutenu financièrement les travaux de recherche fondamentale de cette équipe en 2013. Ces recherches sur la translocation cérébrale de l'aluminium chez la souris ont fait l'objet de publications entre en 2015 et 2017 et ont été présentées et discutées au Conseil scientifique de l'ANSM le 8 mars 2017. Les résultats de ces travaux non extrapolables à l'homme, et des recherches préliminaires sur la susceptibilité possible de certains individus, n'ont pas remis en cause la balance bénéfique / risque des vaccins qui reste très favorable.

Une synthèse de l'état des lieux des connaissances actualisées sur les adjuvants, notamment les adjuvants non aluminiques et les recherches en cours, sera réalisée en 2018 par l'ANSM en lien avec l'Académie de pharmacie. Un document destiné au grand public viendra compléter les différents supports de communication existants pour les usagers et les professionnels de santé en lien avec Santé publique France.

SUIVI DES DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES POST-VACCINAUX CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS AVANT L'ÂGE DE DEUX ANS

Un suivi des signalements d'effets indésirables des vaccins obligatoires a été renforcé via des outils de pharmacovigilance spécifiques, reposant sur des seuils d'alerte et sur la détection statistique de signaux. L'ANSM a travaillé avec l'ASIP santé afin de mettre en place des adaptations sur le portail de signalement incluant une aide en ligne à la déclaration des effets indésirables post-vaccinaux et des évolutions du formulaire de pharmacovigilance pour une meilleure prise en charge du signalement.

Le suivi temporel des données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) se fera quantitativement et selon la typologie des signalements d'effets indésirables, par vaccins et catégories de vaccins.

Une réflexion est menée quant à la rétro-information d'indicateurs issus de ces données aux usagers et professionnels de santé, sur la base d'une fréquence annuelle (analyse des notifications et de leurs caractéristiques sous forme d'un rapport) et infra-annuelle via le site de l'ANSM.

Pour compléter ce suivi de la BNPV, certains effets indésirables pré-identifiés par des experts, seront suivis chez les enfants ciblés par les vaccinations obligatoires par des indicateurs annuels issus du système national des données de santé (SNIIRAM et PMSI).

Des centres régionaux de pharmacovigilance de référence assureront, via des enquêtes de pharmacovigilance, la surveillance spécifique des effets indésirables des différents vaccins de l'obligation vaccinale (suivi global des vaccins concernés par l'obligation vaccinale et suivi spécifique des effets indésirables d'intérêt).

INFORMATION ET COMMUNICATION



Afin d'améliorer l'accès, la visibilité et le contenu des informations relatives aux vaccins pour le grand public et les professionnels de santé, un nouveau dossier vaccin, évolutif, est en ligne depuis le 5 janvier 2018 sur le site internet de l'ANSM.

Son contenu est complémentaire de celui du site Vaccination Info Service et de celui du ministère des Solidarités et de la Santé, des liens fonctionnels ont d'ailleurs été intégrés.

Le site internet présente des informations relatives aux missions de l'ANSM dans le champ du vaccin en termes de contrôle, d'adjuvants, de pharmacovigilance et de gestion des approvisionnements. Des fiches didactiques ont été élaborées sur les vaccins concernés par l'obligation vaccinale dans un premier temps et seront étendues à l'ensemble des vaccins progressivement.

Les données de signalements de MFM ont été analysées par le Centre de pharmacovigilance en charge de ce suivi et mises en ligne pour la première fois sur le site ANSM.

L'ANSM a par ailleurs contribué à l'élaboration du volet professionnel de santé du site Vaccination Info Service en lien avec Santé publique France pour tous les aspects spécifiques des vaccins (fabrication, composition, contrôle, indications, efficacité, sécurité).

L'AUTORISATION DES PRODUITS SANGUINS ET DES AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES

Les produits issus du corps humain couvrent une multiplicité de produits de santé : les produits sanguins labiles utilisés en transfusion sanguine, les organes, tissus et cellules utilisés pour la greffe, le lait maternel à usage thérapeutique. On y associe également les produits thérapeutiques annexes (PTA) qui entrent en contact avec les produits biologiques pour leur conservation, leur préparation, leur transformation, leur conditionnement ou leur transport avant toute utilisation thérapeutique chez l'Homme.

Tous ces produits (à l'exception du lait maternel et des organes greffés en routine) font l'objet d'une autorisation par l'ANSM ou d'une inscription sur une liste fixée par décision du Directeur général (produits sanguins labiles). Leur évaluation repose sur les mêmes critères fondamentaux du bénéfice et du risque que ceux appliqués au médicament : intérêt thérapeutique, efficacité, sécurité d'emploi, qualité.

En raison de l'origine de ces produits, le risque de contamination virale, bactériologique ou par d'autres agents biologiques infectieux est particulièrement suivi. L'ANSM évalue donc la sécurité virale au regard de la transmission des virus conventionnels et des agents transmissibles non conventionnels (prions).

Cette évaluation conjugue trois aspects :

- ◆ la qualité du matériel de départ et des autres matières premières entrant dans la composition des produits,
- ◆ les contrôles virologiques menés en cours de production,
- ◆ l'efficacité des procédés d'élimination et d'inactivation des virus lorsqu'ils sont possibles.

Les produits sanguins labiles (PSL) sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment des globules rouges, des plaquettes et du plasma. Parmi ces produits, on distingue les produits autologues, destinés au donneur lui-même, des produits homologues, destinés à une autre personne que le donneur. L'ANSM intervient dans l'évaluation des produits sanguins labiles et dans le suivi des effets indésirables pouvant survenir à la fois chez les donneurs de sang et chez les receveurs de PSL, des informations post-don et des incidents de la chaîne transfusionnelle^[1].

Les tissus sont des groupes fonctionnels de cellules et désignent les éléments prélevés sur le corps humain (cornées, os, éléments de l'appareil locomoteur, valves, etc.). Les tissus et les préparations de thérapie cellulaire sont autorisés par l'ANSM après évaluation de leurs indications et leurs procédés de préparation et de conservation. L'ANSM autorise également l'importation et l'exportation de cellules souches et de lymphocytes en vue d'une greffe.



Données 2017

AVIS RENDUS POUR DES PRODUITS SANGUINS LABILES		2013	2014	2015	2016	2017
Nouvelles demandes	Avis favorables	3	6	4	4	4
Modifications	Avis favorables	15	7	4	3	13
	Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL	1	3	2	1	0

[1] Voir "La surveillance des produits sanguins" p.54



CONSOLIDER LES LIENS DE L'ANSM

*avec les parties prenantes
et améliorer leur implication*





◆ La transparence des processus de décision et les principes de recours à l'expertise	p 124
◆ Les travaux des instances consultatives	p 126
• Les travaux des trois Commissions consultatives.....	p 126
• Les Comités techniques d'interface avec les réseaux des vigilances.....	p 128
• 7 Comités scientifiques spécialisés temporaires.....	p 128
• 24 Groupes de travail pour répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation interne.....	p 129
◆ Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques	p 130
• Mesures de prévention des situations de conflits d'intérêt et contrôle du respect des obligations de déclaration d'intérêt.....	p 130
• Le programme de contrôle interne de l'application des règles déontologiques.....	p 132
• Le comité de déontologie.....	p 133
◆ Dialogue et partage de l'information avec les parties prenantes	p 134
• Information et pédagogie sur la sécurité des produits de santé.....	p 134
• Une information relayée auprès des professionnels de santé, des patients et du public.....	p 135
• Les relations avec la presse.....	p 136
• L'information des parlementaires.....	p 136
• L'information des patients et leur implication dans les travaux de l'Agence.....	p 137
• Des échanges dans le cadre des Comités d'interface.....	p 140
◆ L'ancrage national auprès des acteurs de la santé et de la recherche	p 142
• La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence.....	p 142
• Les relations avec les autres opérateurs du système de santé.....	p 146
• Les activités juridiques et réglementaires.....	p 148
◆ Les travaux européens	p 150
• Premier bilan de la stratégie européenne.....	p 150
• La représentation de l'ANSM dans les instances européennes.....	p 151
• La participation aux travaux des Comités européens.....	p 152
◆ Les actions de coopération internationale	p 154
• Les activités de coopération multilatérale.....	p 154
• Les activités de coopération bilatérale.....	p 155

LA TRANSPARENCE DES PROCESSUS DE DÉCISION ET LES PRINCIPES DE RECOURS À L'EXPERTISE

Le recours aux Commissions, Comités techniques, Groupes de travail et autres instances consultatives intervient dès lors qu'une question nécessitant l'avis d'experts externes est nécessaire. Les instances rendent des avis consultatifs qui constituent un élément supplémentaire pour éclairer le Directeur général de l'ANSM dans le processus de décision.

L'ANSM s'appuie sur l'expertise de 3 Commissions consultatives :

- ◆ Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (14 membres),
- ◆ Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (18 membres),
- ◆ Commission des stupéfiants et psychotropes (14 membres).

Sont soumis aux Commissions, par exemple, les dossiers sur lesquels un avis pluridisciplinaire, complémentaire de l'expertise interne est nécessaire. Il s'agit généralement des dossiers qui présentent des enjeux importants en termes de santé publique, de sécurité sanitaire ou d'information auprès des patients et des professionnels de santé.

Pour leur part, les Groupes de travail ont pour mission de répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation préalable des dossiers réalisée en interne.

Les Comités techniques assurent l'interface avec les réseaux de terrains des vigilances : les centres régionaux de pharmacovigilance, les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, les correspondants d'hémovigilance et ceux de matériovigilance/réactovigilance. Ces instances d'expertises rendent des avis sur des travaux réalisés par les réseaux et également sur des dossiers réalisés par l'Agence.

Afin de limiter et de gérer les risques liés aux liens d'intérêts, dès la constitution de ces instances consultatives, l'ANSM a renforcé, en 2013, ses niveaux d'exigence, de neutralité et d'indépendance de leurs membres. L'Agence a ainsi introduit des critères d'incompatibilité qui sont pris en considération lors de la sélection des experts, et s'appliquent pendant toute la durée de leur mandat. De plus, les éventuels liens d'intérêts subsistants sont croisés avec l'ordre du jour de chaque réunion. Les déclarations publiques d'intérêts de tous les experts externes, participant aux différentes instances, de même que celles de plus de 600 salariés de l'Agence, sont consultables sur le site unique DPI Santé.

Les instances rendent des avis consultatifs pour éclairer le Directeur général de l'ANSM dans le processus de décision.

Les travaux des Commissions sont intégralement enregistrés et filmés, l'ensemble des ordres du jour et des comptes rendus ainsi que des extraits vidéo sont également mis en ligne sur le site internet de l'Agence.

En 2017, 16 séances de Commissions consultatives ont été organisées.

Par ailleurs, les ordres du jour et les comptes rendus des Comités techniques, Groupes de travail et Comités

d'interface sont mis en ligne régulièrement.

Enfin, l'ANSM fait ponctuellement appel à des experts externes lorsqu'une question nécessite de recourir à des compétences complémentaires. Dans ce cas, les experts consultés sont nommés par le Directeur général et les décisions de nominations sont publiées sur le site internet de l'Agence.



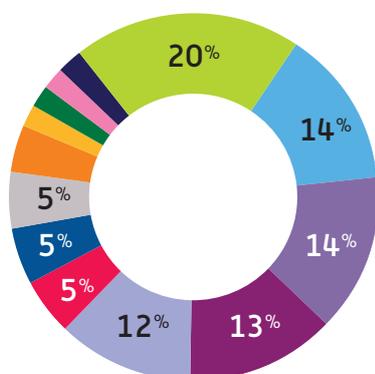
RÉPONSE AUX DEMANDES DU PUBLIC

Dans le cadre de l'application des dispositions du code des relations entre l'administration et le public, l'Agence a répondu à

143 demandes de transmission de documents administratifs. Le nombre de demandes est en augmentation comparé à 2016 où elles étaient de 106. Le délai de traitement d'une demande est de 32 jours.

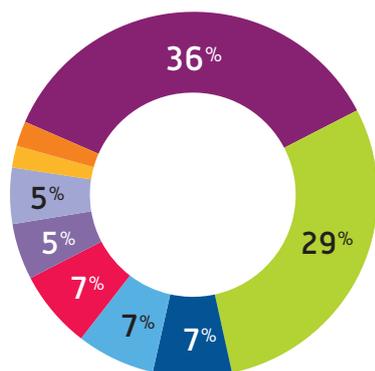


TYPES DE DEMANDEURS



20%	Avocat
14%	Journaliste
14%	Association
13%	Laboratoire
12%	Consultant
5%	Particulier
5%	Autorité
5%	Étudiant
4%	ES
2%	Expert médical
2%	Distributeur de DM
2%	Médecin
2%	CH

TYPES DE DEMANDES



36%	PV
29%	AMM
7%	Matéiovigilance
7%	Données de vente
7%	EC
5%	Rapport d'inspection
5%	DM
2%	Inspection
2%	PV-EC

LES TRAVAUX DES INSTANCES CONSULTATIVES

Les travaux des trois Commissions consultatives

Les trois Commissions ont été créées le 7 mars 2016 pour une durée de 6 ans et leurs membres ont été nommés en 2016, à la suite d'un appel à candidatures, pour une durée de trois ans renouvelable une fois.

Commission	Président	Vice-président	Date d'installation	Nombre de réunions en 2017
Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice / risque des produits de santé	Marc Bardou	Albert Trinh-Duc	10 mars 2016	7
Commission de suivi du rapport bénéfice / risque des produits de santé	Pierre Ambrosi	Joël Ancellin	5 avril 2016	3
Commission des stupéfiants et psychotropes	Nicolas Authier	Michel Mallaret	14 avril 2016	5

Les Commissions consultatives ont été amenées à donner un avis sur des dossiers tels que :

- ◆ des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (21 dossiers en 2017),
- ◆ des recommandations temporaires d'utilisation (3 dossiers en 2017 : Uvestérol, Eplérenone, Misoprostol),
- ◆ des demandes d'AMM ou d'extension d'AMM (4 dossiers en 2017) : Nalscuc (naloxone), Méthadone, Etiléfrine, Botox,
- ◆ des dossiers de révision/réévaluation du rapport bénéfice / risque (10 dossiers en 2017),
- ◆ des dossiers relatifs à la vigilance et la surveillance des produits de santé : modification des conditions de prescription et délivrance, mise en place de mesures d'impact, recommandations d'utilisation et de réduction du risque, surveillance de certains dispositifs médicaux tels que prothèses de hanche à col médullaire et protocole Prions,

- ◆ des mesures visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou encore à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses.

Par ailleurs, la Commission initiale a été systématiquement informée des dossiers examinés lors des séances du comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP).

En Commission de suivi, sont également présentés des sujets d'actualité ainsi que des dossiers examinés lors des séances du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).



FAITS MARQUANTS 2017

11 mai 2017 :

Journée de la Commission des stupéfiants et des psychotropes sur les antalgiques opioïdes

En France, l'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue une priorité de santé publique, avec notamment une succession de plans d'action de lutte contre la douleur mis en place depuis 1998. L'utilisation des opioïdes dans la douleur a contribué à l'amélioration de cette prise en charge.

Cependant leur fort potentiel d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné, est objectivé par des cas sanitaires colligés et analysés par le réseau d'addictovigilance des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A), aussi les opioïdes font-ils l'objet d'une surveillance continue.

Une journée de réflexion a donc été initiée sur la promotion du bon usage des antalgiques opioïdes et la réduction des risques associés à certains mésusages de ces produits. Cette journée d'échanges sous l'égide de la Commission des stupéfiants et psychotropes, a permis de rassembler un grand nombre de partenaires, usagers et professionnels de santé concernés.

16 novembre 2017 :

Mise en place d'une Commission mixte regroupant les membres de la Commission de suivi et de la Commission initiale

À la demande du Directeur général, les deux commissions d'évaluation du rapport des bénéfices et des risques des produits de santé ont été réunies lors d'une séance commune pour examiner les propositions de Recommandations relatives aux noms des médicaments et Recommandations relatives à l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie).

Cette séance, d'un format particulier, a permis une audition publique des parties prenantes (représentants des entreprises, des professionnels de santé, des associations d'usagers et de la presse) qui a été filmée et diffusée en direct sur la chaîne You Tube. L'Agence se met en condition de pouvoir utiliser désormais ce nouveau format afin d'assurer une meilleure transparence des travaux des instances consultatives.

Les Comités techniques d'interface avec les réseaux des vigilances

L'Agence s'appuie dans ses travaux sur des réseaux de vigilance qui ont un rôle essentiel dans la surveillance des produits de santé au niveau territorial. Quatre Comités techniques ont été créés en 2013 pour une durée de 6 ans.

Leurs membres, nommés pour 3 ans, ont été renouvelés en 2016 jusqu'en 2019.

Les ordres du jour et les comptes rendus des Comités sont publiés sur le site internet de l'Agence.

Comité	Date de création	Nombre de réunions en 2017
Comité technique de pharmacovigilance	15 mars 2013	11
Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance	27 mars 2013	5
Comité technique d'hémovigilance	21 mai 2013	4
Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance	1 ^{er} août 2013	4

7 Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST)

Ces groupes d'experts externes, constitués expressément pour répondre à une problématique donnée (*ad hoc*), ne se réunissent qu'un nombre de fois limité et sur une période déterminée. Les Comités sont constitués si un Groupe de travail pérenne ne peut pas répondre à la question qui lui est posée.

7 CSST ont été créés en 2017 et un CSST créé en 2016 a continué à se réunir.

Les ordres du jour de chaque séance et les comptes rendus (rapports) sont publiés sur le site internet de l'Agence au plus tard une fois les travaux du CSST terminés.

Un Comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux a été créé le 8 juillet 2015 pour participer à l'évolution et à l'harmonisation des pratiques de contrôle qualité en France. Ses 10 membres ont été nommés pour une durée de 3 ans renouvelable. Il s'est réuni 3 fois en 2017.

Comité scientifique spécialisé temporaire	Date de création	Nombre de réunions en 2017
Cyber sécurité des logiciels dispositifs médicaux	8 juin 2017	2
Dispositifs médicaux d'aphérèse	20 juin 2017	2
Évaluation du rapport bénéfice/risque du Baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants	28 novembre 2017	2
Dispositif de stérilisation définitive Essure	11 avril 2017	1
Révision des bonnes pratiques de préparation	15 mars 2016	6
Risque d'hypertension artérielle pulmonaire/valvulopathies d'origine médicamenteuse	18 janvier 2017	1
Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques	6 novembre 2017	1
Greffes dérogatoires d'organes issus de donneurs VIH+	23 juin 2017	



24 Groupes de travail pour répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation interne

Les Groupes de travail sont des instances d'expertise, constitués d'experts externes du ou des domaines concernés. Ils peuvent être spécifiques à certaines pathologies ou transversaux et ont pour mission de répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation des dossiers préalablement réalisée en interne.

Les 23 Groupes de travail créés en 2016 pour une durée de 3 ans se sont régulièrement réunis en 2017. Un nouveau Groupe de travail "Médicaments de dermatologie et produits cosmétiques" a été créé le 15 mars 2017 et ses membres ont été nommés jusqu'en février 2019. Il s'est réuni 2 fois durant l'année.

Les ordres du jour et les comptes rendus des Groupes de travail sont publiés sur le site internet de l'Agence.

LES 24 GROUPES DE TRAVAIL CONSTITUÉS

Médicaments utilisés en oncologie et hématologie : 7 réunions en 2017

Médicaments de diagnostic et médecine nucléaire : 8 réunions en 2017

Thérapie et risque cardio-vasculaire : 5 réunions en 2017

Médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie

Médicaments des maladies infectieuses virales

Médicaments des maladies infectieuses non virales

Vaccins

Médicaments d'hépto-gastroentérologie et des maladies métaboliques rares : 1 réunion en 2017

Qualité pharmaceutique des médicaments chimiques : 8 réunions en 2017

Sécurité virale et sécurité microbiologique des produits de santé : 3 réunions en 2017

Médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques : 3 réunions en 2017

Médicaments de prescription médicale facultative : 2 réunions en 2017

Interactions médicamenteuses : 3 réunions en 2017

Reproduction, grossesse et allaitement : 5 réunions en 2017

Erreurs médicamenteuses

Pédiatrie : 4 réunions en 2017

Études épidémiologiques des produits de santé : 3 réunions en 2017

Sécurité non clinique : 1 réunion en 2017

Méthodologie clinique

Gaz à usage médical

Interface avec le réseau de toxicovigilance

Produits sanguins labiles et donneurs de sang : 5 réunions en 2017

Receveurs de produits sanguins labiles

Médicaments de dermatologie et produits cosmétiques : 2 réunions en 2017

INDÉPENDANCE ET IMPARTIALITÉ : LES OBLIGATIONS DÉONTOLOGIQUES

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

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, en

particulier son titre 1 relatif à la transparence des liens d'intérêts, comporte d'importantes dispositions en matière de déontologie et renforce les mesures de transparence concernant les liens d'intérêts.

L'organisation adoptée par l'ANSM pour mettre en œuvre une politique de déontologie et en contrôler l'application, repose sur un service spécifiquement dédié à cet effet, à la tête duquel est placé le déontologue de l'établissement ; ainsi que sur un comité de déontologie. Chacun de ces acteurs étant placé directement auprès du Directeur général.

Mesures de prévention des situations de conflits d'intérêts et contrôle du respect des obligations de déclaration d'intérêts⁽¹⁾

En 2017, l'effectivité de l'application des règles déontologiques est demeurée une priorité d'action pour l'ANSM à travers la poursuite de l'analyse préalable des risques déontologiques, tant en matière d'expertise interne qu'externe.

CONCERNANT LE PERSONNEL DE L'ANSM

Dans le cadre du processus de recrutement et de nomination au sein de l'Agence, il est systématiquement procédé à l'analyse des éventuels liens d'intérêt des candidats avec, le cas échéant, la définition des mesures de prévention à mettre en place afin de prévenir tout risque de conflit d'intérêts.

De plus, dans le cadre du départ d'agents vers le secteur privé, une analyse du risque déontologique lié aux nouvelles fonctions envisagées est effectuée, accompagnée des réserves éventuelles quant aux conditions d'exercice de l'emploi envisagé. Cette analyse est portée à la connaissance de la Commission de déontologie de la fonction publique lors de sa saisine par l'Agence.

CONCERNANT LE RECOURS À L'EXPERTISE EXTERNE COLLÉGIALE

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

[1] Elisabeth HERAIL, déontologue de l'ANSM, a rendu son rapport public 2017 sur les conditions d'application par l'ANSM des dispositions relatives à la prévention et gestion des liens d'intérêts. Ce rapport est en ligne sur le site Internet de l'ANSM.



Données 2017

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

48 dossiers de candidats lors de la phase
de pré-recrutement

20 dossiers d'internes en pharmacie
ou de stagiaires

36 dossiers de départ d'agents de l'ANSM

83 candidatures d'experts



Le programme de contrôle interne de l'application des règles déontologiques

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

Ce programme de contrôle ainsi que ses résultats sont présentés devant le Comité de déontologie.

Ces opérations de contrôle portent sur :

- ◆ la conformité des déclarations d'intérêts du personnel de l'Agence soumis à ces obligations légales de déclaration, des membres des instances de gouvernance de l'Agence (Conseil d'administration, Conseil scientifique), des membres des instances consultatives (Commissions, Groupes de travail, Comités techniques, Comités scientifiques spécialisés temporaires) ainsi que des experts externes auxquels il est fait ponctuellement appel, au regard de l'obligation d'avoir une déclaration d'intérêts à jour datant de moins d'un an et publiée,

- ◆ la cohérence du contenu de ces déclarations au regard des informations rendues publiques en particulier au regard de la base de données Transparence santé.

Pour les audits de processus décisionnels, outre les points de contrôle précités concernant les acteurs internes et externes ayant participé à ce processus, sont également vérifiées l'existence de mesures prises pour prévenir et gérer les potentielles situations de conflits d'intérêts, leur traçabilité dans le dossier ainsi que la transparence de celles-ci dans le compte rendu des instances consultatives éventuellement sollicitées.



Données
2017

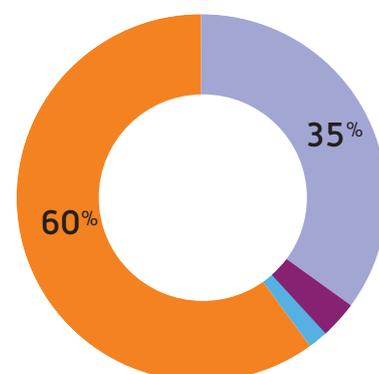
17 opérations de contrôle de conformité ont porté sur 3 161 DPI au total

3 462 depuis janvier 2017, un contrôle systématique des déclarations publiques d'intérêts des experts ponctuels dès leur désignation par les directions de l'Agence a été mis en place, soit 301 DPI, portant ainsi le nombre total de DPI contrôlées en 2017 à 3 462

2 missions d'audit de processus décisionnels relatifs au médicament ont également été menées

4 083

CONTRIBUTIONS
ET ANALYSES



60% Analyses portant sur l'expertise interne

35% Analyses portant sur l'expertise externe

3% Contributions suite à des demandes des directions ANSM

1% Contributions suite à des demandes

Pour 2017, le pourcentage des DPI à jour et publiées sur le site internet de l'ANSM concernant les membres des instances, les experts externes et des personnels de l'Agence atteint 96 % pour les experts et 97 % pour les agents.



Le Comité de déontologie

Créé par décision du Directeur général en date du 4 mai 2012 (JO du 1^{er} juillet 2012) puis modifié par décisions du Directeur général du 11 mai 2016 et du 29 décembre 2016, le Comité de déontologie est une instance consultative placée auprès du Directeur général qui donne un avis sur toute question relative à la déontologie de l'expertise notamment dans le cadre de la prévention des risques de conflits d'intérêts et en particulier sur les situations les plus sensibles et les plus complexes.

Ce Comité est composé des Présidents du Conseil d'administration et du Conseil scientifique (ou de leurs représentants), d'une

personnalité extérieure, des représentants des ordres des professions de santé et des associations d'usagers du système de santé, membres du Conseil d'administration ainsi que d'un représentant du Comité de déontologie des ministères chargés des affaires sociales. Le déontologue de l'ANSM assiste avec voix consultative aux séances du Comité. Il convient de noter que le rapport annuel établi par le déontologue doit tenir compte des avis et recommandations de ce Comité.

FOCUS

L'ANSM précise les règles déontologiques concernant la participation des associations d'usagers du système de santé à ses travaux

En raison de l'importance du rôle dévolu aux associations d'usagers du système de santé au sein du Conseil d'administration et des Commissions de l'Agence, le service de déontologie de l'expertise a sollicité le Comité de déontologie, afin de se prononcer sur le dispositif mis en œuvre à l'ANSM pour encadrer la participation de ces associations aux travaux de ses instances. Ainsi, les règles déontologiques adoptées par l'ANSM sur la base des recommandations émises par ce Comité sont les suivantes :

♦ **Dans le cadre de la prévention et la gestion des conflits d'intérêts lors des séances des instances**

En application des dispositions de l'article L.1451-1 du code de la Santé publique, à l'instar de tout membre d'instance, le représentant associatif en situation de conflit d'intérêts ne peut prendre part ni aux travaux, ni aux délibérations, ni aux votes de ladite instance sur le dossier concerné. En conséquence, afin que l'impartialité des avis rendus ne puisse être mise en doute et que tout risque pénal soit exclu, ce représentant peut être auditionné ou apporter une contribution écrite sur le point de l'ordre du jour en cause, mais doit quitter la séance au moment des débats précédant le vote. La situation de conflit d'intérêts identifiée, le dépôt ainsi que l'éventuelle contribution, sont mentionnés dans le compte rendu de la réunion.

♦ **Dans le cadre des appels à candidatures pour participer aux travaux de l'ANSM**

Afin d'apprécier les possibles situations de conflits d'intérêts dans lesquelles pourrait se trouver le représentant d'une association, l'ANSM doit pouvoir disposer d'informations les plus complètes possibles susceptibles de caractériser une telle situation. C'est pourquoi, en complément de la déclaration publique d'intérêts (DPI) de leurs représentants, si les informations suivantes ne sont pas disponibles dans la DPI elle-même, chaque association (ou collectif d'associations) désirant participer aux travaux de l'ANSM sera invitée à préciser :

- son champ d'activité,
- les activités éventuellement exercées par ses dirigeants (Présidents et Vice-Présidents) au sein d'organismes relevant du champ de compétence de l'ANSM,
- ses sources de financements,
- pour les financements émanant d'opérateurs industriels entrant dans le champ de compétence de l'Agence, leurs montants ainsi que le pourcentage qu'ils représentent au regard du budget global de l'association,
- lorsque l'association participe, en tant que membre du bureau, à un collectif d'associations, ces informations doivent également concerner ce collectif.

Ces règles ont donné lieu à une information du Conseil d'administration, une note transmise au Président de France Assos Santé pour diffusion à l'ensemble de ses adhérents, ainsi qu'à l'ensemble des membres des trois Commissions de l'Agence.

FAITS MARQUANTS 2017

Le Comité de déontologie, dont le secrétariat est assuré par le service de déontologie de l'expertise, s'est réuni trois fois en 2017 et deux recommandations ont été adoptées durant l'année :

- ♦ une recommandation relative aux dispositions à mettre en place afin d'assurer le respect de l'obligation légale de détenir une déclaration publique d'intérêt à jour et publiée pour l'ensemble des experts et des agents de l'ANSM qui y sont soumis,
- ♦ une recommandation concernant les règles déontologiques s'appliquant à la participation des associations d'usagers du système de santé aux travaux de l'ANSM.

Ces recommandations sont publiées sur le site Internet de l'ANSM.

DIALOGUE ET PARTAGE DE L'INFORMATION AVEC LES PARTIES PRENANTES

Information et pédagogie sur la sécurité des produits de santé

À partir de ses différents travaux (évaluations, décisions, études, actions en faveur de la sécurité des patients ...), l'ANSM produit une information de référence sur la sécurité des produits de santé à l'intention des patients et du grand public, des professionnels de santé, de la communauté scientifique et des industriels visant à faire partager les connaissances et à accompagner la mise en application des décisions.

Cette information est diffusée à travers différents formats adaptés à chaque public et relayée par différents vecteurs complémentaires du site internet : liste de diffusion, newsletter, compte Twitter...

Le compte Twitter a accompagné plusieurs manifestations comme les petits-déjeuners de presse à travers des "Live Tweet". L'ANSM a également participé aux campagnes pilotées par le ministère ou d'autres agences sanitaires : médicaments génériques, été sans soucis...



Données
2017

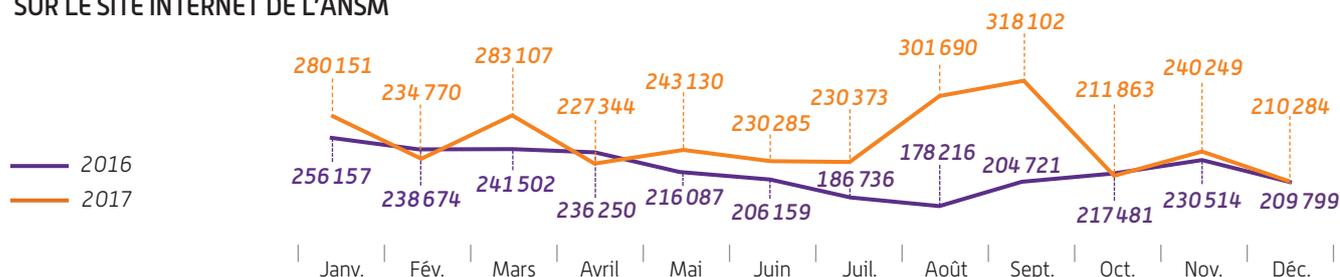
116	points d'information, 24 rapports thématiques, 8 bulletins (3 bulletins des vigilances, 5 ANSM Actu) mis en ligne
11 673	abonnés Twitter à fin décembre 2017, dont plus de 4 000 nouveaux abonnés
20 000	abonnés à la newsletter "ANSM Actu", avec un taux d'ouverture variant entre 28 et 34,4 %
+ de 13 M	de visites enregistrées sur la Base de données publique des médicaments, avec une moyenne de plus de 800 000 visiteurs uniques par mois
2 799 685	visiteurs uniques sur ansm.fr, soit près de 180 000 de plus qu'en 2016. La liste de diffusion du site a adressé à ses 24 831 abonnés, toutes les 6 h et 7 j/7, un message mentionnant les dernières informations mises en ligne

FAITS MARQUANTS 2017

- ◆ L'ouverture d'une page LinkedIn pour l'ANSM en mai 2017 a rassemblé près de 5 000 abonnés au 31 décembre 2017.
- ◆ L'ANSM a diffusé, pour la première fois en direct sur sa chaîne YouTube, les auditions des différentes parties prenantes de la Commission mixte sur les recommandations des noms de médicaments. Cette diffusion a été accompagnée en parallèle d'un "Live Tweet".



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



*Un visiteur différent = une adresse IP

Le nombre de visiteurs sur le site Internet de l'ANSM est en constante évolution :

Du 01/01/2016 au 31/12/2016 : 2 622 296 visiteurs différents

Du 01/01/2017 au 31/12/2017 : 2 799 685 visiteurs différents

Une information relayée auprès des professionnels de santé, des patients et du public

Outre ses propres moyens de diffusion, l'ANSM entretient des échanges réguliers et a mis en place des partenariats avec des organismes professionnels afin de relayer ses informations auprès des publics spécifiques, notamment les professionnels de santé. Les informations de l'ANSM sont ainsi relayées par les ordres des pharmaciens, des médecins, des sages-femmes, des infirmiers, des masseurs-kinésithérapeutes et par les sociétés savantes. Les associations de patients et d'usagers assurent également un relais ciblé des informations visant à sécuriser l'utilisation des produits de santé.

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

FAITS MARQUANTS 2017

Afin de renforcer ses échanges avec les médecins généralistes concernant l'utilisation des produits de santé, l'ANSM a participé en 2017 à 3 congrès :

- le 11^e congrès de la Médecine Générale à Paris du 30 mars au 1^{er} avril, (CMGF),
- IAS 2017 du 23 au 26 juillet à Paris,
- le 17^e congrès annuel du Collège national des généralistes enseignants (CNGE) à Montpellier du 22 au 24 novembre.

L'Agence a également organisé en 2017 des réunions pour des publics spécifiques :

- une réunion d'information sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine et portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM/DMDIV) le 14 mars,
- une réunion d'information sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine portant sur les médicaments le 15 juin,
- une réunion d'échange avec les évaluateurs de la sécurité des produits cosmétiques le 29 juin,
- une réunion d'information sur la phase pilote du Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments le 17 octobre,
- une réunion d'information "Micro-Organismes et Toxines" le 20 octobre,
- une réunion d'information "Matières premières à usage pharmaceutique" le 23 novembre.

Les relations avec la presse

L'ANSM est en contact permanent avec la presse afin de répondre aux diverses sollicitations concernant les médicaments et les produits de santé, les activités de l'Agence ou son mode de fonctionnement et de prise de décision. En 2017, l'ANSM a répondu à plus de 1 000 sollicitations de média (en moyenne 90 chaque mois).

Par rapport à l'année précédente, le nombre de retombées médiatiques concernant l'ANSM a augmenté de 56% avec un total de près de 10 000 retombées (presse écrite, web, radio, télévision). La presse écrite et web représentait près de 84% de l'ensemble des reprises médiatiques.

L'ANSM a, par ailleurs, poursuivi ses rencontres régulières avec la presse. Elle a ainsi participé à 3 conférences de presse au sujet

des pictogrammes sur les boîtes de médicaments concernant la conduite automobile avec le CNOP, de l'extension de l'obligation vaccinale et de la campagne de vaccination contre la grippe avec le Ministère des solidarités et de la santé.

L'ANSM a organisé deux événements presse, à l'occasion des auditions publiques du CSST Essure et pour annoncer la décision de contre-indiquer le Valproate dans les troubles bipolaires.

L'Agence a également organisé deux petits-déjeuners de presse lors desquels le changement de formule du Levothyrox a été abordé, ainsi que le plan d'action visant à garantir la continuité de l'accès aux traitements en prévision de l'arrêt de commercialisation du Cytotec (misoprostol).



Données
2017

1 000 sollicitations de média

10 000 retombées médiatiques, soit + 56% par rapport à 2016

L'information des Parlementaires

En 2017, l'Agence a répondu à 88 questions écrites et 24 courriers parlementaires. Les principales questions des Parlementaires ont porté sur :

- ◆ les ruptures de stocks de certains médicaments et les difficultés d'approvisionnement,
- ◆ le Levothyrox,
- ◆ l'accès aux traitements de maladies rares ou traitements innovants,
- ◆ le Baclofène,
- ◆ les médicaments biologiques similaires,
- ◆ la Dépakine,
- ◆ le retrait du marché du Cytotec,
- ◆ la méthode de contraception définitive Essure,
- ◆ la surconsommation de médicaments psychiatriques en France (Ritaline).



L'information des patients et leur implication dans les travaux de l'Agence

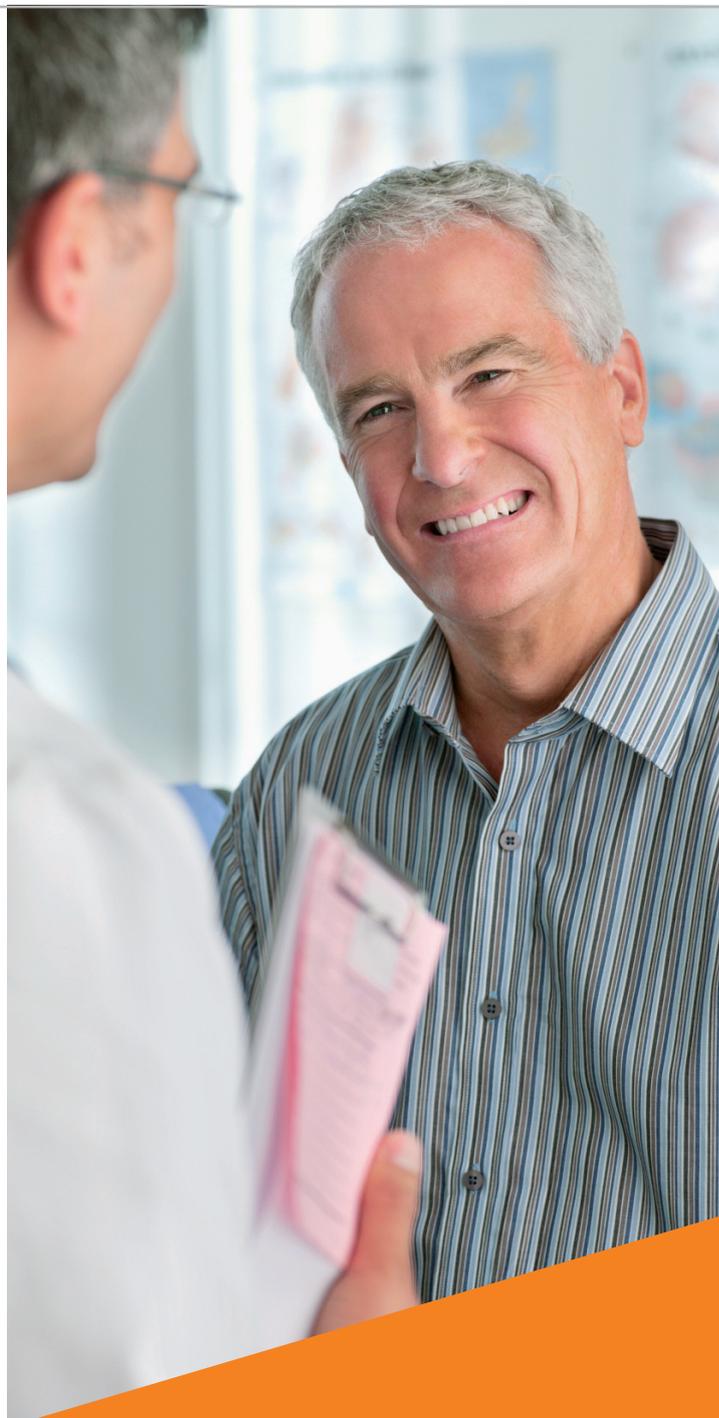
La pertinence et l'efficacité des décisions de l'Agence supposent notamment le partage de l'information avec les patients et l'implication de leurs représentants dans les travaux de l'ANSM.

LE SOUTIEN AUX PROJETS ASSOCIATIFS

En 2017, l'ANSM a lancé le sixième appel à projets compétitif auprès des associations de patients afin de promouvoir des initiatives visant à favoriser le bon usage et la sécurité d'emploi des médicaments et autres produits de santé. Parmi les 14 projets éligibles, la procédure de sélection a permis d'en retenir 4 qui couvrent des thématiques correspondant à des axes majeurs de l'Agence :

- ◆ optimiser l'information des patients,
- ◆ recueillir des données sur les difficultés pratiques rencontrées par les patients lors de l'utilisation de certaines catégories de produits de santé,
- ◆ favoriser le bon usage et améliorer l'observance des traitements.

Le montant global des subventions attribuées a été de 75 000 euros.



FAITS MARQUANTS 2017

Auditions d'associations de patients au sein des Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST)

- ◆ Lors du CSST réuni en avril 2017 pour évaluer le rapport bénéfices / risques du dispositif de stérilisation définitive Essure, l'association R.E.S.I.S.T. (Réseau d'entraide, soutien et informations sur la stérilisation tubaire) a présenté ses observations statistiques sur les symptômes ressentis par les membres de l'association et l'expérience de retrait de l'implant.
- ◆ Le collectif inter-associatif TRT-5 et le Collectif Hépatites Virales ont été auditionnés en juin 2017 lors de la première réunion du CSST consacrée aux greffes dérogatoires d'organes entre donneurs et receveurs VIH +.

FOCUS

Les principales publications de l'ANSM en 2017^[1]

RAPPORT D'ÉTUDES - SYNTHÈSE

- ◆ La consommation d'antibiotiques en France en 2016 - Rapport (11/12/2017).
- ◆ Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France - Rapport (11/05/2017).
- ◆ État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France Avril 2017 - Rapport (06/04/2017).
- ◆ Utilisation des collyres en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique - Rapport (23/03/2017).
- ◆ Valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endovasculaire et transapicale (bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter) - Rapport (13/03/2017).
- ◆ La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Rapport (01/02/2017).
- ◆ Plaques d'ostéosynthèse verrouillées en titane - Bilan d'une analyse des difficultés d'explantation (26/01/2017).
- ◆ Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Rapport (10/01/2017).

SYNTHÈSES D'INSPECTIONS

- ◆ Évaluation de l'effectivité de la permanence pharmaceutique au sein des établissements exploitants - Synthèse d'inspection (12/09/2017).
- ◆ Nouveau format de rapport d'inspection - Bilan (19/06/2017)
- ◆ Gestion des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) par les établissements pharmaceutiques fabricants de produits finis (PF) - Synthèse d'inspection (09/05/2017).
- ◆ Dispositifs médicaux combinés - Synthèse d'inspection (14/03/2017).

ÉTUDES D'IMPACT

- ◆ Étude d'impact de la décision de juin 2016 pour la spécialité Ifosfamide EG 40 mg/ml relative à la réduction du risque accru d'encéphalopathie en pédiatrie (22/12/2017).
- ◆ Évaluation auprès des pharmaciens d'officine des mesures de minimisation du risque consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) du Valproate - Enquête réalisée par Sanofi Aventis France (Avril-Juillet 2017) - Synthèse ANSM (20/10/2017).
- ◆ Bilan de la surveillance renforcée des défibrillateurs automatisés externes en 2015 / 2016 - Rapport (26/04/2017) .

CONTRÔLE DU MARCHÉ

- ◆ Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants - Bilan d'activité 2016 (25/10/2017).
- ◆ Contrôle du marché des tests urinaires sur bandelette utilisés dans le cas de suspicion d'infection urinaire - Rapport (04/08/2017).
- ◆ Données relatives aux dispositifs automatisés de mesure de la vitesse de sédimentation - Rapport (29/06/2017).
- ◆ Contrôle du marché des réactifs de dosage du cholestérol - LDL - Rapport (29/06/2017).
- ◆ Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme - Rapport (11/05/2017).
- ◆ Contrôle du marché des dispositifs de diagnostic des infections dues à *chlamydia trachomatis* - Bilan de la sensibilité et de la spécificité (16/03/2017).

[1] Lire aussi le focus sur les "Études de pharmaco-épidémiologie de l'ANSM publiées en 2017", p.144.



DOCUMENTS D'INFORMATION DESTINÉS AUX PATIENTS ET AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- ◆ *Rappel sur le bon usage des décongestionnants de la sphère ORL contenant un vasoconstricteur utilisés par voie orale [27/12/2017].*
- ◆ *Produits d'allergologie du laboratoire ALK - Rappel de lots des produits de la gamme IRIS et suspension temporaire de la production de ces produits - Questions/réponses [21/09/2017].*
- ◆ *Lévothyrox: changement de formule et de couleurs des boîtes et des blisters - Questions/réponses [17/08/2017].*
- ◆ *Bon usage des produits de protection solaire - Messages clés [11/07/2017].*
- ◆ *Informations sur les traitements médicamenteux en cas de vague de chaleur - Questions/réponses [01/06/2017].*
- ◆ *Bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur - Mise au point [01/06/2017].*
- ◆ *Informations sur le suivi glycémique (lecteur de glycémie) en cas de vague de chaleur - Questions/réponses [01/06/2017].*
- ◆ *Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur [01/06/2017].*
- ◆ *Chlorure de Potassium (KCl) - 4 règles pour éviter les erreurs - Affiche pour les professionnels de santé [30/05/2017] - Dépliant.*
- ◆ *Médicaments et sécurité routière - Affiche Pharmacies [23/03/2017].*
- ◆ *Uvéritol D & ADEC - Questions / Réponses [22/02/2017].*
- ◆ *Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6^e mois de grossesse - Questions/réponses Patients [26/01/2017].*
- ◆ *Rappel : Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6^e mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) - Questions /réponses professionnels de santé [26/01/2017].*



Des échanges dans le cadre des Comités d'interface

Les Comités d'interface avec les associations de patients, le Collège de la médecine générale et les représentants des industriels ont été mis en place pour assurer des échanges réguliers et

constructifs au bénéfice de l'amélioration continue de la sécurité des patients. Ils associent à part égale des représentants des parties prenantes et des représentants de l'Agence.

LE COMITÉ D'INTERFACE AVEC LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Le Comité d'interface avec les associations agréées des patients, ou d'usagers du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé, a été créé le 5 juin 2013 et comprend 14 membres, 7 membres titulaires représentant les associations de patients et d'usagers et 7 membres titulaires pour l'Agence, ainsi que 14 suppléants. Sa composition a été renouvelée en 2016 pour 3 ans.

En 2017, le Comité s'est réuni trois fois.

Un Groupe de travail consacré aux médicaments utilisés en pédiatrie a été créé en novembre 2015. Il permet des échanges réguliers sur les sujets de préoccupation concernant des médicaments utilisés chez les nouveau-nés, les jeunes enfants et les adolescents. Il s'est réuni 1 fois en 2017.

Un Groupe de travail consacré à l'information des patients a été créé en 2014. Il a pour mission de proposer des axes d'optimisation de l'information émise par l'Agence en direction des patients et du grand public. Il s'est réuni une fois en 2017.

L'ordre du jour ainsi que les comptes rendus des réunions sont publiés sur le site internet de l'ANSM.

Comité	Nombre de réunions en 2017	Liste des groupes de travail	Nombre total de réunions des groupes de travail en 2017
Comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'usagers du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé	3	Médicaments utilisés en pédiatrie	1
		Information des patients	1

LE COMITÉ D'INTERFACE AVEC LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

Le Collège de la Médecine Générale et l'ANSM partagent un objectif commun : assurer la sécurité des patients. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de s'intégrer dans une collaboration la plus efficace possible avec la médecine générale, le médecin généraliste étant un interlocuteur privilégié et central, notamment au travers de la relation médecin traitant / patient, pour la sécurisation des produits de santé.

À cette fin, un Comité d'interface a été mis en place entre l'ANSM et le Collège de la Médecine Générale en 2016. Ce Comité a pour but de créer un lieu d'échanges pour anticiper au mieux les décisions / actions qui pourraient impacter les médecins généralistes et leurs patients.

SES OBJECTIFS :

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

EN PRATIQUE :

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



Le Comité d'interface s'est réuni 4 fois en 2017. Il a notamment travaillé tout au long de l'année sur la thématique "Médicaments et grossesse". Cette collaboration a donné lieu à l'élaboration de deux documents :

- ◆ un mode d'emploi à destination des médecins généralistes,
- ◆ une plaquette d'information pour les patientes sur les bons réflexes à adopter, élaborée en lien avec les associations de patients.

Ce sujet a également fait l'objet d'une session dédiée lors du Congrès national de la Médecine Générale 2017.



LES COMITÉS D'INTERFACE AVEC LES REPRÉSENTANTS DES INDUSTRIELS

Ces Comités permettent d'assurer l'interface directe entre l'ANSM et les industriels et favorisent ainsi les échanges réguliers et constructifs sur des questions d'intérêt général, dans le respect des règles de transparence de l'Agence. Ils ont été créés et constitués en 2013 et associent à part égale des représentants des parties prenantes et des représentants de l'Agence.

Outre les échanges d'informations réciproques, ces Comités ont permis de proposer, par exemple, des mesures visant à augmenter

la sécurité et la mise à disposition de produits de santé ou encore à mettre en œuvre des échanges dématérialisés et sécurisés de certains dossiers avec les industriels.

Trois Comités d'interface ont été mis en place avec les industriels, ainsi que des Groupes de travail associés. Le bilan de leurs travaux est présenté chaque année au Conseil d'Administration.

La composition de ces Comités, l'ordre du jour ainsi que les comptes rendus des réunions sont publiés sur le site internet de l'ANSM.

Comité	Nombre de réunions du Comité	Liste des Groupes de travail	Nombre total de réunions des Groupes de travail en 2017
Comité d'interface avec les représentants des industries des médicaments	3	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Publicité/Information/communication ◆ Accès précoce à l'innovation ◆ Surveillance ◆ Pratiques industrielles ◆ Amélioration des processus/optimisation du traitement des demandes d'AMM et de modifications d'AMM ◆ Qualité des études de bioéquivalence 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 2 ◆ 1
Comité d'interface avec les représentants des industries des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	2	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Pratiques industrielles ◆ Vigilance ◆ Accès à l'innovation ◆ Règlements européens relatifs aux DM et DMDIV ◆ Relations contrôle national qualité 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 2 ◆ 9 ◆ 1
Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries des produits à finalité cosmétique	0		

L'ANCRAGE NATIONAL AUPRÈS DES ACTEURS DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE

La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence

LE FINANCEMENT DE PROJETS DE RECHERCHE SUR LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DES PRODUITS DE SANTÉ

En 2017, l'ANSM a ouvert son sixième appel à projets de recherche. Destiné aux chercheurs des organismes publics à but non lucratif, il permet le financement, indépendamment de l'industrie, de projets de recherche sur la sécurité d'emploi des produits de santé destinés à l'homme.

Pour cette sixième édition, 64 dossiers dont 56 éligibles ont été reçus. Chaque projet a été envoyé à au moins 2 experts indépendants, cette première phase d'évaluation a mobilisé 82 experts. Sur proposition d'un jury composé de 6 personnalités scientifiques, le Directeur général de l'ANSM a accordé un financement à 9 projets. Toutes les conventions de financement ont été notifiées aux coordonnateurs fin 2017 afin que les projets commencent en janvier 2018.

Parallèlement, l'Agence a réalisé un suivi des projets sélectionnés sur la période 2012-2016. Si le principe général est de laisser les coordonnateurs mener leur étude, l'ANSM s'assure de la bonne mise en œuvre des études et de la bonne utilisation de la subvention accordée. Les conventions de financement prévoient la transmission régulière de rapports scientifiques, de rapports budgétaires et une présentation des résultats intermédiaire à mi-parcours. Une soixantaine de projets sont aussi régulièrement suivis. Le 6 décembre, une journée thématique du Conseil scientifique a été consacrée à la présentation des résultats intermédiaires des projets financés par l'ANSM dans le cadre des appels à projets de recherche de 2014 et 2015.

Ce rapprochement entre des équipes de recherche indépendantes de l'industrie et les équipes scientifiques de l'ANSM permet d'établir des liens et de construire un réseau d'expertise précieux. Il permet aussi de donner à l'ANSM une meilleure visibilité auprès de la communauté scientifique.



Données
2017

56 projets de recherche éligibles

82 experts mobilisés

9 nouveaux projets de recherche financés
dans le cadre du sixième appel à projets



LE DÉVELOPPEMENT DE L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE EN ÉPIDÉMIOLOGIE SUR LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DES PRODUITS DE SANTÉ

Le développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle, et ainsi de renforcer la surveillance de ces produits. Dans cette optique, l'ANSM s'est dotée d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé pour réaliser de façon autonome des études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, principalement à partir des données du SNIIRAM, disponibles à l'ANSM depuis septembre 2013.

En 2017, un total de 19 études de pharmacoépidémiologie ont été mises en œuvre par l'ANSM.

Parmi ces 19 études, 7 ont donné lieu à une communication publique des résultats (rapport, article scientifique et/ou communication dans un congrès scientifique) :

- ♦ risques de malformations congénitales après exposition au valproate *in utero* (en collaboration avec la CNAM),
- ♦ sécurité du dispositif de stérilisation définitive Essure,
- ♦ hépatotoxicité de l'agomélatine (Valdoxan) et des autres anti-dépresseurs,
- ♦ risque de lymphome associé aux prothèses de hanche métalliques,
- ♦ risque de cardiomyopathie associé aux prothèses de hanche métalliques,
- ♦ utilisation du Truvada dans la prophylaxie préexposition du VIH,
- ♦ risque de thyroïdite associé aux vaccins anti-HPV.

ACTIVITÉ DES DEUX PLATEFORMES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Afin de poursuivre la dynamique de recherche indépendante initiée par l'ANSM, et de renforcer la capacité de réalisation d'études sur l'usage et la sécurité des produits de santé en vie réelle en France, deux plateformes de pharmaco-épidémiologie ont été créées en 2014 :

- ♦ la plateforme DRUGS SAFE coordonnée par l'Université de Bordeaux qui implique, outre l'Université de Bordeaux, l'INSERM U657 Bordeaux, l'INSERM U897 Bordeaux et l'INSERM UMR912 de Marseille,
- ♦ la plateforme PEPS coordonnée par le CHU de Rennes et qui implique outre le CHU de Rennes, l'Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires (IRISA), le Laboratoire du traitement du signal et de l'image (LTSI), l'École des hautes études en santé publique (EHESP), l'INSERM UMR1018 et l'Institut de Recherche Technologique b<>.com.

12 études non finalisées en 2017 seront poursuivies en 2018 :

- ♦ risques de troubles neuro-développementaux et mentaux après exposition au Valproate *in utero* (en collaboration avec la CNAM),
- ♦ levothyrox : utilisation de la nouvelle formule et risques associés,
- ♦ risque ischémique et hémorragique après pose de stent coronaire (en collaboration avec la HAS),
- ♦ bithérapie d'antiagrégants antiplaquettaires après pose de stent coronaire : utilisation et risques associés,
- ♦ exposition au mycophénolate parmi les femmes en âge de procréer,
- ♦ utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France,
- ♦ suivi d'indicateurs d'effets indésirables des vaccins faisant l'objet de l'élargissement de l'obligation vaccinale,
- ♦ utilisation des immunothérapies anti-PD1 et anti-PDL1 en cancérologie,
- ♦ risque d'hémopathie secondaire après traitement pour cancer du sein,
- ♦ déterminants de la survie prothétique des prothèses de genou,
- ♦ mode de fixation des prothèses de genou et risque thrombo-embolique,
- ♦ arthroèses lombaires et risque thrombo-embolique.

De plus, le pôle a contribué à 2 études menées au sein du Département études de santé publique de la CNAM :

- ♦ impact du renforcement de la réglementation sur les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine (Soriatane) chez les femmes en âge de procréer,
- ♦ usages, persistance et sécurité du Baclofène en comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché.

Au cours de cette troisième année d'activité, la plateforme Drugs Safe a poursuivi son programme d'études d'utilisation et de risque et a initié de nouvelles études sur les antipsychotiques à action prolongée, les fluoroquinolones, les thérapies ciblées, les glinides et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle a également débuté de nouveaux projets méthodologiques comme, par exemple, l'étude du mode d'entrée des assurés sociaux en polymédication.

La plateforme PEPS a poursuivi son programme d'études d'utilisation et de risque sur différents médicaments et dispositifs médicaux et a initié de nouvelles études sur les thérapies ciblées et mélanomes, l'ustekinumab, le Duoplavin et l'Aubagio.

FOCUS

Études de pharmaco-épidémiologie de l'ANSM publiées en 2017

FAITS MARQUANTS 2017

Deux publications de l'ANSM dans la prestigieuse revue scientifique internationale JAMA

Deux études menées par le pôle Épidémiologie des produits de santé de l'ANSM, l'une portant sur le risque de lymphome associé aux biothérapies utilisées dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et l'autre sur la sécurité du dispositif de stérilisation définitive Essure, ont donné lieu à des publications dans le JAMA (*Journal of the American Medical Association*) en 2017^{[1][2]}.

Ces deux publications dans la prestigieuse revue scientifique américaine constituent une reconnaissance par la communauté scientifique internationale des travaux de l'ANSM et montrent une nouvelle fois l'intérêt des études de pharmacoépidémiologie basées sur les données du Système National des données de Santé (SNDS, anciennement SNIRRAM) pour la surveillance de la sécurité des produits de santé.

- ◆ **Suivi de l'utilisation de Truvada ou génériques pour une prophylaxie préexposition (PrEP) au VIH à partir du SNIRRAM - Période du 01/01/2016 au 31/07/2017.** Rapport ANSM (Sophie Billioti de Gage, Rosemary Dray-Spira) - Décembre 2017.
- ◆ **Vaccins anti-HPV et risque de thyroïdite chez les jeunes filles - Analyses complémentaires à partir de la cohorte française basée sur les données du SNIRRAM.** Rapport ANSM-CNAMTS (Cédric Collin, Sara Miranda, Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira) - Octobre 2017.
- ◆ **Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France.** Rapport ANSM-CNAMTS (Fanny Raguideau, Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira, Pierre-Olivier Blotiere, Alain Weill, Joël Coste) - Juillet 2017.
- ◆ **Suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pré-exposition au VIH à partir des bases de données médico-administratives françaises (SNIRRAM et PMSI) - Période du 01/01/2016 au 30/06/2016.** Rapport ANSM (Fanny Raguideau, Annie Rudnichi, Rosemary Dray-Spira) - Juillet 2017.
- ◆ **Conditions de prescriptions et de délivrance de l'acitrétine (Soriatane) chez les femmes en âge de procréer : Étude d'impact du renforcement de la réglementation.** Rapport CNAMTS-ANSM (Myriam Mezzarobba, Alain Weill, Joël Coste, Fanny Raguideau, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik) - Juin 2017.
- ◆ **Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015.** Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché. Rapport CNAMTS-ANSM-INSERM - Juin 2017.
- ◆ **Risques associés au dispositif de stérilisation définitive féminine Essure en comparaison à la stérilisation coelioscopique.** Rapport ANSM (Kim Bouillon, Marion Bertrand, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik) - Mai 2017.

[1] Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071.

[2] Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot JP, Dray-Spira R, Zureik M. Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA* 2018;319(4):375-387. doi:10.1001/jama.2017.21269.



FOCUS

Les publications de l'ANSM dans des revues scientifiques internationales en 2017

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DU PÔLE ÉPIDÉMIOLOGIE DES PRODUITS DE SANTÉ

- ◆ Kirchgesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. **Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014.** *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1): 37-49.
- ◆ Colas S, Allalou A, Poichotte A, Piriou P, Dray-Spira R, Zureik M. **Exchangeable Femoral Neck THAs Have Poorer Survivorship than Other Designs: A Nationwide Cohort Of 324 108 Patients.** *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2017;475(8):2046-2059.
- ◆ Le Cossec C, Colas S, Zureik M. **Relative impact of hospital and surgeon procedure volumes on primary total hip arthroplasty revision: a nationwide cohort study in France.** *Arthroplasty Today* 3 2017;176e182.
- ◆ Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. **Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France.** *Vaccine* 2017;35(36):4761-4768.
- ◆ Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. **Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease.** *JAMA* 2017;318(17): 1679-1686. doi.10.1001/jama.2017.16071.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DE LA DIRECTION DES CONTRÔLES

- ◆ Chenivresse X, Anliker B, Daas A, Ferro S, Meier R, Renner M, Costanzo A. **Assessment of UV spectrophotometry for determination of plasmid DNA concentration in vector preparations for human gene therapy products.** *Pharmeur Bio Sci Notes.* 2017;2017:88-112.
- ◆ Yu Wu, Valérie Pons, Amélie Goudet, Laetitia Panigai, Annette Fischer, Jo-Ana Herweg, Sabrina Kali, Robert A. Davey, Jérôme Laporte, Céline Bouclier, Rahima Yousfi, Céline Aubenque, Goulven Merer, Emilie Gobbo, Roman Lopez, Cynthia Gillet, Sandrine Cojean, Michel R. Popoff, Pascal Clayette, Roger Le Grand, Claire Boulogne, Noël Tordo, Emmanuel Lemichez, Philippe M. Loiseau, Thomas Rudel, Didier Sauvire, Jean-Christophe Cintrat, Daniel Gillet & Julien Barbier **ABMA, a small molecule that inhibits intracellular toxins and pathogens by interfering with late endosomal compartments.** *Scientific reports* | 7:15567 | DOI:10.1038/s41598-017-15466-7.

- ◆ Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot JP, Dray-Spira R, Zureik M. **Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes.** *JAMA* 2018;319(4):375-387. doi:10.1001/jama.2017.21269.
- ◆ Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaitre M, Nicolau J, Quantin C. **Le réseau REDSIAM (Réseau données Sniiram).** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65 Suppl 4:S144-S148.
- ◆ Fonteneau L, Le Meur N, Cohen-Akenine A, Pessel C, Brouard C, Delon F, Desjeux G, Durand J, Kirchgesner J, Lapidus N, Lemaitre M, Tala S, Thiébaud A, Watier L, Rudant J, Guillon-Grammatico L. **Apport des bases médico-administratives en épidémiologie et santé publique des maladies infectieuses.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65 Suppl 4:S174-S182.
- ◆ Quantin C, Collin C, Frérot M, Besson J, Cottenet J, Corneloup M, Soudry-Faure A, Mariet AS, Roussot A; pour le groupe REDSIAM-Troubles mentaux et du comportement. **Etude des algorithmes de repérage de la schizophrénie dans le Sniiram par le réseau REDSIAM.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65 Suppl 4:S226-S235.

Le pôle Épidémiologie des produits de santé a, par ailleurs, effectué 16 communications dans des congrès scientifiques internationaux en 2017.

- ◆ Hervé Rebiere, Pauline Guinot, Denis Chauvey, Charlotte Brenier **Fighting falsified medicines: The analytical approach.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 142 (2017) 286-306.
- ◆ Pauline Guinot, Hervé Rebière **Techniques analytiques au service de la lutte contre la falsification des médicaments.** *Techniques de l'ingénieur - Mars 2017 - PHA 3 055.*
- ◆ Morgeaux S, Poirier B, Ragan CI, Wilkinson D, Arabin U, Guinet-Morlot F, Levis R, Meyer H, Riou P, Shaid S, Volokhov D, Tordo N, Chapsal JM. **Replacement of in vivo human rabies vaccine potency testing by in vitro glycoprotein quantification using ELISA - Results of an international collaborative study.** *Vaccine.* 2017 Feb 7; 35(6):966-971. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.039. Epub 2017 Jan 9.

Les relations avec les autres opérateurs du système de santé

PARTENARIATS ET CONVENTIONS

L'ANSM développe de nombreuses actions en partenariat avec d'autres opérateurs publics, des universités, des organismes professionnels. Ces collaborations et échanges se réalisent le plus souvent dans le cadre de conventions et d'accords cadre. Au niveau international, de nombreuses coopérations et échanges sont fixés par des conventions avec d'autres agences du médicament ou des États.

LA PARTICIPATION AUX PLANS DE SANTÉ PUBLIQUE

L'ANSM accompagne la politique de santé publique, en participant à différents plans ou programmes nationaux, pilotés par le ministère des Solidarités et de la Santé. La Direction générale de la santé a mis en place depuis plusieurs années différents plans de santé publique afin d'améliorer la prévention et la sécurité sanitaire.

L'Agence a été particulièrement impliquée dans le troisième Plan cancer en étant pilote national de deux actions qui visent, d'une part, à définir des priorités en matière de développement des médicaments anticancéreux et, d'autre part, à faire évoluer les dispositifs d'évaluation de ces médicaments. Elle participe aux Comités de suivi et de pilotage et apporte son expertise en matière de produits de santé (médicaments chimiques, biologiques, tests de diagnostic...) et sur les modalités de leur utilisation, ainsi que dans la préparation d'alertes sanitaires (plan canicule).

LA PARTICIPATION À LA PRISE EN CHARGE DES MENACES SANITAIRES

Dans le cadre de la loi du 5 mars 2007, l'ANSM participe à la préparation du système de santé aux menaces sanitaires de grande ampleur, qu'elles soient accidentelles, volontaires ou épidémiques. Cette activité englobe les risques liés au terrorisme, qui font l'objet d'un plan intergouvernemental piloté par le Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale (SGDSN). L'Agence est impliquée dans les volets Biotox (risque biologique), Piratox (risque chimique) et Piratom (risque radiologique). Dans ce contexte, l'Agence a participé notamment à l'actualisation du

nouveau plan Variole sous le pilotage du SGDSN, ainsi qu'à plusieurs groupes de travail dans le domaine des menaces biologiques.

D'autre part, l'Agence est membre du Conseil Scientifique du Réseau National des Laboratoires Biotox-Piratox (RNLBP), qui regroupe les laboratoires en charge d'analyser les

prélèvements humains, animaux ou provenant de l'environnement, en cas de menace biologique ou chimique. L'Agence a participé à l'organisation ainsi qu'à l'exercice annuel du RNLBP en novembre 2017, qui portait sur la recherche et l'identification de différents micro-organismes hautement pathogènes.

Également, dans le cadre d'une convention tripartite avec la DGS et Santé Publique France, l'Agence apporte son expertise dans le suivi de la qualité de certains médicaments entrant dans les stocks stratégiques de l'État et a participé à la Commission consultative "moyens sanitaires territoriaux en situation sanitaire exceptionnelle" de Santé Publique France, sur les thématiques de préparation aux urgences sanitaires.

L'Agence participe à différents plans de santé publique mis en place afin d'améliorer la prévention et la sécurité sanitaire



FOCUS

Création d'une nouvelle structure pour la coordination interne des sujets sanitaires sensibles

Compte tenu des missions de l'ANSM, de son exposition et d'un environnement national et régional en profonde mutation, l'ANSM est confrontée à un flux de sollicitations toujours grandissant de situations à risque sanitaire qu'elle doit gérer souvent dans l'urgence.

Dans ce contexte, il est nécessaire de coordonner en interne les urgences sanitaires en les abordant par une approche de gestion des risques. La démarche vise à intégrer toutes les composantes de l'environnement, à savoir, et au-delà des produits et des risques pour les patients, les aspects sociétaux, politiques et médiatiques.

Une réflexion a été menée à l'été 2017 dans le cadre d'une phase de préfiguration visant à définir le périmètre et les missions d'une nouvelle structure dédiée au traitement de ces situations à risque élevé.

Ceci a conduit à la création en octobre 2017 du Centre d'Appui aux Situations d'urgences, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques (CASAR) au sein de la Direction des situations d'urgences, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne. Il a pour principales missions la coordination des situations à risque élevé et des crises sanitaires, ainsi que le développement de la culture du risque. Le CASAR est constitué en 2017 d'une équipe de 4 personnes.

Le CASAR est donc une structure opérationnelle transversale, qui ne se substitue pas aux directions Produits et Métiers pour la réalisation des expertises notamment. Elle s'inscrit dans l'organisation existante et à son service.

Les activités juridiques et réglementaires

PARTICIPATION À L'ÉVOLUTION DE LA LÉGISLATION

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national et européen. En 2017, l'Agence a contribué à l'élaboration de 13 textes européens (textes relatifs aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques et aux inspections en matière de recherches impliquant la personne humaine).

Au niveau national, l'Agence a participé à l'élaboration et à la publication de plus de 43 textes (15 textes sur les médicaments ainsi que plusieurs décisions génériques, pharmacopée et arrêtés substances vénéneuses ; 12 textes sur les produits biologiques ; 4 textes sur les dispositifs médicaux ; 3 textes sur les produits cosmétiques ; 1 texte sur les essais cliniques hors produits de santé ; 8 textes transversaux applicables à plusieurs types de produits de santé).

LES CONTENTIEUX JUGÉS ET LES DÉCISIONS RENDUES

En 2017, l'ANSM a reçu 75 nouvelles requêtes liées aux décisions qu'elle prend.

Le nombre d'affaires jugées par le juge administratif est en très nette augmentation avec 127 décisions rendues en 2017 ; ce chiffre était de 40 pour l'année 2016. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet (122 rejets ou désistements ou non-lieux).



Données
2017

17 décisions de police sanitaire visant principalement des dispositifs médicaux, des produits cosmétiques et des produits présentés comme des produits de santé (tous ces produits étant en infraction avec la réglementation en vigueur les concernant), ont été prononcées par l'ANSM

HISTORIQUE TOUS CONTENTIEUX CONFONDUS

Tous contentieux confondus	Rejet / désistement / non-lieu à statuer	Annulation / Condamnation
2017	122	5
2016	37	3
2015	46	2

LES SANCTIONS FINANCIÈRES

Depuis leur entrée en vigueur fin 2015, 31 procédures de sanction financière ont été initiées par l'ANSM dont 11 ont abouti au prononcé de sanctions à l'encontre d'opérateurs du dispositif médical et du médicament.

Les procédures initiées en 2017 s'inscrivent principalement dans un contexte de veille, de contrôle du marché ainsi que d'inspection. Elles touchent principalement le secteur du médicament, qui représente 10 des nouveaux dossiers instruits cette année.

Les sanctions prononcées en 2017 sont principalement intervenues dans les domaines du contrôle de la publicité, de la mise sur le marché des dispositifs médicaux ainsi que des activités des grossistes répartiteurs.

Données 2017

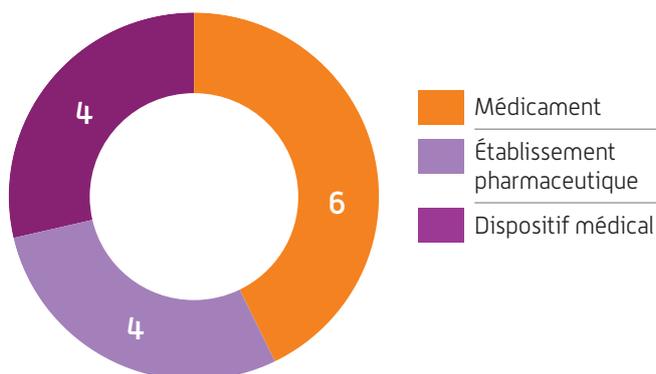
14 procédures de sanctions financières ont été initiées en 2017

8 sanctions ont été prononcées en 2017

ÉVOLUTION DES SANCTIONS FINANCIÈRES DEPUIS 2016

	2016	2017
Nombre de décisions de sanctions financières	3	8

NOMBRE DE PROCÉDURES PAR SECTEUR



LES TRAVAUX EUROPÉENS

Premier bilan de la stratégie européenne

La stratégie européenne de l'Agence a été mise en place en 2016. Elle vise à rationaliser l'action de l'ANSM dans le choix des dossiers au niveau européen sur lesquels la France se positionne comme rapporteur ou co-rapporteur par l'identification de domaines thérapeutiques importants pour l'Agence, hiérarchisés en fonction de leur intérêt stratégique selon des critères définis.

Pour chaque niveau de priorité un objectif quantitatif a été fixé (70 % de dossiers de niveau 1 dits de priorité haute, 20 % de dossiers de niveau 2 de priorité moyenne et 10 % de dossiers de niveau 3 non prioritaires).

Le bilan réalisé depuis janvier 2016 montre que l'Agence répond très exactement aux objectifs fixés dans la répartition par niveau de priorité.



FAITS
MARQUANTS
2017

Création de la fonction de pilotes européens :

en mars 2017, une réunion inter-ministérielle a accordé à l'ANSM trois ETP sous plafond pour renforcer les activités de l'Agence au CHMP. Ces trois postes sont regroupés au niveau du centre de pilotage de la stratégie européenne. Ils correspondent à une nouvelle fonction, les pilotes européens, évaluateurs scientifiques chargés d'aider les directions produits à assurer une planification rationnelle des procédures centralisées pour lesquelles la France est (co) rapporteur au CHMP et de préparer une évaluation généraliste factuelle en amont de l'apport spécialisé des directions produits. À partir de l'installation progressive des pilotes (juin-septembre 2017), cinq procédures ont bénéficié en 2017 de cet appui.



La représentation de l'ANSM dans les instances européennes

L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS (EMA)

L'ANSM a assuré la représentation française au Conseil d'administration (CA) de l'Agence européenne des médicaments (EMA/ European Medicines Agency). Cette instance a un rôle de supervision et assure la responsabilité générale pour les questions budgétaires, de planification, la nomination du directeur exécutif et le suivi de la performance de l'Agence.

Elle définit également les orientations stratégiques pour les réseaux scientifiques, adopte les règles de procédures et supervise l'utilisation des contributions de l'Union européenne (UE) aux activités de l'Agence.

LE RÉSEAU EUROPÉEN DES CHEFS D'AGENCES (HMA)

L'ANSM a participé activement aux réunions du réseau européen des chefs d'agences (HMA) pendant les présidences tournantes du Conseil de l'Union européenne qui se sont tenues à Malte et en Estonie et a poursuivi divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de sa stratégie.

L'ANSM a assuré le suivi de l'axe stratégique concernant le développement d'une approche efficace, efficace et collaborative sur les inspections dans le cadre de l'objectif du réseau d'agences visant à assurer la meilleure utilisation des ressources en favorisant la confiance mutuelle et le partage du travail contribuant à l'évolution de l'environnement réglementaire mondial. Dans ce sens l'ANSM a soutenu les initiatives de collaboration internationale dans le domaine des inspections de Bonnes pratiques de fabrication d'ICMRA et de PIC/S.

Brexit : des travaux préparatoires pour faire face à la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne ont été menés afin d'assurer la continuité des activités et de maintenir la qualité et la robustesse de l'évaluation scientifique tout en respectant les délais légaux. Une répartition optimisée et robuste de la charge de travail à travers le réseau, selon la capacité de chaque autorité compétente de l'Union a été poursuivie.

La mise en application du règlement Essais cliniques : en raison de difficultés techniques liées au développement des systèmes informatiques, la date de mise en service du portail a dû être reportée. L'ANSM a participé avec les autorités nationales à un cycle de tests approfondis du Portail européen d'Essais cliniques afin de suivre le progrès et la conformité de la version du système qui sera auditée avant l'entrée en vigueur du règlement.

Les présidences maltaises et estoniennes se sont focalisées sur les thèmes suivants :

- ♦ la réorientation du programme de travail dans le contexte du Brexit,
- ♦ les travaux sur l'optimisation des opérations réglementaires du réseau,
- ♦ la disponibilité de médicaments autorisés et l'accès aux nouveaux médicaments,
- ♦ la préparation des agences nationales à la mise en application du règlement essais cliniques,
- ♦ le renforcement de la surveillance.

COORDINATION DES INSPECTIONS

Les travaux de coordination des inspections aux niveaux européen et international sont particulièrement importants. Ils contribuent à harmoniser les pratiques, à faciliter le partage d'informations d'intérêt commun et à optimiser l'utilisation des ressources d'inspection entre les différents États membres.

La Direction de l'inspection, qui a compétence sur l'ensemble des produits et activités du champ de l'ANSM, est amenée à intervenir, en fonction des domaines, dans différentes instances rattachées à l'EMA, à la Commission européenne, au Conseil de l'Europe ou à l'OCDE.

Dans le domaine du médicament (fabrication, pharmacovigilance et essais cliniques), les travaux sont avant tout conduits dans le cadre des "groupes de travail d'inspecteurs" mis en place par l'EMA.

Optimisation de l'utilisation des ressources d'inspection entre les différents États membres

Pour le cas particulier des matières premières à usage pharmaceutique, un important effort de coordination est porté par le Conseil de l'Europe, par le biais de la Direction européenne de la qualité des médicaments (EDQM).

Dans le domaine des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, l'ANSM est membre du "Notified Body Operations Group" (NBOG) auprès de la Commission européenne intervenant dans la désignation des organismes notifiés de certification de conformité.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'ANSM participe aux travaux de la "Platform of European Market Surveillance Authorities" (PEMSAC), le réseau de surveillance du marché européen des produits cosmétiques de la Commission européenne.

Pour les essais de sécurité, l'ANSM est partie prenante dans les instances européennes et internationales (EMA, Commission européenne et OCDE) qui définissent les règles pour la conduite des inspections relatives aux bonnes pratiques de laboratoire.

La participation aux travaux des Comités européens

L'ANSM est partie prenante des différents Comités européens de l'Agence européenne des médicaments intervenant dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, notamment :

◆ **Le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP)** : l'instance qui évalue, en vue de leur autorisation dans le cadre de la procédure centralisée, les médicaments qui arrivent sur le marché ou font l'objet d'une modification de leur emploi (restriction, extension d'indication) ou de leurs conditions de prescription et de délivrance. Le CHMP, constitué de représentants des différents États membres, se réunit chaque mois à Londres pendant 4 jours et émet des avis sur la base desquels la Commission européenne prend les décisions (octroi d'AMM...). Les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales.

◆ **Le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)**, mis en place en juillet 2012 dans le cadre de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance, a renforcé le système de pharmacovigilance au niveau de l'Union européenne et permet de prendre des mesures efficaces et rapides face aux risques de sécurité sanitaire.



Données
2017

92 avis favorables pour de nouvelles AMM, rendus par le CHMP

51 avis positifs pour des extensions d'indication thérapeutique rendus par le CHMP

2259 dossiers inscrits à l'ordre du jour du PRAC dont

165

dossiers rapportés par la France



FOCUS

Préparation de la mise en application des règlements européens DM et DMDIV

Les règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746 ont été publiés au Journal officiel de l'Union européenne le 5 mai 2017 et sont entrés en vigueur le 26 mai 2017. Le règlement (UE) 2017/745 relatif aux Dispositifs médicaux entrera en vigueur 3 ans après (20 mai 2020) et le règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro 5 ans après (20 mai 2022).

Les Directives historiques seront abrogées aux mêmes dates mais des mesures transitoires permettant d'assurer la fluidité de la circulation des dispositifs au sein de l'Union européenne ont été mises en place.

Certaines mesures entreront en application de manière anticipée, comme l'installation du nouveau groupe de coordination des DM (GCDM) dont la première réunion s'est tenue le 27 novembre 2017. Deux représentants de l'ANSM participent à ce groupe d'experts qui s'appuiera sur des groupes d'experts techniques qui seront mis en place en 2018.

Ces règlements qui sont des actes législatifs communs apporteront des renforcements très significatifs pour la sécurité sanitaire en introduisant des procédures plus strictes notamment

pour l'évaluation de la conformité. L'un des enjeux principaux est de faire progresser l'évaluation du rapport bénéfique/risque préalable à la mise sur le marché et la surveillance au cours de la vie du produit, notamment pour les DM implantables ou plus généralement à visée thérapeutique. Les règles applicables aux organismes notifiés sont également modifiées par un renforcement de leur contrôle par les Autorités Compétentes des États membres et un renforcement de leur compétence vis-à-vis des opérateurs économiques. La mise en place de la nouvelle base de données EUDAMED devrait permettre une meilleure traçabilité des dispositifs et des opérateurs en même temps qu'un meilleur échange d'information entre autorités.

Le Groupe de travail "Règlements DM-DMDIV" rattaché au Comité d'interface ANSM/Organisations professionnelles représentatives des industries des DM et des DMDIV s'est réuni 9 fois pour échanger sur l'interprétation des nouveaux règlements et pour permettre aux industriels de s'approprier dès à présent les nouvelles exigences réglementaires.

Les premiers comptes rendus sont publiés sur le site internet de l'ANSM.

LES ACTIONS DE COOPÉRATION INTERNATIONALE

Les activités de coopération multilatérale

COOPÉRATION ENTRE AGENCES INTERNATIONALES

Les activités de l'ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) se sont poursuivies avec le développement de plusieurs axes de travail notamment dans les domaines de la pharmacovigilance (veille sur les initiatives d'utilisation des "Big Data" en santé, le signalement d'effets indésirables des médicaments et en particulier des vaccins), des inspections des bonnes pratiques de fabrication et de l'innovation.

L'ANSM, en tant qu'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits à caractère stupéfiant et psychotrope, a participé en mars 2017, comme chaque année, à la Commission des stupéfiants de l'ONU, et établi un rapport annuel à destination de l'OICS (Organe International de contrôle des Stupéfiants). Par ailleurs, l'Agence a reçu du 27 au 29 novembre 2017 la visite de l'OICS pour échanger avec le personnel de l'ANSM responsable du contrôle des substances psychotropes afin de voir le travail au sein d'une autorité nationale compétente.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, la présidence du Forum international des régulateurs (IMDRF) a été assurée en 2017 par le Canada. L'ANSM fait partie de la délégation européenne aux côtés de la Commission européenne, de l'Allemagne et de l'Irlande et a participé, à ce titre, à la réunion du Comité directeur. Un nouveau groupe de travail a été constitué relatif aux définitions de différents types de dispositifs médicaux personnalisés.

La contribution aux activités relatives à la pré-qualification avec l'OMS s'est poursuivie en 2017.

COOPÉRATION AVEC L'AFRIQUE FRANCOPHONE

Le réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle des médicaments regroupe 15 pays ainsi que des représentants institutionnels (OMS, EDQM, AFD, ministère des Affaires Étrangères, OCEAC et UEMOA). Il a tenu sa réunion annuelle en mars 2017.

Une amélioration substantielle du niveau des Laboratoires nationaux de contrôle de la qualité du réseau a été constatée en vue du résultat d'une étude collaborative sur le dosage de l'association fixe irbésartan / hydrochlorothiazide par rapport à la première étude.

De nouvelles modalités du pilotage du réseau ont été jugées nécessaires avant de poursuivre les travaux.

COOPÉRATIONS MULTILATÉRALES TECHNIQUES ET SCIENTIFIQUES

L'implication de l'ANSM dans les travaux *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)* s'est poursuivie à un niveau soutenu, plus particulièrement sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication (notamment des médicaments de thérapie innovante), des substances actives, du sang, des tissus et cellules, mais également dans le domaine de la gestion de l'intégrité des données. Fin 2017 PIC/S comprenait 49

agences nationales compétentes en matière d'inspection.

Comme chaque année, l'Agence a été fortement impliquée dans les travaux de la Direction européenne de la qualité des médicaments (EDQM) du Conseil de l'Europe, qui réunit 38 États membres et 29 pays observateurs. L'ANSM participe aux travaux du réseau des Official Medicines Control Laboratories (OMCL), de la Pharmacopée Européenne et de la Certification européenne. En 2017, les laboratoires de l'ANSM ont participé à 25 études collaboratives dont 15 études de performances. L'ANSM a également participé à 4 audits qualité conjoints avec d'autres OMCLs respectivement en Italie, Taïwan et Norvège.

L'Agence a été fortement impliquée dans les travaux de l'EDQM et participe aux travaux de l'OMCL



Les activités de coopération bilatérale

Les activités bilatérales avec les autorités compétentes nationales de pays tiers se sont poursuivies dans le cadre de conventions bilatérales en vigueur, et se sont concrétisées par de nombreux échanges d'information avec notamment les États-

Unis, le Japon, le Brésil, le Canada, sur les produits de santé (rapports d'inspections, rappels de lots, usage compassionnel de médicaments, importation, informations réglementaires, etc.).

FAITS MARQUANTS 2017

- ◆ **Le 1^{er} mars 2017 un accord de reconnaissance mutuelle sur les bonnes pratiques de fabrication (ARM)**, a été conclu entre l'UE et les États-Unis. Dans ce cadre, l'ANSM a renouvelé sa convention pour l'échange d'informations avec la US-FDA constituant un élément important de la mise en œuvre de l'ARM qui devrait permettre à l'industrie pharmaceutique et aux autorités de réglementation de l'UE de réaliser d'importantes économies en évitant de multiples inspections des mêmes installations et de mieux utiliser les ressources d'inspection respectives en se concentrant sur d'autres sites de fabrication et sites présentant un risque plus élevé.
- ◆ **Le programme de travail dans le cadre de la convention de coopération avec le Liban** s'est poursuivi concernant une assistance technique en appui des développements réalisés dans le domaine des médicaments génériques et des dispositifs médicaux.
- ◆ **Des délégations des autorités japonaises, brésiliennes, indonésiennes ont été reçues par l'ANSM** sur des sujets divers. Des stagiaires venant de Taïwan ont été accueillis.
- ◆ Enfin, concernant l'Outre-Mer, **de nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et les autorités compétentes de Polynésie**. La convention de collaboration entre l'ANSM et la Polynésie française a permis d'améliorer non seulement l'information de la Polynésie et le niveau de sa documentation par rapport aux normes et référentiels de sécurité et de qualité des produits de santé, mais aussi l'échange, la concertation entre la Polynésie et l'ANSM et leur connaissance mutuelle de leurs modes d'organisation et de fonctionnement dans le domaine de la qualité et de la sécurité des produits de santé.

RENFORCER L'EFFICIENCE DE L'AGENCE

et poursuivre sa modernisation





◆ Optimisation des processus internes et système de management intégré	p 158
• Le système de management intégré.....	p 158
• La politique de transformation de l'Agence.....	p 160
◆ La mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information (SDSI)	p 162
◆ Les ressources humaines	p 164
• Un schéma directeur des emplois et compétences structure la politique RH.....	p 164
• Évolution des métiers.....	p 165
• Évolution des emplois.....	p 166
• La formation et la conception de parcours professionnels par métier.....	p 168
• L'amélioration de la qualité de vie au travail.....	p 170
• Un dialogue social soutenu.....	p 171
• Communication interne : donner du sens et accompagner.....	p 171
◆ Le budget de l'Agence	p 172
• Un contexte de contraintes budgétaires fortes.....	p 172
• Les recettes.....	p 173
• Les dépenses.....	p 174
• Les marchés.....	p 176
• Le renforcement des démarches achats.....	p 177
• Le déploiement du contrôle interne comptable et budgétaire.....	p 177

OPTIMISATION DES PROCESSUS INTERNES ET SYSTÈME DE MANAGEMENT INTÉGRÉ

Le système de management intégré

L'année 2017 a permis de poursuivre la montée en charge du Système de Management Intégré (SMI) qui repose notamment sur la démarche qualité, l'audit interne et la gestion de la performance notamment via le Contrat d'objectifs et de performance (COP).

LA DÉMARCHE QUALITÉ

Les actions menées en 2017 ont eu pour objectif de préparer la certification ISO 9001 version 2015 du système de Management de la Qualité de l'Agence, sur le périmètre du macro processus "Gérer le risque" c'est-à-dire les processus "Surveiller les produits de santé", "Traiter les situations à risque élevé", "Inspecter" et "Contrôler les produits de santé" ainsi que sur les processus clés de pilotage et de support de la cartographie des macro processus définie en mars 2016.

AUDIT INTERNE

Le taux de réalisation du programme annuel d'audit interne défini pour 2017 s'élève à 80 % avec un audit reporté et un audit mené hors programme. L'année 2017 a vu la réalisation de cinq audits internes :

- ◆ processus d'hémovigilance et de matériovigilance,
- ◆ processus de pharmacovigilance,
- ◆ processus de traduction de modification d'AMM,
- ◆ processus des essais cliniques HPS,
- ◆ organisationnel du "Dossier Lévothyrox".

La gouvernance de l'activité d'audit interne a été définie et verra la mise en place d'un comité d'audit interne en 2018 puis d'une certification du service d'audit interne. Cette gouvernance a notamment pour but de garantir le fonctionnement, l'objectivité, l'indépendance, la compétence et les orientations du service d'audit interne. De plus, l'équipe d'auditeurs a été renforcée par le recrutement d'une nouvelle personne.

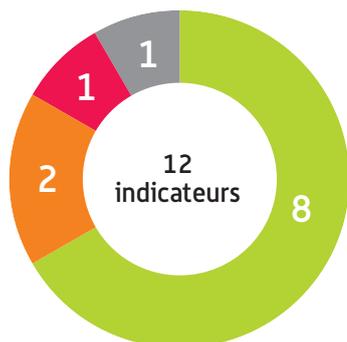


LA PERFORMANCE GUIDÉE PAR LE COP 2015-2018

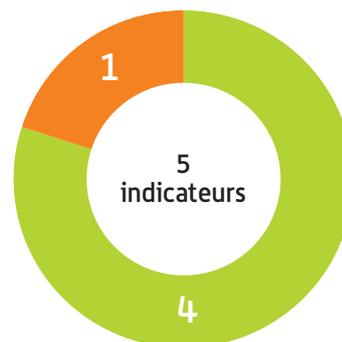
La synthèse des résultats COP 2017 présente un taux d'atteinte globale des objectifs de 75 % versus 75 % en 2016 et 68 % en 2015.

COP - SYNTHÈSE PAR ORIENTATIONS STRATÉGIQUES

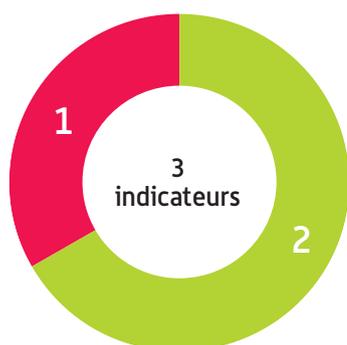
■ réalisé ■ partiellement réalisé ■ non réalisé ■ non renseigné



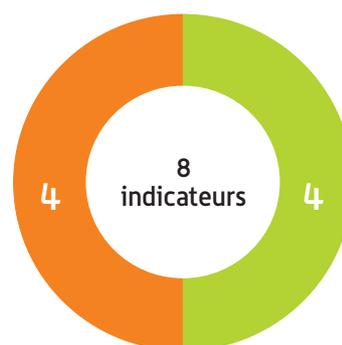
OS 1 : Garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits de santé tout au long de leur cycle de vie



OS 2 : Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé



OS 3 : Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leurs implications



OS 4 : Renforcer l'efficacité de l'ANSM et poursuivre sa modernisation

FAITS MARQUANTS 2017

- ◆ **Une nouvelle gouvernance Qualité (revue en mars 2017)** pour accompagner la mise en place de la démarche Qualité afin de répondre à 2 objectifs : efficacité et efficacité. Un responsable SMQ Agence est en charge du pilotage transversal d'un réseau de 8 délégués Qualité, entièrement dédiés à cette activité.
- ◆ **Initialisation de la rédaction de la politique Qualité de l'Agence** en vue de son déploiement en 2018, avec un plan de communication qui accompagnera sa mise en place tout au long de l'année 2018.
- ◆ **85% des processus et 45% des plans de maîtrise des risques (PMR)** avaient ainsi été rédigés et/ou diffusés à la fin de l'année 2017, conformément au plan de déploiement des processus et PMR dans le périmètre de certification.

La politique de transformation de l'Agence

La démarche des projets prioritaires entamée depuis 2015 a été poursuivie en 2017 : 9 projets lancés en 2015 et 2016 ont été poursuivis sur l'année 2017 et l'accompagnement au changement se poursuit auprès des équipes.

Une démarche combinée de MOA stratégique accompagne par ailleurs chaque projet prioritaire afin de garantir l'adéquation des réponses en termes de Système d'Information (SI) avec les transformations métiers, en lien avec le schéma directeur des systèmes d'information (SDSI).

	Directions pilotes	Bilan PP 2017	Statut
Optimiser le processus de modifications des AMM	DPAI MPCI	<ul style="list-style-type: none"> Implémentation de l'ensemble des leviers d'optimisation 	Projet clos
Optimiser la gestion des flux	DMFR	<ul style="list-style-type: none"> Clos sur 2^{ème} semestre 2016 	Projet clos
Optimiser le processus de PV	SURV	<ul style="list-style-type: none"> À clore fin de T1 2018 sous réserve de bilan 	Maintien jusque T1 2018
Expertise externe	DSSE	<ul style="list-style-type: none"> À clore fin de T1 2018 sous réserve de bilan 	Maintien jusque T1 2018
Piloter l'Agence et sa stratégie	MPCI	<ul style="list-style-type: none"> Déploiement QV en avril 2017 sur le projet variation et Essais Cliniques fin 2017 Déploiement QV COP fin décembre 2016 	Projet clos
Optimiser le processus nouvelles demandes AMM	DPAI	<ul style="list-style-type: none"> Projet lancé en août 2017 avec pilotage DPAI 	Maintien en 2018
Optimiser le processus de surveillance des DM	SURV	<ul style="list-style-type: none"> Relance du projet : automne 2016 Arbitrage DG/COSSUP février 2017 : validation des scénarios d'organisation et de fonctionnement 	Maintien en 2018
Schéma directeur des ressources humaines	DGAR/DRH	<ul style="list-style-type: none"> SDRH 2016-2019 adopté et présentation classification des emplois au CA : juin 2017 Présentation du référentiel métier en novembre 2016 (Conseil d'Administration) Élaboration/déploiement parcours de professionnalisation 	Projet clos
Mise en œuvre des obligations réglementaires de l'Agence	DGAR DRH DAF	<ul style="list-style-type: none"> Élaboration du PRA/PCA DUERP : identification des unités de travail, lancement des risques sur 3 unités 	Projet clos
		<ul style="list-style-type: none"> CIL : faire une proposition de fonctionnement à la fin du 1^{er} trimestre 	Projet clos



LE PROGRAMME DE TRANSFORMATION 2017

Il repose sur deux composantes :

- ◆ d'une part, sur un périmètre d'activités arbitré par la Direction générale sur lequel les directions travaillent à l'évolution des modes de gestion avec pour finalité constante de dégager des marges de manœuvre pour être en capacité de réaliser les missions dans un contexte budgétaire contraint,
- ◆ d'autre part, sur la mise en place progressive d'un dispositif de comptabilité analytique, afin d'avoir un suivi des coûts par activité identifiée dans le référentiel.

Ces deux démarches contribuent à la modernisation et à la simplification des activités de l'Agence.

MISE À JOUR DES AMM

Le projet "Mise à jour des AMM" a consisté à appliquer un processus de traitement spécifique pour les demandes de modification ayant dépassé le délai réglementaire de réponse. Le périmètre concernait les spécialités pharmaceutiques ayant une autorisation de mise sur le marché en procédure nationale (9 323 spécialités pharmaceutiques).

Dans un premier temps, les titulaires ont communiqué sur l'existence d'une demande en attente ou non. Puis, dans un second temps, ils ont soumis la demande de régularisation via un circuit spécifique sur la période allant d'avril à octobre 2017 (soit 5 142 spécialités ayant au moins une demande recevable). La liste des spécialités actualisées via ce processus a été publiée régulièrement sur le site de l'ANSM ; les annexes (RCP et notice) ont été publiées sur la Base de Données Publique du Médicament et sur le Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques.

PILOTAGE DE LA MOA

Le réseau MOA (maîtrise d'ouvrage), créé et mis en place en 2015, répond à la nécessité d'être en capacité de gérer et piloter de manière efficace et efficiente les projets informatiques, et plus particulièrement les projets prioritaires afférant à la modernisation et la transformation de l'Agence. L'année 2017 a été marquée par la consolidation de la place de la MOA, organisée en un pôle au sein d'une direction ainsi que le renforcement de la synergie entre la MOE (maîtrise d'œuvre) à la Direction des systèmes d'information et la MOA stratégique assurée par la Mission de pilotage et de contrôle interne. Synergie au service de l'avancement des projets à enjeux de l'établissement, en lien notamment avec les évolutions européennes menées par l'EMA.



LA MISE EN ŒUVRE DU SCHÉMA DIRECTEUR DES SYSTÈMES D'INFORMATION (SDSI)

Le schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) 2014-2018, réactualisé en 2016 pour s'adapter aux nouveaux besoins de l'Agence, a guidé l'évolution du système d'information qui s'est déployée en 2017 autour de deux axes :

- ◆ la modernisation et la sécurisation du SI,
- ◆ le déploiement de nouvelles solutions ou montée de version de certaines applications afin d'en améliorer les périmètres fonctionnels ou les performances.

Des changements importants ont été mis en place dans la gestion des prestations externes et de nouveaux marchés ont été passés afin de permettre à la Direction des Systèmes d'Information de pouvoir répondre à trois enjeux majeurs que sont :

- ◆ l'agilité, afin de répondre au mieux aux besoins métier tout en assurant un niveau de service au quotidien de qualité et réduisant au minimum les risques d'incidents de production,
- ◆ la robustesse, afin de maîtriser les systèmes d'information à un niveau de performance et de sécurité très élevé tout en réduisant la dette technologique,
- ◆ une orientation utilisateur, afin d'être toujours plus à l'écoute des utilisateurs avec un niveau de service de qualité et une réactivité prenant en compte tous les besoins métiers, tant des fonctions ressources que des fonctions opérations.



Données
2017

+ de **80** mises en production réalisées en 2017

+ de **180** applications exploitées chaque jour et réparties sur 200 serveurs

+ de **1 400** postes utilisateurs en maintenance



FOCUS

Une nouvelle charte de sécurité des systèmes d'information

Diffusée en avril 2017, la charte de sécurité de l'information définit les droits et les devoirs des utilisateurs, prestataires, administrateurs et exploitants des systèmes d'information de l'ANSM de manière à préserver leur sécurité et leur bon fonctionnement.

La charte liste les moyens organisationnels et techniques mis en place pour sécuriser les informations et les systèmes d'information à l'ANSM et fixe les principes généraux d'utilisation et de traitement de l'information à l'ANSM.

La charte s'adresse, sans exception, à l'ensemble des agents, des experts externes, des membres des instances et commissions, des stagiaires et des intérimaires de l'ANSM ainsi qu'aux prestataires opérant pour elle, appelés ci-après "utilisateurs". Elle est annexée au Règlement intérieur de l'Agence et est jointe aux contrats de prestation liant les prestataires de l'ANSM.



RENFORCEMENT DE LA SÉCURITÉ DE L'INFRASTRUCTURE

De nombreux travaux de mise en conformité des salles machines ont été effectués afin de respecter les engagements pris auprès de l'Agence Nationale de Sécurité des Systèmes d'Information (ANSSI).

À ce titre et au regard de la sécurité des SI, le déploiement des solutions, initiées par le projet MODIS, permettent à l'Agence d'atteindre un niveau de protection de son infrastructure à la hauteur des enjeux.

Une rationalisation des différents hébergements externes a été faite par le biais d'un nouveau marché afin de se conformer aux règles de sécurité pour les applications hébergées à l'extérieur de l'Agence et faciliter leurs exploitations.

VERS UN NOUVEAU SDSI

Les travaux de bilan et de préparation d'un nouveau SDSI ont été engagés en 2017. L'année 2018 s'annonce en effet comme une année de transition forte avec la définition d'un nouveau SDSI qui sera présenté au Conseil d'administration en fin d'année et poursuivra les efforts de modernisation et de dématérialisation de l'Agence pour les années à venir.

FAITS MARQUANTS 2017

Les mises en production les plus notables de l'année 2017 sont :

- une version améliorée de l'outil STD (suivi de transverse des dossiers), outil permettant de piloter les activités d'AMM dans un premier temps et qui sera étendu à l'ensemble des activités de l'Agence dans les années à venir,
- mise à jour de OTES (Outil Transverse des Entrants et Sortants), outil de suivi des flux de l'Agence et facilitant la traçabilité des entrants et sortants,
- mise à jour et stabilisation de l'outil EURS, outil permettant la récupération des AMM européennes.
- migration vers le site ministériel unique de déclarations publiques d'intérêts : DPI santé,
- plusieurs projets de reporting métier sur l'outil Qlikview.

La mise à disposition de postes de travail portables afin d'accompagner le déploiement du télétravail au sein de l'Agence pour près de 10% des agents.

LES RESSOURCES HUMAINES

Un schéma directeur des emplois et des compétences structure la politique RH

L'Agence avait engagé en 2015 l'élaboration d'un schéma directeur des ressources humaines (SDRH) qui fait le lien entre les grandes orientations stratégiques, notamment celles inscrites dans le Contrat d'objectifs et de performance (COP), et la politique de ressources humaines. Il a pour ambition de permettre à

chaque agent de se projeter dans l'environnement collectif de l'Agence pour répondre aux enjeux de service public pour les usagers de la santé et de la sécurité sanitaire.

Voté par le Conseil d'administration du 12 mai 2016, il comprend 4 axes stratégiques :



LES CHANTIERS MARQUANTS AYANT ABOUTI EN 2017 :

- ◆ évolution de l'entretien annuel d'évaluation avec connexion aux dispositifs de reconnaissance,
- ◆ mise en place d'un référentiel métier et d'une classification,
- ◆ entrée en vigueur du télétravail (après une phase pilote en 2016),
- ◆ diagnostic Risques psycho-sociaux (RPS) n°2,
- ◆ évolution du règlement intérieur,
- ◆ contribution au programme de transformation (analyse de l'impact des moyens sur l'activité),
- ◆ contribution au site unique DPI santé et déploiement des arbitrages sur le projet d'optimisation de l'expertise.

LES CHANTIERS MARQUANTS AYANT ÉTÉ POURSUIVIS :

- ◆ accompagnement au changement, individuel et collectif, du point de vue RH,
- ◆ élaboration et déploiement de parcours de professionnalisation,
- ◆ mise en place de l'apprentissage pour la 2nde année,
- ◆ accompagnement managérial,
- ◆ dialogue social : 32 réunions de travail thématiques avec les partenaires sociaux en dehors des 38 réunions d'instances.

Évolution des métiers

Le schéma directeur des ressources humaines porte un certain nombre d'outils permettant de structurer l'évolution des emplois.

Le Conseil d'administration a approuvé le 22 juin 2017 une nouvelle **classification des emplois repères de l'ANSM**. Elle se substitue à la classification de l'AFSSAPS en vigueur depuis 2003.

Les évolutions de la liste des emplois repères regroupés dans onze domaines métier (l'évaluation, l'inspection, l'assistanat et gestion administrative, la gestion des flux et des référentiels, le management...) portent principalement sur :

- ◆ La création d'emplois plus en phase avec le contexte de transformation et de modernisation de l'Agence :
 - audit, conseil et appui au pilotage : auditeur interne, responsable de contrôle de gestion et d'analyse budgétaire, responsable de mission sécurité/défense, chargé d'études et de projets, etc,
 - gestion des flux, référentiels et sécurisation : administrateur flux, qualité et process, chargé de supervision flux, qualité et process, gestionnaire de base de données, etc.

- ◆ La simplification des emplois des fonctions supports et système d'information et des métiers d'assistanat et de gestion administrative.
- ◆ La suppression de 2 emplois d'évaluation : expert scientifique interne et gestionnaire administratif et réglementaire, au profit d'un emploi de référent méthode/scientifique.
- ◆ La création de l'emploi de responsable d'équipe (manager).
- ◆ La majeure partie des emplois est déclinée sur deux catégories d'emploi. Ce principe impliquera de prévoir des parcours professionnels.

56 emplois types reflétant une identité professionnelle, les exigences qui s'y rattachent, les situations professionnelles significatives, ont été définis en 2017 et ont été diffusés pour la campagne d'entretiens annuels 2017 afin de faciliter la rédaction des fiches de poste.



Évolution des emplois

Pour mener à bien ses missions de sécurité sanitaire, l'ANSM s'appuie sur un effectif de 947 équivalents temps plein (ETP) au 31 décembre 2017. Elle dispose également de 22 ETP non permanents hors plafond constitués d'apprentis et de contrats d'accompagnement dans l'emploi.

Le personnel non permanent (2 % des effectifs en 2017) est composé d'agents contractuels en CDD (surcroît d'activité ou en remplacement d'agent en congé maternité).

L'apprentissage, mis en place depuis septembre 2016 a été reconduit en 2017 et s'appuie sur des équipes tutorales formées [22 recrutements sur des niveaux de qualification et des profils métiers variés à fin 2017].



ÉVOLUTION DES EMPLOIS AUTORISÉS ENTRE 2011 ET 2017

Emplois	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sous plafond	978	1 003 ⁽¹⁾	1 003 ⁽²⁾	1 003	983 ⁽⁴⁾	969,5 ⁽⁵⁾	958⁽⁶⁾
Hors plafond	16	16	6 ⁽³⁾	6	6	16	26
Total	994	1 019	1 009	1 009	989	985,5	984
+/-		+25	-10	=	-20	-3,5	-1,5

ÉVOLUTION DE L'EXÉCUTION DES EMPLOIS ENTRE 2011 ET 2017

ETP au 31 décembre	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Permanents	942	933	987	954	959	926	921
Non permanents	30	33	21	49	24	39	26
ETP sous plafond	972	996	1 008	1 003	983	949	947
ETP hors plafond	13,7	12,7	5	2	5	16	22
Total ETP sous plafond et hors plafond	985,7	1 008,7	1 013	1 005	988	965	969

[1] Moyens nouveaux, en précisant que la création de 40 emplois en 2012 était inscrite dans la LF 2012 dont 15 par redéploiement interne à l'Agence. La LF 2012 identifiait également 40 emplois pour 2013. Le plafond de 1003 ETP été ramené à 998 ETP par mesure de gestion sur 2012.

[2] Réintégration dans le plafond de 10 emplois consacrés à des missions pérennes occupés par personnels en CDI ou fonctionnaires, et précédemment hors plafond. Le plafond de 1003 ETP a été ramené à 1 009 ETP par mesure de gestion sur 2013.

[3] Les emplois hors plafond de l'année 2013, qui comprennent les CAE, CDD sous convention, ont été renforcés ponctuellement par 7 ETPT de CDD (soit 13 ETPT en 2013), pour une mission task force de résorption de retard de dossiers anciens relatifs à l'AMM.

[4] La réduction de 20 emplois du plafond d'ETP pour 2015 (983 au lieu de 1003 en 2014) a imposé à l'ANSM un important effort d'ajustement pour un établissement qui doit mobiliser des compétences variées, dans le champ de la régulation et de l'expertise scientifique, pour traiter le flux incessant des dossiers entrants nationaux et européens et le traitement des alertes de santé publique. Elle a de ce fait pu bénéficier à titre exceptionnel d'un sous-plafond de 993 ETPT pour lui permettre d'organiser la décroissance des moyens humains à fin 2015.

[5] Dans le cadre de la loi de modernisation de notre système de santé (art 42 ter) et de la mise en œuvre de la réforme concourant à la refonte du dispositif global des vigilances, l'activité de biovigilance assurée par l'ANSM a été transférée à hauteur de 0,5 ETP vers l'ABM. À la demande de la DGS, il a été procédé en gestion à la diminution du plafond en BR1.

[6] Le plafond initial de 955 ETP pour 2017 a été relevé de 3 ETP dans le cadre du rectificatif n°2 de l'Agence afin de renforcer les moyens alloués aux activités européennes.

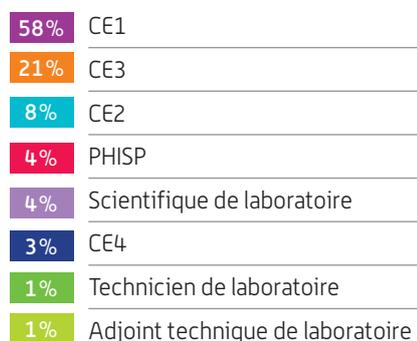
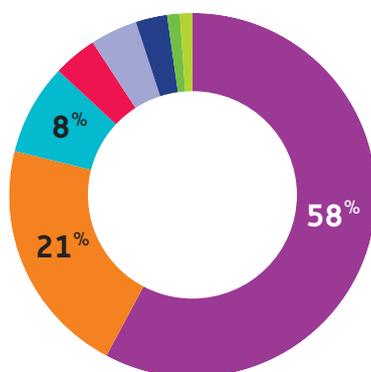


ÉVOLUTION DES EMPLOIS SOUS PLAFOND 2011 - 2017

— Plafond en ETP
— Exécution en ETP



LA RÉPARTITION DES PERSONNELS SOUS PLAFOND PAR CATÉGORIE D'EMPLOI EN 2017 - EN %



98% des effectifs sont des agents affectés sur des emplois permanents (90% contractuels et 10% fonctionnaires)

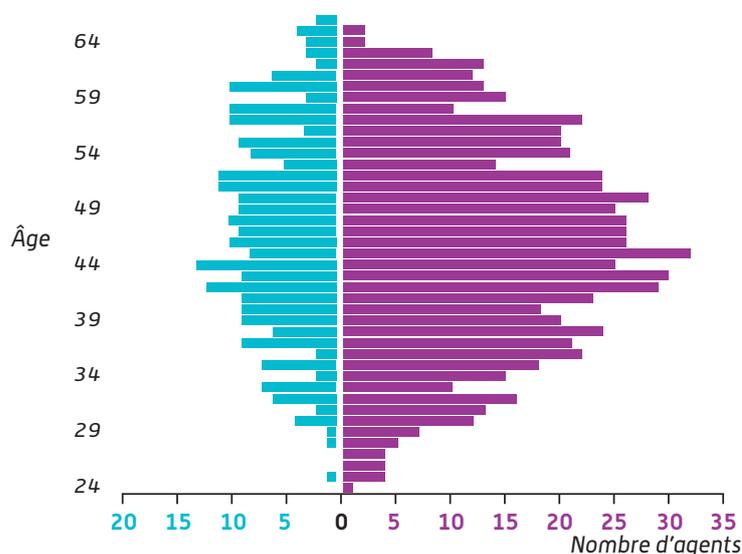
45 ans est l'âge moyen des agents (stable depuis 3 ans)

72% Les femmes représentent 72% de l'effectif (identique depuis 3 ans)

63 ans est l'âge moyen de départ en retraite (au nombre de 17 en 2017) pour les agents contractuels (11) et 63,3 ans pour les agents fonctionnaires (6)

LA PYRAMIDE DES ÂGES DU PERSONNEL PERMANENT

■ Femmes
■ Hommes



La formation et la conception de parcours professionnels par métier

Le plan de formation 2017 s'inscrit dans la trajectoire du COP et du SDRH. À ce titre, il accompagne en particulier le renforcement du pilotage des activités, la modernisation de l'Agence, le développement des capacités managériales et participe à l'amélioration de la qualité de vie au travail.

Parmi les actions de développement des compétences, l'Agence s'est engagée dans la conception de 11 parcours de professionnalisation organisés par métier dont 5 sont en cours de réalisation. À l'appui de ces parcours, 23 agents ont été accompagnés dans leur prise de poste.

Au sein de l'Agence, sont finalisés les parcours : évaluateur pharmaco-vigilant, gestionnaire administratif et financier, évaluateur non-clinique, évaluateur clinique, auditeur interne, chef de projet

MOA, contrôleur de gestion, auditeur interne, juriste ressources humaines, responsable d'équipe. Par ailleurs, l'Agence continue de s'appuyer sur un parcours de professionnalisation du métier de l'inspection et des métiers du secrétariat. Sont en cours de construction les parcours de chef de projet à la maîtrise d'œuvre, évaluateur coordonnateur de projet, évaluateur conformité qualité pharmaceutique, évaluateur qualité pharma, gestionnaire aux opérations.

Ces parcours décrivent le socle de formations et d'accompagnements en situation de travail lors de la phase d'intégration, puis de la phase de renforcement du professionnalisme. Chaque agent pourra ainsi bénéficier d'un parcours de formation adapté à ses besoins, au regard des attendus de l'ANSM.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Les dépenses de formation	812 128 €	1 107 093 €	1 513 715 €	1 277 947 €	1 219 873 €	1 448 902 €	1 124 192 €
% de la masse salariale réalisée	1,2 %	1,5 %	1,6 %	1,65 %	1,55 %	1,5 %	1,44 %
Nombre moyen de jours de formation par agent formé	4	4,39	4,36	3,87	4,3	5	3,4
Nombre moyen de jours de formation par agent ANSM	3,02	3	3,97	3,67	3,2	4	3,4
Nombre de jours de formation	3 132	3 267	4 258	3 870	3 317	4 067	3 411



FOCUS

La dynamique managériale

Depuis 2015, la Direction générale développe un programme d'actions visant à construire et renforcer une dynamique managériale afin d'accompagner les transformations de l'Agence.

En 2017, la politique de gestion du risque a été au cœur des réflexions et actions des managers. Cette démarche se poursuit en 2018.

LA DYNAMIQUE MANAGÉRIALE

 <p>L'animation de la communauté managériale</p>	<p>Fin 2015 Séminaire de management sur "Politique de Transformation"</p>	<p>Fév. 2016 Création du Groupe miroir</p>	<p>Déc. 2016 Séminaire de management "Priorisation des activités"</p>	<p>Juin 2017 Nouveau format Réunion Managers autour des pratiques managériales</p>	<p>29/30 mars 2018 Ateliers pédagogiques CODIR Politique Qualité 2018</p>	<p>6 avril 2018 Réunion managers Politique Qualité 2018</p>	<p>14/15 juin 2018 Séminaire de la "communauté managériale"</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------

Manager, c'est une aventure humaine, une expérience professionnelle

Ensemble, soyons responsables, performants et acteurs innovants de l'avenir de l'Agence

Réflexion sur une Vision à 5 ans du management

 <p>Les fenêtres d'enrichissement</p>	<p>Septembre 2016 à 2017 Conférence et ateliers "Philosophie de la Responsabilité"</p>	<p>3 avril 2018 Conférence et ateliers "Philosophie du risque"</p>	<p>14-22 mai 2018 Conférence débat pour les managers : "Manager dans la complexité, manager dans la durée"</p>	<p>2 juillet 2018 Conférence pour le personnel Politique Qualité 2018</p>	<p>Septembre 2018 Conférence pour le personnel RGPD</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------

 <p>Les politiques de l'Agence</p>	<p>Depuis 2015 ► Politique de Transformation - Simplification</p>
	<p>Depuis 2016 ► Politique Qualité</p>
	<p>Depuis 2017 ► Politique Gestion du Risque</p>



L'amélioration de la qualité de vie au travail

LE SUIVI DU PLAN DE PRÉVENTION DES RISQUES PSYCHOSOCIAUX (RPS)

Dans la continuité du dispositif de prévention mis en place en 2015, l'ANSM a souhaité réaliser en octobre 2017 une nouvelle enquête "Qualité de vie au travail et prévention des RPS", pour évaluer les facteurs de risques présents au sein de l'organisation et leur évolution. 65 % des sondés ont souhaité s'exprimer.

Les résultats de l'étude ont été communiqués au personnel dans leur intégralité.

Ces informations issues de l'enquête et leur analyse vont permettre d'ajuster le plan d'action en faveur de la qualité de vie au travail et de trouver des solutions afin de prévenir, lutter et éviter les situations et les éléments présents dans l'environnement professionnel pouvant être sources de mal-être ou de souffrance au travail.

La poursuite de ce chantier est menée avec un groupe de travail constitué de membres du CHSCT, du conseiller de prévention et des assistants de prévention. L'objectif est d'identifier de nouvelles actions de prévention et les leviers pour consolider celles en cours.

En complément, deux groupes "témoins" volontaires seront constitués, l'un d'agents de toutes directions et l'autre de managers.

DÉPLOIEMENT DU TÉLÉTRAVAIL

L'ANSM a déployé en 2017 le télétravail à la suite des résultats convaincants de l'expérimentation menée en 2016. Au 31/12/2017, 129 agents ont bénéficié de ce dispositif.

MIEUX ACCOMPAGNER LES PERSONNELS EN SITUATION DE HANDICAP

L'Agence a poursuivi en 2017 sa démarche visant à élaborer et à mettre en œuvre une politique volontariste d'insertion et de maintien dans l'emploi des agents en situation de handicap, ou rencontrant des problèmes de santé importants. L'objectif est avant tout d'améliorer les conditions de travail des personnels les plus concernés, de compenser leur handicap par différents moyens pour les soulager, de les maintenir dans l'emploi et mieux les accompagner dans leur quotidien à l'ANSM.

L'Agence accompagne ses personnels en situation de handicap, dès lors que ces personnels sont identifiés et/ou conseillés par le médecin de prévention, l'assistante sociale, le manager, des collègues ou encore directement par la DRH. À ce titre, l'Agence peut aménager des postes de travail, acheter du matériel adapté, proposer des aménagements temporaires de travail spécifique à domicile, horaires de travail, ou encore mettre en œuvre une prestation de taxi afin de faciliter le déplacement de ces personnels.

POURSUITE DE LA RÉNOVATION DES LOCAUX DE L'AGENCE ET AMÉNAGEMENT DU CASAR

L'Agence a poursuivi en 2017 les travaux de rénovation de ses locaux. Elle a ainsi procédé à la réhabilitation du 4^e étage du bâtiment principal du site de Saint Denis et d'une partie du site de Vendargues.

En outre, les locaux pour le centre d'appui aux situations d'urgences, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR), la direction de la surveillance et la direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques (DMDPT) ont été aménagés. Des travaux ont, par ailleurs, été engagés sur les ascenseurs et le monte-charge du site de Saint Denis.

RENFORCEMENT DE LA SÉCURITÉ ET DE LA SÛRETÉ À L'ANSM

Les actions de sécurité et de sûreté se sont concentrées sur la poursuite de l'uniformisation des systèmes d'informations visant à rendre interopérables les systèmes de détection d'intrusion, de contrôle d'accès et de vidéo-protection, la mise en place de la redondance sur le bâtiment étoile, la mise aux normes des installations de détections incendies et le renouvellement d'une partie du parc de serrures de sécurité.



Un dialogue social soutenu

70 réunions tenues en 2017 (contre 56 en 2016), dont :

- ◆ 35 réunions d'instances,
- ◆ 32 réunions de travail, d'échanges et/ou de concertation avec les partenaires sociaux.

Communication interne : donner du sens et accompagner

La communication interne fonde sa stratégie sur 4 axes prioritaires :

- ◆ donner du sens,
- ◆ multiplier les temps de partage,
- ◆ favoriser la compréhension et accompagner les situations sensibles et,
- ◆ accompagner la qualité de vie au travail.

Dans ce contexte, en 2017, l'Agence a développé un plan d'actions destiné à expliquer la stratégie de la Direction générale et à renforcer l'appropriation des projets (politique de transformation de l'Agence, politique Qualité, politique de sécurité de l'information).

La communication interne s'est attachée à développer la dynamique managériale et a mis en place de nouveaux outils pour favoriser le dialogue manager/managé. Elle a également poursuivi son action pour aider au décryptage et à la prise de recul avec l'instauration de conférences thématiques et la poursuite des ateliers philosophiques.

Enfin, en matière d'accompagnement des ressources humaines, elle a concentré son action sur les problématiques de santé au travail (prévention de l'exposition aux risques professionnels, initiative "Mois sans tabac") et de convivialité avec une animation régulière autour du nouveau restaurant d'entreprise de Saint-Denis.



LE BUDGET DE L'AGENCE

Le budget 2017 de l'ANSM, après 3 budgets rectificatifs, s'est élevé à 125 M€ en autorisations d'engagement et 126,3 M€ en crédits de paiement avec la mise en œuvre d'un plan d'écono-

mies au-delà des processus du tendancier appliqué aux opérateurs. Il a été exécuté à 96 % en autorisations d'engagement soit 120,4 M€ et 96 % en crédits de paiement soit 120,7 M€.

Un contexte de contraintes budgétaires fortes

Le projet de budget initial 2017 s'est inscrit, à l'instar des deux précédents exercices budgétaires, dans un contexte de contraintes financières fortes.

Dans le cadre du Contrat d'Objectifs de Performance, conclu avec le ministère des Solidarités et de la Santé, une baisse du fonds de roulement de l'Agence a été programmée. Ainsi, par une diminution successive des recettes provenant de la Subvention pour Charges de Service Public, l'Agence a voté des budgets en déficit générant des prélèvements sur le fonds de roulement. Or, à compter de l'exercice 2015, la diminution du fonds de roulement a été plus rapide que le rythme affiché dans le COP

et a privé l'Agence de toute marge de manœuvre. Aussi, afin de préserver une trop forte dégradation du fonds de roulement, des plans d'économies ont été exécutés d'un montant de 6M€ en autorisations d'engagement (AE) et 5,2M€ en crédits de paiement (CP) pour 2017 (11,6 M€ en AE et 8M€ en CP sur la période 2016/2017). Il a été ainsi prélevé sur le fonds de roulement : 5,2 M€ en 2015, 7,1M€ en 2016 et 0,6M€ en 2017.

FAITS MARQUANTS 2017

Constitution d'un budget par destination retraçant le coût des activités de l'Agence

L'Agence a poursuivi en 2017 son programme de transformation avec l'identification, l'évaluation et la mesure de ses activités visant à :

- renforcer le pilotage des activités,
- optimiser et simplifier les processus,
- moderniser et structurer un système d'information en soutien aux processus métiers,
- poursuivre le développement des coopérations entre les différentes directions.

Dans ce cadre, l'Agence a développé un référentiel par activités afin notamment de répondre, d'une part aux enjeux de convergence des référentiels budgétaires et d'activités et, d'autre part, de poursuivre ses travaux de mise en place d'une comptabilité analytique.

Le déploiement complet d'une comptabilité analytique est prévu pour le Budget Initial 2019.

Les recettes

La subvention pour charge de service public, versée par l'État, représente 92% des recettes de fonctionnement de l'ANSM. Elle s'élève à 109,8M€ en 2017, soit une diminution de 1,8% par rapport à 2016 (111,8 M€) et de moins 6% par rapport à 2013 (116,4M€).

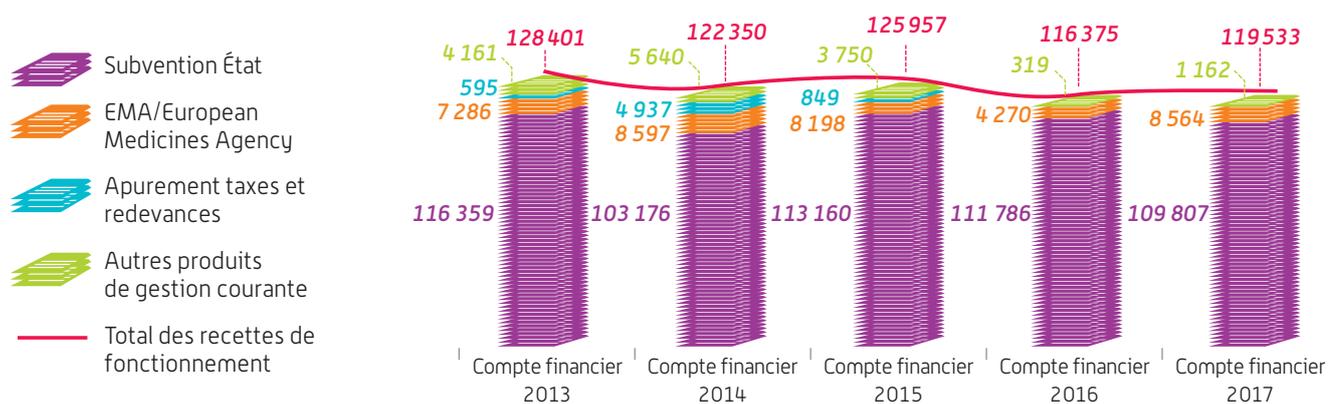
S'agissant des recettes EMA (European Medicines Agency), elles comprennent d'une part, la rémunération de l'activité 2017 pour 5M€ et, d'autre part, les reports de 2016 sur 2017 pour 3,6M€.

Si les prévisions sont atteintes en 2017 avec un objectif de 8,5M€ inscrit au BR2 2017, il convient de noter une tendance à la baisse de 6%, soit -0,5M€.

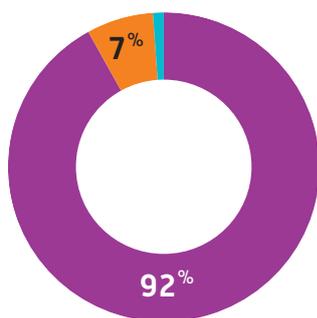


Données 2017

ÉVOLUTION DES RECETTES DE L'ANSM DEPUIS 2013 (EN K€)

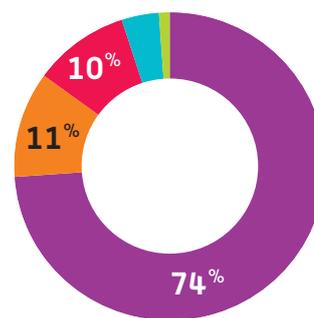


TYPOLOGIE DES RECETTES AU COMPTE FINANCIER 2017



- 92%** Subvention État - **109,8M€**
- 7%** EMA - **8,6M€**
- 1%** Autres produits de gestion courante - **1,2M€**

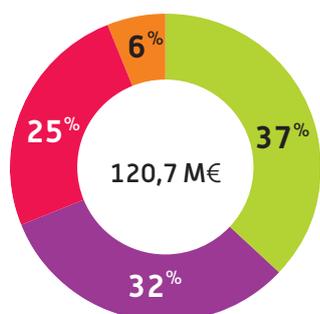
RÉPARTITION DES RECETTES DE L'EMA PAR TYPES DE TRAVAUX EFFECTUÉS PAR L'ANSM



- 74%** Étude de procédures de demandes d'AMM
- 11%** Avis scientifiques rendus
- 10%** Études de dossiers de pharmacovigilance
- 4%** Inspections réalisées sur demande
- 1%** Traductions réalisées

Les dépenses

LES DÉPENSES PAR DESTINATION

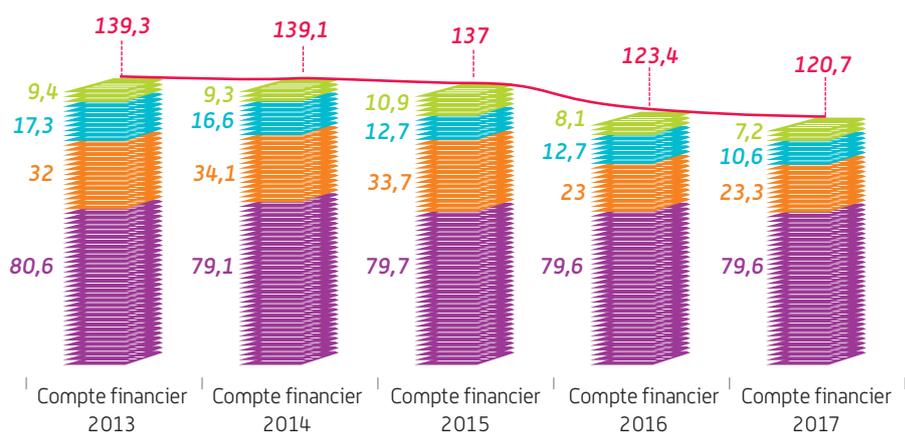


- 37%** Garantir un haut niveau de sécurité sanitaire des produits de santé tout au long de leur cycle de vie - **43,9 M€**
- 25%** Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé - **30,7 M€**
- 6%** Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication - **7,3 M€**
- 32%** Renforcer l'efficacité de l'ANSM et poursuivre sa modernisation - **38,8 M€**

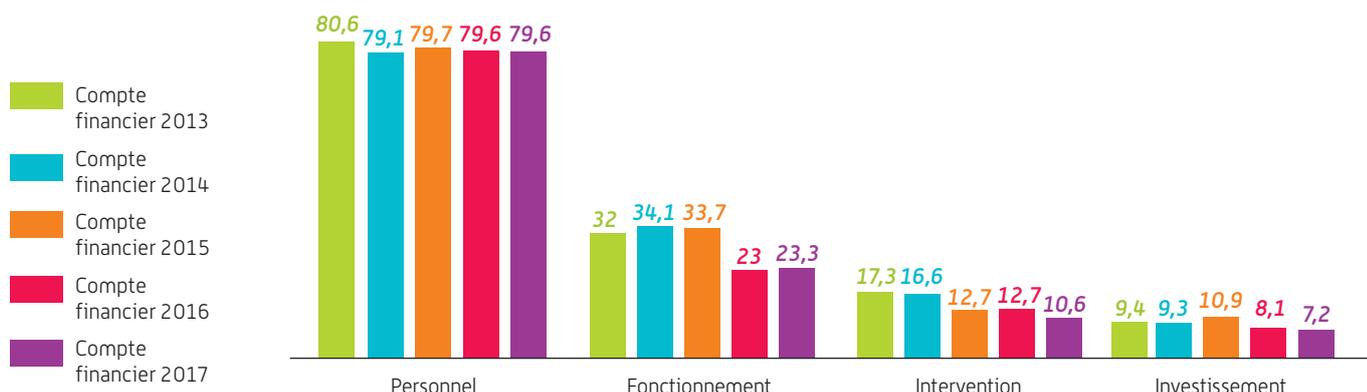
LES DÉPENSES PAR NATURE

ÉVOLUTION DES DÉPENSES DE L'ANSM DEPUIS 2013 (EN M€)

- Personnel
- Fonctionnement
- Intervention
- Investissement
- Total des dépenses en crédits de paiement



ÉVOLUTION DES DÉPENSES PAR POSTE DEPUIS 2013





LES DÉPENSES PAR ENVELOPPE

PERSONNEL : 79,6 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de 79,6 M€, soit 99 % de la prévision du budget initial.

Elle est composée de :

- ◆ masse salariale : 78,3 M€ (78,4 M€ en 2016)
- ◆ action sociale : 1,2 M€.

L'exécution des autorisations d'emplois se décompose comme suit :

Emplois	Autorisation 2017		Exécution 2017		Taux exécution	
	ETP	ETPT	ETP	ETPT	ETP	ETPT
Sous plafond	958	956,8	947,1	936,1	99 %	98 %
Hors plafond	26	19,3	22	17	85 %	88 %
Total	984	976,1	969,1	953,1	99 %	98 %

FONCTIONNEMENT : 23,3 M€

L'enveloppe de fonctionnement contient notamment :

- ◆ le budget informatique : 5,5 M€,
- ◆ les locations immobilières : 3,4 M€,
- ◆ les activités de contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale et de contrôle en laboratoire : 2,1 M€,
- ◆ les frais de déplacement (inspections, comités et commissions, travaux européens) : 1,4 M€,
- ◆ la formation : 1,1 M€,
- ◆ les dépenses liées à la communication interne et externe : 1,5 M€,
- ◆ les dépenses liées à la sécurité : 0,9 M€.

INTERVENTION : 10,6 M€

L'enveloppe d'intervention se découpe en plusieurs composantes :

- ◆ le financement du réseau des 31 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), du réseau des 13 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), 6 centres de matériovigilance (CRMRV) : 7 M€,
- ◆ le financement des plateformes en pharmaco-épidémiologie (PEPS - CHU de Rennes et Drugs Safe - université de Bordeaux) engagé fin 2014, avec un versement de 1,7 M€ en 2017 pour la conduite d'études sur la sécurité des produits de santé en France,

- ◆ 9 nouveaux projets ont été sélectionnés dans le cadre des appels à projets de recherche 2017, portant à 91 le nombre de projets de recherche financés depuis 2012. Le montant global des versements s'est élevé à 1,4 M€,
- ◆ l'appel à projets en direction des associations de patients qui a permis de sélectionner 4 projets pour une dotation de 75 k€.

INVESTISSEMENT : 7,2 M€

Les principales dépenses concernent :

- ◆ les investissements informatiques engagés à hauteur de près de 4,4 M€ dans le cadre du schéma directeur des SI et des dépenses d'infrastructure,
- ◆ les investissements immobiliers relatifs aux trois sites pour un montant global de 1,8 M€,
- ◆ le plan d'équipement des laboratoires pour 0,4 M€ (acquisition d'un automate de microbiologie),
- ◆ les travaux liés à la sécurité portant principalement sur la mise aux normes des installations de détections incendies, l'uniformisation des systèmes d'intrusion et la mise en place de la redondance sur le Bâtiment Étoile : 0,3 M€.

LE COMPTE FINANCIER 2017 (EN K€)

Charges	Budget initial 2017	Compte financier 2017	Budget initial 2018	Produits	Budget initial 2017	Compte financier 2017	Budget initial 2018
Personnel	80 895	79 566	81 993	Subvention pour charges de service	109 795	109 807	116 587
Fonctionnement	26 349	23 347	26 480				
Intervention	11 177	10 610	10 795	Recettes EMA	8 200	8 564	8 624
Investissement	6 956	7 172	7 043	Autres ressources	1 100	1 161	1 100
Total des charges	125 376	120 695	126 311	Total des produits	119 095	119 532	126 311
Excédent budgétaire	-	-	-	Déficit budgétaire	6 281	1 162	-

Les marchés

Le nombre de marchés notifiés diminue notablement (- 27,6 % par rapport à 2016) en raison du fait que de nombreux marchés de travaux ont été passés les années précédentes et étaient soit ponctuels (les 14 lots relatifs à la restructuration du restaurant de Saint-Denis) soit sont toujours en cours (7 lots pour la rénovation du bâtiment principal). De même, en ce qui concerne les marchés

de services, des prestations de maintenance de logiciels étaient auparavant conclues sous la forme de marchés et sont désormais plus souvent passées en bons de commande auprès de l'UGAP. Enfin, de nombreux marchés de fourniture (animaux, matériels et équipements de laboratoire) avaient également été passés les années précédentes et sont toujours en cours.



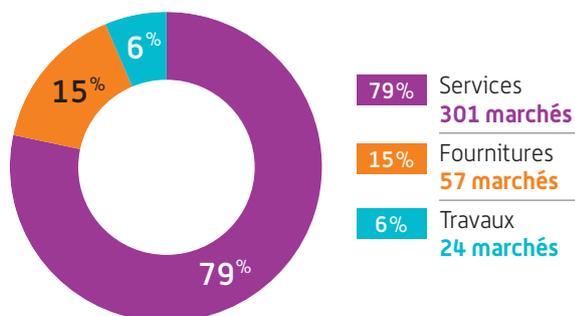
Données
2017

382 marchés actifs, dont

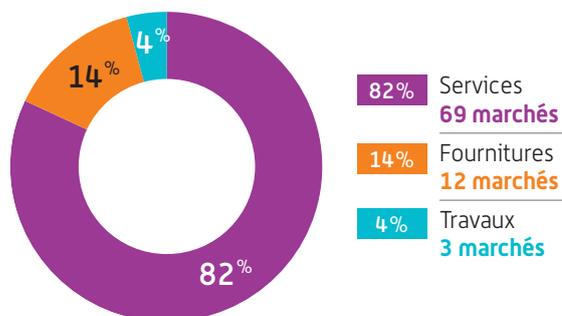
84

marchés notifiés au titre de 2017

RÉPARTITION PAR NATURE
DES MARCHÉS ACTIFS



RÉPARTITION PAR NATURE
DES MARCHÉS NOTIFIÉS





Le renforcement des démarches achats

Dans le cadre de la stratégie achat approuvée par le Conseil d'administration (CA) du 28 février 2017, il était indiqué que la consolidation annuelle des 4 tableaux de bord serait présentée au CA en même temps que le bilan des marchés.

Le bilan 2017 de la mise en place de cette stratégie a été réalisé et les résultats des indicateurs afférents ont été présentés.

Par ailleurs, l'ANSM poursuit ses travaux avec la Direction des achats de l'État (anciennement SAE) dans une volonté de mutualiser les besoins. Ainsi, pour l'année 2017, l'ANSM a eu recours aux accords-cadres de la DAE pour la fourniture d'électricité et de gaz, ainsi que pour l'optimisation des baux immobiliers.

En ce qui concerne le recours à l'UGAP, la nouvelle convention opérateur "Santé" d'une durée de 3 ans fermes a été approuvée par le CA du 28 février 2017.

Une convention de groupement de commandes entre l'ANSM et l'ABM a été signée en novembre 2017 pour une durée de 4 ans.

Cette convention porte sur les prestations d'accompagnement managérial (accompagnement au changement, pilotage, pratiques de travail collaboratives, problématiques RH au sein des équipes).

Elle préfigurait les deux conventions inter-agences sanitaires (portant sur les achats RH et les achats SI) présentées au CA du 8 mars 2018 et validées par celui-ci.

Enfin, afin de limiter le risque de dépassement budgétaire sur les marchés à fort enjeu financier et/ou stratégique, l'ANSM a décidé que ceux-ci seraient désormais passés avec un montant maximum de dépenses.

Pour suivre précisément les dépenses sur les 8 marchés identifiés et notifiés en 2017 (pour un total maximum de 8 688 800€ HT sur 4 ans), et préparer un renouvellement éventuellement anticipé, l'ANSM a mis en place des tableaux de suivi pour chacun d'eux. Ces tableaux sont actualisés à l'occasion de chaque commande.

Le déploiement du contrôle interne comptable et budgétaire

Le contrôle interne comptable et budgétaire a été déployé et présenté au Conseil d'administration le 28 février 2017. Il constitue une démarche de maîtrise des risques des activités de l'Agence. Il "repose sur une démarche permanente et itérative constamment adaptée aux évolutions de l'environnement de travail (normatives, informatiques, organisationnelles...) et réajustée en fonction de l'évaluation des risques par nature mouvants"⁽¹⁾. Il se décompose en deux branches : le contrôle interne comptable (CIC) visant la qualité des comptes et le contrôle interne budgétaire (CIB) visant la soutenabilité financière. Il se fonde sur la mise en œuvre d'un plan d'actions visant à

prévenir un risque préalablement identifié et d'un contrôle a posteriori de l'efficacité des actions menées.

L'ensemble du dispositif a été déployé à hauteur de 100% conformément à la feuille de route, au programme de travail et de production des livrables attendus pour l'année 2017.

[1] performance.gouv.fr



GLOSSAIRE

A

AAP	Appel à projets
ABM	Agence de la biomédecine
AIP	Autorisation d'importation parallèle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSSI	Agence nationale de sécurité des systèmes d'information de l'Etat
AP-HP	Assistance publique - Hôpitaux de Paris
ARS	Agence régionale de santé
ASIP Santé	Agence des systèmes d'information partagés de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
ATEV	Accidents thromboemboliques veineux
ATNC	Agents transmissibles non conventionnels
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

B

BEAC	Protocole (carmustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide et mesna)
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPDG	Bonnes pratiques de distribution en gros
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
BRN	Blood regulators network
BWP	Biologic working party (rattaché à l'EMA)

C

CA	Conseil d'administration
CAD	Cellule d'aide à la décision
CAP	Centrally authorised products
CASAR	Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (ANSM)
CAT	Committee for advanced therapies (comité rattaché à l'EMA)
CEN	Comité européen de normalisation
CEIP	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CESP	Common european submission platform
CHMP	Committee for medicinal products for human use (comité rattaché à l'EMA)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIB	Contrôle interne budgétaire
CIC	Contrôle interne comptable
CICF	Contrôle interne comptable et financier
CMDh	Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures – Human (Comité rattaché à l'EMA)
CMG	Collège de la médecine générale
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNGE	Collège national des généralistes enseignants
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNOP	Conseil national de l'Ordre des pharmaciens
CNQ	Contrôle national de qualité
COFRAC	Comité français d'accréditation
COMP	Committee for orphan medicinal products (comité rattaché à l'EMA)
COP	Contrat d'objectifs et de performance
CPP	Comité de protection des personnes
CQDM	Contrôle de qualité des dispositifs médicaux
CRO	Contract research organization
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogène
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance



CSP	Code de la santé publique
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CTMRV	Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance
CTPV	Comité technique de pharmacovigilance

D

DAE	Défibrillateurs automatisés externes
DAE	Direction des achats de l'Etat
DCI	Dénomination commune internationale
DCP	Procédure décentralisée
DEHP	di [2-ethylhexyl] phtalate
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGDDI	Direction générale des douanes et des droits indirects
DGOS	Direction générale de l'organisation des soins
DGS	Direction générale de la santé
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DP	Dossier pharmaceutique
DPI	Déclaration publique d'intérêts
DU	Diplôme universitaire

E

EDQM	Direction européenne de la qualité des médicaments
EFS	Etablissement français du sang
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EHESP	Ecole des hautes études en santé publique
EI	Effet indésirable
EMA	European medicines agency
EST	Encéphalopathies spongiformes transmissibles
ETP	Equivalents temps plein
ETPT	Equivalent temps plein travaillé
EUCALB	European union concerted action on lyme borreliosis
EUDAMED	Base de données des dispositifs médicaux

F

FAAH	Fattyacid amide hydrolase
FDA	Food and drug administration (US FDA)

G

GBCP	Gestion budgétaire et comptable publique
GCDM	Groupe de coordination des dispositifs médicaux
GT	Groupe de travail

H

HAP	Hors appel à projet
HAS	Haute autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
HMA	Heads of medicines agencies
HPS	Hors produits de santé
HTA	Health technology assessment

I

ICH	International conference on harmonisation
ICMRA	International coalition of medicines regulatory authorities
INCa	Institut national du cancer
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRISA	Institut de recherche en informatique et système aléatoire
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine
ITMO	Institut thématique multi-organismes

J

JAMA	Journal of the american medical association
-------------	---------------------------------------------

L

LAGC-AIM	Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires
LF	Lymphome folliculaire
LFB	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LPM	Loi de programmation militaire
LTSI	Laboratoire du traitement du signal et de l'image

M

MDEG	Medical devices expert group
MDS	Médicaments dérivés du sang
MFM	Myofasciite à macrophages
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MITM	Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
MOA	Maitrise d'ouvrage
MOE	Maitrise d'œuvre
MOT	Micro-organismes et toxines
MPUP	Matière première à usage pharmaceutique
MRP	Procédure de reconnaissance mutuelle
MSA	Modification substantielle soumise à l'ANSM pour autorisation
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTI-PP	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement

N

NBOG	Notified body operations group
NDS	National drug control system

O

OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OCLAESP	Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique
OEDT	Observatoire européen des drogues et des toxicomanies
OEEQ	Organisme d'évaluation externe de la qualité
OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMCLs	Official medicines control laboratories
OMS	Organisation mondiale de la santé
ON	Organisme notifié
OTES	Outil de traçabilité entrant sortant

P

PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report
PCA	Plan de continuité des activités
PCR	Polymerase chain reaction
PDCO	Paediatric committee (comité rattaché à l'EMA)
PEMSAC	Plateforme européenne de surveillance des cosmétiques
PGR	Plan de gestion des risques
PIC/s	Pharmaceutical inspection convention and pharmaceutical inspection cooperation
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PMF	Prescription médicale facultative
PMR	Plan de maîtrise de risques par processus
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee (comité rattaché à l'EMA)
PSL	Produits sanguins labiles
PSP	Protocole standard prion
PSUR	Periodic safety update report
PSUSA	Periodic safety update single assessment
PTA	Produits thérapeutiques annexes
PTT	Protocole temporaire de traitement
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information

R

RCP	Résumé des caractéristiques produit
REACH	Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RNLBP	Réseau national des laboratoires biotox-piratox
RPS	Risque psycho-sociaux
RSSI	Responsable de la sécurité des systèmes d'information
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation



S

SATT	Sociétés d'accélération du transfert de technologies
SAWP	Scientific advice working party
SCL	Service commun des laboratoires
SCENIHR	Scientific committee on emerging and newly identified health risks (rattaché à la Commission européenne)
SDRH	Schéma directeur des ressources humaines
SDSI	Schéma directeur des systèmes d'information
SGDSN	Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale
SI	Système d'information
SMI	Système de management intégré
SMQ	Système de management de la qualité
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système national des données de santé (anciennement SNIIRAM)
SNIIRAM	Système national d'informations inter régimes d'assurance maladie (remplacé par SNDS)
SSI	Sécurité des systèmes d'information
STD	Suivi transverse des dossiers

T

TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TROD	Test de diagnostic rapide
TSH	Thyroid-stimulating hormone ou thyroestimuline
TSO	Traitement de substitution aux opiacés

U

UGAP	Union des groupements d'achats publics
-------------	----------------------------------------

V

VHB	Virus de l'hépatite B
VHP	Voluntary harmonisation procedure



ANNEXE 1

Les membres du Conseil d'administration de l'ANSM à juillet 2018

Présidente du Conseil d'administration :

Catherine de SALINS

Vice-président :

Claude PIGEMENT

MEMBRES DE DROIT REPRÉSENTANT L'ÉTAT :

- ◆ Jérôme SALOMON, Directeur général de la santé, représenté par Anne-Claire AMPROU, Céline PERRUCHON ou Anne-Marie HORELLOU,
- ◆ Sabine FOURCADE, Secrétaire général des ministères chargés des affaires sociales, représentée par Agnès QUIOT ou Jean-Marc BETEMPS,
- ◆ Mathilde LIGNOT-LELOUP, Directrice de la sécurité sociale, représentée par Edouard HATTON ou Sophie CASANOVA,
- ◆ Cécile COURREGES, Directrice de la Direction générale de l'offre de soins, représentée par Dominique FELTEN,
- ◆ Virginie BEAUMEUNIER, Directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, représentée par Catherine ARGOYTI,
- ◆ Pascal FAURE, Directeur général des entreprises, représenté par Julie GALLAND ou Alain-Yves BREGENT,
- ◆ Alain BERETZ, Directeur général de la Recherche et de l'Innovation, représenté par Jacques DEMOTES-MAINARD,
- ◆ Amélie VERDIER, Directrice du budget représentée par Claire VINCENTI ou Antoine LETIERS,
- ◆ Le Directeur de l'Union européenne, représenté par Florence CHAMBON.

PARLEMENTAIRES DÉSIGNÉS PAR LE PRÉSIDENT DE LEUR ASSEMBLÉE

Députés

- ◆ Julien BOROWCZYK
- ◆ Josiane CORNELOUP
- ◆ Hélène VAINQUEUR-CHRISTOPHE

Sénateurs

- ◆ Stéphane ARTANO
- ◆ Laurence COHEN
- ◆ Gérard DERIOT

REPRÉSENTANTS DES RÉGIMES OBLIGATOIRES DE BASE D'ASSURANCE MALADIE

Titulaires

- ◆ Olivier LYON-CAEN
- ◆ Jean-Marc SOULAT

Suppléants

- ◆ N. N.
- ◆ Alain MASCLAUX (RSI)



REPRÉSENTANTS DE L'ORDRE DES MÉDECINS ET PHARMACIENS

Ordre national des médecins

- ◆ Titulaire : Jacques MORALI
- ◆ Suppléant : Françoise STOVEN

Ordre national des pharmaciens

- ◆ Titulaire : Carine WOLF-THAL
- ◆ Suppléant : Frédéric LAHIANI

REPRÉSENTANTS DES ASSOCIATIONS D'USAGERS DU SYSTÈME DE SANTÉ

Titulaires

- ◆ Hélène BERRUE-GAILLARD
- ◆ Alain-Michel CERETTI

Suppléants

- ◆ Gisèle KESLER
- ◆ Philippe SCHNEIDER

PERSONNALITÉS QUALIFIÉES DANS LE DOMAINE DE COMPÉTENCE DE L'AGENCE

- ◆ Bernadette DEVICTOR
- ◆ Claude PIGEMENT

REPRÉSENTANTS DU PERSONNEL DE L'AGENCE

- ◆ Lilian BERRUYER
- ◆ Corinne CIVADE
- ◆ Renaud KIESGEN DE RICHTER

MEMBRES AYANT VOIX CONSULTATIVE

- ◆ Dominique MARTIN, Directeur général de l'Agence
- ◆ Marie-Thérèse COCQUEEL, Contrôleur budgétaire de l'Agence
- ◆ Sandrine GABOREL, Agent comptable de l'Agence
- ◆ Annick ALPEROVITCH, Présidente du Conseil scientifique de l'Agence



ANNEXE 2

Les membres du Conseil scientifique de l'ANSM à juillet 2018

10 membres nommés par arrêté du ministre chargé de la Santé sur proposition du Directeur général de l'ANSM, en fonction de leur expertise scientifique dans le domaine des produits de santé, pour une durée de trois ans renouvelable et après une procédure d'appel à candidatures effectuée par l'Agence :

- ◆ Mme Annick ALPEROVITCH
- ◆ M. Éric BELLISSANT
- ◆ M. Alexis ELBAZ
- ◆ M. Éric EZAN
- ◆ Mme Maria-Émilia MONTEIRO
- ◆ M. Marc VASSE
- ◆ M. Jean-Paul VERNANT
- ◆ Mme Nadia YOUNES
- ◆ NN
- ◆ NN

6 personnalités scientifiques nommées par arrêté du ministre chargé de la Santé sur avis du ministre chargé de la Recherche, en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé, pour une durée de trois ans renouvelable :

- ◆ M. Robert BAROUKI
- ◆ Mme Christiane DRUML
- ◆ Mme Christine KUBIAK
- ◆ Mme Greet MUSCH
- ◆ Mme Victoria ROLLASON
- ◆ NN



ANNEXE 3

Avis rendus par la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé en 2017

SUJET	AVIS DE LA COMMISSION
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène (alimémazine) 0,05% sirop, 5 mg comprimé pelliculé sécable et 4% solution buvable en gouttes	Rapport bénéfice/risque jugé défavorable dans l'indication " <i>prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant</i> ".
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène (alimémazine) 0,05% sirop, 5 mg comprimé pelliculé sécable et 4% solution buvable en gouttes	Demande de modification des conditions de prescription et de délivrance de la forme 0,05% sirop : recommande que la spécialité soit soumise à prescription médicale obligatoire (PMO).
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène (alimémazine) 0,05% sirop, 5 mg comprimé pelliculé sécable et 4% solution buvable en gouttes	Souhaite la mise à disposition d'une forme buvable unique disposant d'un compte-gouttes sécurisé (intégré au bouchon). Recommande que : <ul style="list-style-type: none"> ◆ cette spécialité contienne le moins d'éthanol (alcool) possible, ◆ le conditionnement de grand volume soit réservé à l'usage des collectivités et que le volume mis à disposition des patients en pharmacie d'officine soit plus faible.
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène (alimémazine) 0,05% sirop, 5 mg comprimé pelliculé sécable et 4% solution buvable en gouttes	Recommande qu'un conditionnement de 14 comprimés de la spécialité soit mis à disposition en pharmacie d'officine, en remplacement de celui actuellement sur le marché de 50 comprimés. Les boîtes de 50 comprimés seraient réservées à l'usage des collectivités.



SUJET	AVIS DE LA COMMISSION
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène (alimémazine) 0,05% sirop, 5 mg comprimé pelliculé sécable et 4% solution buvable en gouttes	<p>Juge que le rapport bénéfice/risque reste favorable dans l'indication <i>"insomnies occasionnelles et insomnies transitoires"</i>.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souhaite que les rubriques 2 "composition qualitative et quantitative", 6.1. "Liste des excipients", 4.1. "Indications thérapeutiques", 4.4. "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", 4.5. "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et 4.8. "Effets indésirables" des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les rubriques équivalentes des notices soient modifiées.</p> <p>Enfin, dans l'attente d'une forme buvable unique, la Commission souhaite que l'emballage extérieur (conditionnement secondaire) des formes sirop et solution buvable en gouttes soit différencié par des couleurs.</p> <p>En outre, elle souhaite l'apposition d'un logo sur le conditionnement secondaire mettant en garde contre l'effet sédatif de l'alimémazine et la mention du titre alcoolique et de la quantité d'éthanol (alcool).</p>
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène (alimémazine) 0,05% sirop et 4% solution buvable en gouttes	<p>Souhaite que des pédiatres, pédopsychiatres et neurologues soient interrogés afin de connaître l'âge raisonnable à partir duquel les spécialités Théralène peuvent être prescrites dans l'indication <i>"insomnies occasionnelles et insomnies transitoires"</i>.</p>
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor Fort (Troxérotine-Heptaminol-Ginkgo Biloba)	<p>Aucune majorité ne s'est dégagée sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor Fort dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : <i>"Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus...)"</i> et <i>"Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire"</i>.</p>
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor Fort (Troxérotine-Heptaminol-Ginkgo Biloba)	<p>Avis défavorable à la modification des conditions de prescription et de délivrance de la spécialité. La Commission ne souhaite pas que cette spécialité, actuellement en prescription médicale facultative (PMF), soit soumise à prescription médicale obligatoire (PMO).</p>
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor Fort (Troxérotine-Heptaminol-Ginkgo Biloba)	<p>Demande de modification de la rubrique 4.6. "Grossesse et allaitement" du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la rubrique équivalente de la notice de la spécialité.</p>
Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor Fort (Troxérotine-Heptaminol-Ginkgo Biloba)	<p>Demande de modification des rubriques 4.2, 4.5, 4.8. et 5.3 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les rubriques équivalentes de la notice de la spécialité.</p>
Vasoconstricteurs par voie orale	<p>Favorable à la modification des conditions de prescription et de délivrance des vasoconstricteurs par voie orale. La Commission recommande ainsi que ces spécialités, actuellement en prescription médicale facultative (PMF), soient soumises à prescription médicale obligatoire (PMO).</p>
Vasoconstricteurs par voie orale	<p>Souhaite que la réévaluation du bénéfice/risque des spécialités vasoconstricteurs par voie orale à base de pseudoéphédrine (PE), en association avec des antihistaminiques, des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), soit mise en œuvre sans délai.</p>
Vasoconstricteurs par voie orale	<p>Favorable à la mise en place d'une mesure d'impact à deux ans du passage en prescription médicale obligatoire des vasoconstricteurs par voie orale à base de pseudoéphédrine (PE) en association avec des antihistaminiques, des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). La mesure d'impact doit comprendre une analyse des effets indésirables graves et la fourniture de données de posologie sur la dose de pseudoéphédrine et la durée de traitement.</p>
Surveillance du marché des prothèses de hanche à cols modulaires	<p>Recommande :</p> <ul style="list-style-type: none">◆ que les prothèses de hanche à cols modulaires ne soient pas utilisées en l'absence d'anomalie anatomique,◆ qu'un registre observationnel exhaustif sur les prothèses de hanche à cols modulaires soit mis en place.

SUJET	AVIS DE LA COMMISSION
<p>Réévaluation des spécialités à base de suxaméthonium (succinylcholine) Célocurine 50 mg/ml, solution injectable Suxaméthonium Aguettant 50 mg/ml, solution injectable Suxaméthonium Biocodex 50 mg/ml, solution injectable</p>	<p>Souhaite qu'outre les mesures prévues dans le cadre du plan d'actions de l'ANSM relatif à la réduction des risques liés à l'utilisation des spécialités à base de suxaméthonium, une carte identifiant un antécédent de réaction anaphylactique soit délivrée au patient à sa sortie de l'hôpital, dans l'attente d'un bilan allergologique.</p>
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl et génériques)</p>	<p>Souhaite :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ que les spécialités à base de nifuroxazide, actuellement en prescription médicale facultative (PMF), passent en prescription médicale obligatoire (PMO), ◆ qu'un rappel soit effectué auprès des professionnels de santé sur les recommandations sur la prise en charge des diarrhées présumées d'origine infectieuses et qu'une information du grand public soit réalisée en ce sens sur les sites de conseils aux voyageurs.
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl et génériques)</p>	<p>Aucune majorité ne s'est dégagée sur le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl et génériques) dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché.</p>
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl et génériques)</p>	<p>Demande de modification de la rubrique 4.3. "contre-indications" des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et de la rubrique équivalente des notices des spécialités.</p>
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisylgel 0,75%, gel pour application locale et Sédermyl 0,75%, crème)</p>	<p>Rapport bénéfice/risque jugé défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) "<i>traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes</i>".</p>
<p>Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ysoméga, 1g (triglycérides d'acides oméga-3)</p>	<p>Aucune majorité ne s'est dégagée sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ysomega 1g [triglycérides d'acides oméga-3], dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) traitement "<i>des hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez des patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate</i>".</p>
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de méphénésine (Décontractyl 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume, pommade)</p>	<p>Rapport bénéfice/risque de la spécialité Décontractyl 500 mg comprimé jugé défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'adulte "<i>en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses</i>".</p>
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de méphénésine (Décontractyl 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume, pommade)</p>	<p>Rapport bénéfice/risque de la spécialité Décontractyl baume, pommade, jugé défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : "<i>traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire de l'adulte</i>".</p>
<p>Revue des risques de la spécialité Lariam 250mg, comprimé sécable (chlorhydrate de méfloquine), en chimioprophylaxie</p>	<p>Approuve les mesures de réduction du risque et de surveillance suivantes de la spécialité, proposées par l'Agence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ inciter les recommandations françaises, incluant les sites de conseils aux voyageurs, à mieux expliciter la place de la méfloquine en prophylaxie, ◆ faire un point d'information pour rappeler les risques et la place de la molécule dans la chimioprophylaxie du paludisme, relayé par les sociétés savantes, ◆ poursuivre la surveillance du produit au niveau national et européen.



SUJET	AVIS DE LA COMMISSION
Revue des risques de la spécialité Lariam 250mg , comprimé sécable (chlorhydrate de méfloquine), en chimioprophylaxie	Bien que ne relevant pas des compétences de l'ANSM, la Commission propose les mesures suivantes pour optimiser l'utilisation en chimioprophylaxie du paludisme notamment de la spécialité : <ul style="list-style-type: none">◆ relais par les médias "grand public", dans la mesure du possible, du point d'information de l'ANSM relatif aux risques et à la place du chlorhydrate de méfloquine dans la chimioprophylaxie du paludisme,◆ rappel, dans toute information liée à la prévention du paludisme, des mesures complémentaires de protection contre les piqûres de moustique telles que les moustiquaires imprégnées et les produits répulsifs,◆ mise en place, sur les sites de conseils aux voyageurs, d'une carte interactive du Monde afin que les zones d'endémie au niveau local soient aisées à distinguer par les voyageurs et les médecins prescripteurs de spécialités indiquées dans la chimioprophylaxie du paludisme,◆ précision de la conduite à tenir en cas d'apparition de troubles neuropsychiatriques, en particulier pendant le séjour en zone d'endémie, sur la carte de surveillance patient, disponible dans le conditionnement,◆ mention sur les sites de conseils aux voyageurs des coordonnées des Instituts Pasteur locaux selon les pays,◆ rappel de la nécessité d'une consultation aux voyageurs, spécifique et individuelle, chez son médecin traitant, avant un voyage en zone d'incidence de paludisme,◆ réalisation d'une comparaison entre le coût du traitement du paludisme et le coût des spécialités en chimioprophylaxie,◆ alerte de la Haute autorité de santé (HAS) sur les disparités de coûts entre les différentes spécialités indiquées dans la chimioprophylaxie du paludisme et sur le frein à la prise d'une chimioprophylaxie adaptée que constitue le coût de certaines d'entre elles.
Réévaluation nationale du rapport bénéfique/risque de la spécialité Flammazine, crème (sulfadiazine argentique 1%, seule)	Favorable à ce que la rubrique 4.1. (Indications thérapeutiques) du résumé des caractéristiques du produit et de la rubrique équivalente de la notice de la spécialité Flammazine, crème soit modifiée de la manière suivante : Suppression des indications " <i>Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures ; traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter</i> " et remplacement par l'indication " <i>Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2nd degré</i> ".
Réévaluation nationale du rapport bénéfique/risque de la spécialité Flammazine, crème (sulfadiazine argentique 1%, seule)	Rapport bénéfique/risque jugé favorable dans l'indication " <i>Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2nd degré</i> "
Réévaluation nationale du rapport bénéfique/risque de la spécialité Flammazine, crème (sulfadiazine argentique 1%, seule)	Favorable à la modification des rubriques 4.2., 4.3., 4.8. et 5.1. du résumé des caractéristiques du produit et rubriques équivalentes de la notice de la spécialité
Réévaluation nationale du rapport bénéfique/risque de la spécialité Chloraminophène 2 mg, gélule (chlorambucil)	Rapport bénéfique/risque jugé favorable dans les indications " <i>leucémie lymphoïde chronique</i> " et " <i>lymphomes non hodgkiniens</i> "
Réévaluation nationale du rapport bénéfique/risque de la spécialité Chloraminophène 2 mg, gélule (chlorambucil)	Rapport bénéfique/risque jugé défavorable dans les indications " <i>glomérulonéphrites</i> " et " <i>lymphomes hodgkiniens</i> "



ANNEXE 4

Procédures d'arbitrages engagées auprès du CHMP et du PRAC^[1]

Nom de la procédure (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU CHMP			
Haloperidol decanoate	26/06/2014	23/02/2017	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Haloperidol	26/06/2014	23/02/2017	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Etoposide phosphate	22/10/2015	21/04/2017	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Etoposide	22/10/2015	21/04/2017	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Amitriptyline	17/12/2015	23/02/2017	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Desloratadine	17/12/2015	22/06/2017	Article 5(3) du règlement (CE) n° 726/2004
Dienogest/ethinylestradiol	25/02/2016	26/01/2017	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Vancomycin	01/04/2016	18/05/2017	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Escherichia coli bacteria (cells and autolysate)	01/04/2016	22/06/2017	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Paracetamol/ibuprofen 500mg/150mg	10/11/2016	18/05/2017	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Micro Therapeutic Research (various)	15/12/2016	23/05/2017	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Sodium oxybate	26/01/2017	12/10/2017 ^[2]	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Dexrazoxane	23/02/2017	18/05/2017	Article 13 du règlement (CE) 1234/2008
Mepivacaine	14/09/2017	En cours	Article 30 de la directive 2001/83/CE
ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU PRAC			
Gadobenic acid, gadobutrol, gadodiamide, gadopentetic acid, gadoteric acid, gadoteridol, gadoversetamide, gadoxetic acid	17/03/2016	20/07/2017 ^[2]	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	14/04/2016	23/02/2017	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Paracetamol, modified and prolonged release	07/07/2016	13/12/2017 ^[3]	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Human coagulation factor VIII; efmoroctocog alfa; moroctocog alfa; octocog alfa; simoctocog alfa; susoctocog alfa; turoctocog alfa	07/07/2016	14/09/2017 ^[4]	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Methylprednisolone	01/12/2016	31/07/2017	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Nalidixic acid, pipemidic acid, cinoxacin, enoxacin, pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin, rufloxacin, flumequin	09/02/2017	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Sodium valproate, valproic acid, valproate semisodium, valpromide, valproate magnesium	09/03/2017	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Daclizumab	09/06/2017	09/11/2017	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Flupirtine	26/10/2017	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Hydroxyethyl starch	26/10/2017	En cours	Article 107i de la directive 2001/83/CE
Radium Ra223 dichloride	30/11/2017	En cours	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Ulipristal acetate	30/11/2017	En cours	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004

[1] Source : Annual Report 2017, EMA, Annex 17

[2] CHMP opinion date after re-examination procedure

[3] CMDh position date after re-examination procedure

[4] CHMP opinion date after re-examination procedure



ANNEXE 5

Liste des substances actives et spécialités avec une procédure de révision ou de réévaluation du rapport bénéfique/risque au cours de l'année 2017

- ◆ Ginkor fort (troxérutine-heptaminol- ginko biloba)
- ◆ Sibélium (flunarizine)
- ◆ Decontractyl (méphènesine + nicotinate de méthyle)
- ◆ Maxilase (alpha-amylase)
- ◆ Lamaline (paracétamol, poudre d'opium, caféine)
- ◆ Apaisyl (Chlorhydrate d'isothipendyl)
- ◆ Ercefuryl (Nifuroxazide)
- ◆ Curaspot 5%, gel (peroxyde de benzoyle)
- ◆ Flammazine, crème (sulfadiazine argentique 1%)
- ◆ Hydrea (Hydroxycarbamide)
- ◆ Chloraminophene (Chlorambucil)



ANNEXE 6

Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2017 (hors décisions de police sanitaire, décisions individuelles et hors organisation de l'Agence)

Médicaments

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection.

Directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain.

Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil conformément à l'article 59, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Plan d'action antidrogue de l'UE (2017-2020).

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2017-20 du 9 janvier 2017 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'inspection par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et portant simplification de procédures mises en oeuvre par cette agence.

Décret n° 2017-77 du 25 janvier 2017 portant publication de la convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique, signée à Moscou le 28 octobre 2011.

Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits.

Décret n° 2017-707 du 2 mai 2017 relatif à la valeur maximale du délai de dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché faisant suite à une autorisation temporaire d'utilisation d'une ou plusieurs indications d'un médicament.

Décret n° 2017-810 du 5 mai 2017 relatif à la prise en charge et à l'indemnisation des victimes du valproate de sodium et de ses dérivés.

Décret n° 2017-1783 du 27 décembre 2017 modifiant le décret n° 2017-810 du 5 mai 2017 relatif à la prise en charge et à l'indemnisation des victimes du valproate de sodium et de ses dérivés.

Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale.

Arrêté du 19 janvier 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [kétamine].

Arrêté du 27 février 2017 relatif au traitement automatisé de données à caractère personnel dénommé portail de signalement des événements sanitaires indésirables.

Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits et modification de cet arrêté.

Arrêté du 19 juin 2017 relatif au formulaire de demande d'indemnisation des préjudices imputables au valproate de sodium ou à l'un de ses dérivés.

Arrêté du 3 octobre 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.

Arrêtés substances vénéneuses.

Décision du 24 mars 2017 modifiant la décision du 26 décembre 2016 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du CSP portant sur un médicament à usage humain [24/03/2017].

Décisions médicaments génériques.

Décisions pharmacopée.



Produits biologiques

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2017-309 du 10 mars 2017 relatif à la réalisation de l'entretien préalable au don du sang par les personnes qui satisfont aux conditions d'exercice de la profession d'infirmier ou d'infirmière.

Décret n° 2017-389 du 23 mars 2017 relatif aux conditions d'entrée et de sortie du territoire national des tissus, leurs dérivés, des cellules issus du corps humain et des préparations de thérapie cellulaire.

Décret n° 2017-544 du 13 avril 2017 relatif à la mise en oeuvre du code européen unique des tissus et des cellules d'origine humaine et modifiant certaines dispositions relatives à l'assistance médicale à la procréation.

Décret n° 2017-1199 du 27 juillet 2017 modifiant les dispositions relatives à l'Établissement français du sang.

Décret n° 2017-1549 du 8 novembre 2017 relatif à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain et modifiant le code de la santé publique.

Arrêté du 3 mai 2017 relatif à la structure du code européen unique et du numéro unique du don prévus à l'article R. 1245-33 du code de la santé publique.

Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 modifié relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.

Arrêté du 12 septembre 2017 modifiant l'arrêté du 30 juin 2017 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.

Arrêté du 13 décembre 2017 modifiant l'arrêté du 5 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang.

Décision du 7 mars 2017 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du CSP portant sur un produit sanguin labile (07/03/2017).

Décision liste et caractéristiques des produits sanguins labiles.

Décision d'inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires.

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE.

Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission.

Règlement (UE) 2017/852 du Parlement européen et du Conseil du 17 mai 2017 relatif au mercure et abrogeant le règlement (CE) n° 1102/2008.

Règlement d'exécution (UE) 2017/2185 de la Commission du 23 novembre 2017 concernant la liste des codes et des types correspondants de dispositifs établie à des fins de précision du champ couvert par la désignation en tant qu'organisme notifié dans le domaine des dispositifs médicaux au titre du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil et dans celui des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* au titre du règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil.

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2016-1989 du 30 décembre 2016 fixant les missions et les modalités de désignation des laboratoires de biologie médicale de référence.

Décret n° 2017-91 du 26 janvier 2017 relatif à la restriction de la vente, revente ou de l'utilisation des échographes destinés à l'imagerie foetale humaine.

Décret n° 2017-414 du 27 mars 2017 relatif aux sanctions administratives applicables en matière de biologie médicale.

Décision du 03/03/2017 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et les faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro*.

Produits cosmétiques et de tatouage

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Rectificatif au règlement (UE) 2016/314 de la Commission du 4 mars 2016 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (JO L 60 du 5/3/2016).

Règlement (UE) 2017/237 de la Commission du 10 février 2017 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.

Règlement (UE) 2017/238 de la Commission du 10 février 2017 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.

Règlement (UE) 2017/1224 de la Commission du 6 juillet 2017 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.

Règlement (UE) 2017/1410 de la Commission du 2 août 2017 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.

Règlement (UE) 2017/1413 de la Commission du 3 août 2017 modifiant l'annexe IV du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.

Règlement (UE) 2017/2228 de la Commission du 4 décembre 2017 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques et règlement modificatif.

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2017-291 du 6 mars 2017 relatif aux conditions de mise en oeuvre de l'interdiction de mise sur le marché des produits cosmétiques rincés à usage d'exfoliation ou de nettoyage comportant des particules plastiques solides et des bâtonnets ouatés à usage domestique dont la tige est en plastique.

Arrêté du 25 janvier 2017 relatif aux modalités de déclaration des substances et mélanges dans le cadre du système de toxicovigilance.

Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées à l'article L. 1121-16-2 du code de la santé publique.

Autres produits de compétence ANSM

TEXTES NATIONAUX

Décision du 1^{er} février 2017 fixant la forme, le contenu et les modalités de déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code (HPS) (01/02/2017)



Textes transversaux

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlement d'exécution (UE) 2017/556 de la Commission du 24 mars 2017 sur les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil.

TEXTES NATIONAUX

Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine (rectificatif).

Ordonnance n° 2017-51 du 19 janvier 2017 portant harmonisation des dispositions législatives relatives aux vigilances sanitaires.

Loi n° 2017-220 du 23 février 2017 ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en oeuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé.

Décret n° 2017-885 du 9 mai 2017 pris en application de l'ordonnance n° 2017-51 du 19 janvier 2017 portant harmonisation des dispositions législatives relatives aux vigilances sanitaires.

Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

Décret n° 2017-1483 du 18 octobre 2017 relatif aux observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique.

Arrêté du 23 février 2017 modifiant l'arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

Arrêté du 18 avril 2017 portant nomination des membres de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine.



Conception : Dialogues Conseil

Impression : Bialec

Crédit photos : ANSM, Bruno Beucher, Getty, iStock, Shutterstock

Septembre 2018





143/147, boulevard Anatole-France

F-93285 Saint-Denis Cedex

Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

 @ansm

ansm.sante.fr