



RAPPORT
D'ACTIVITÉ
2018

ansm

| Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

SOMMAIRE

Editorial.....	p 4
L'ANSM en quelques mots.....	p 6
Temps forts 2018.....	p 8
Les chiffres clés 2018.....	p 8
Organigramme.....	p 10
Les instances de gouvernance.....	p 12
1 Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.....	p 14
2 Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation pour les patients.....	p 88
3 Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication.....	p 116
4 Renforcer l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation.....	p 152
Glossaire.....	p 176
Annexes.....	p 180



L'Agence ancre la gestion du risque au cœur de ses activités



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



Dominique MARTIN
Directeur général
de l'ANSM

L'année 2018 a été marquée par d'importantes transformations visant à permettre à l'ANSM d'améliorer sa capacité à réaliser l'ensemble de ses missions de santé publique. Ces évolutions se sont inscrites dans une volonté affirmée d'ouverture et d'implication croissante de ses parties prenantes afin d'accroître la pertinence et l'efficacité du service rendu aux usagers.

L'année 2018 a ainsi vu la montée en charge d'une nouvelle structure interne - le CASAR - renforçant la capacité de l'Agence à répondre aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion du risque avec une équipe entièrement dédiée à l'anticipation et à la coordination de tous les événements susceptibles de devenir des situations à risques élevés.

La création de cette structure s'inscrit dans la démarche de "gestion du risque" qui a imprégné l'ensemble des activités en 2018. Elle traduit la volonté de l'Agence d'inscrire l'accomplissement de ses missions en matière de sécurité des produits de santé dans la claire perspective de la sécurité du patient utilisant ces produits. Une telle approche, qui conjugue l'analyse de l'ensemble des risques pharmacologiques, médicaux et sociétaux, s'est accompagnée d'un renforcement des échanges avec les parties prenantes et d'une volonté d'ouverture à l'ensemble de la société.

Inscrire l'accomplissement de ses missions en matière de sécurité des produits de santé dans la claire perspective de la sécurité du patient utilisant ces produits

C'est dans cette perspective que l'Agence a organisé plusieurs consultations publiques comme, par exemple, celle destinée à sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie du paracétamol en cas de mésusage, ou celle relative à la mise en place des nouvelles vaccinations obligatoires portant sur la communication des données de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans. C'est également pour répondre à cet objectif que l'établissement a développé les auditions publiques dans le cadre de comités d'experts diffusés en direct sur internet.

L'Agence a également défini et mis au point une stratégie de mise à disposition publique de ses données relatives aux produits de santé et à ses processus dans le but de la déployer dès 2019. Celle-ci s'inscrit dans le contexte plus large de la politique gouvernementale de valorisation des données.

Parmi les nombreux échanges avec les professionnels de santé, l'Agence a, à titre d'exemple, travaillé avec les médecins généralistes sur les erreurs médicamenteuses en ville, ou encore avec les représentants des spécialités médicales concernées par les situations de tensions d'approvisionnement afin de les surmonter.

Cette volonté d'ouverture plus large et de meilleure association des parties prenantes s'est également traduite dans la réforme des instances scientifiques consultatives initiée à la fin de l'année 2018. L'Agence a lancé un appel à candidatures afin de recruter des experts externes dans tous les domaines relevant de son champ de compétences, mais aussi en sciences humaines et sociales. L'appel était également ouvert aux représentants d'associations de patients et d'utilisateurs agréés au niveau national ou régional qui, à partir de 2019, seront membres à part entière de toutes les instances de gouvernance de l'Agence.

Par ailleurs et afin de mieux répondre aux attentes des parties prenantes pour un accès plus rapide aux traitements innovants, l'Agence a mis en place de nouvelles modalités de traitement des ATU nominatives ainsi qu'un dispositif accéléré (circuits "fast-track") pour les autorisations d'essais cliniques de médicaments dans le but d'améliorer les délais d'instruction des dossiers. Un Centre de pilotage de la stratégie et de l'activité européenne a été mis en place pour renforcer la participation française dans la procédure centralisée, principale porte d'entrée de l'innovation pharmaceutique.

De plus, pour mieux répondre à la demande croissante d'expertise en épidémiologie des produits de santé, l'ANSM et la CNAM ont regroupé leurs équipes de pharmacoépidémiologie au sein d'un Groupement d'intérêt scientifique (GIS) créé en décembre 2018, nommé EPI-PHARE. Cette structure va permettre de renforcer l'expertise publique en épidémiologie qui participe à la surveillance des produits de santé en vie réelle.

Soutenant l'ensemble de ces évolutions, la Politique qualité de l'Agence, adoptée en mars, a débouché en décembre sur la certification ISO 9001 de l'établissement sur le périmètre de la gestion du risque. Cette certification constitue une reconnaissance de la capacité de l'ANSM à sécuriser ses processus et lui permet d'atteindre les principaux objectifs de son Contrat d'objectifs et de performance 2015-2018. Elle constitue un stimulant puissant à poursuivre sa transformation pour mieux répondre aux enjeux de la santé publique et de la société civile.

Ces avancées importantes, qui préfigurent les orientations stratégiques du prochain Contrat d'objectifs et de performance pour les années 2019-2023, pour la préparation duquel l'Agence a mené avec ses tutelles et ses partenaires un travail prospectif tout au long de l'année, ont été menées de pair avec une intense activité pour assurer au quotidien la sécurité des produits de santé et leur mise à disposition dans les meilleures conditions pour les patients. L'Agence a ainsi prononcé plus de 84 000 décisions en 2018. Elles ont été possibles grâce au travail de toutes les équipes de l'Agence dont l'engagement et la mobilisation, au bénéfice du service rendu à l'utilisateur, doivent être salués.

L'ANSM

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

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 d'instances 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
- ◆ Échanger avec les professionnels de santé et les patients sur ses actions et décisions de façon transparente
- ◆ Inspecter les sites de fabrication et de distribution
- ◆ Contrôler la qualité en laboratoire
- ◆ Stimuler la recherche académique indépendante
- ◆ Apporter une expertise juridique et réglementaire
- ◆ 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
- ◆ 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



Temps forts 2018

Mise en place de nouvelles modalités de traitement des ATU nominatives

Mise en place de deux circuits rapides "fast-track" pour les autorisations des essais cliniques de médicaments

Paracétamol : consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage

Délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance

Avis favorable rendu par le CSST sur le principe de l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique en France

84 000 décisions
ont été prononcées par l'ANSM en 2018



GARANTIR LA SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

MÉDICAMENTS

71 130 cas d'effets indésirables ont été recueillis et enregistrés par les CRPV dont **20 192 effets déclarés par des patients**

59 371 cas d'effets indésirables ont été déclarés via les laboratoires pharmaceutiques

98 enquêtes de pharmacovigilance étaient en cours en 2018 avec **17 nouvelles enquêtes ouvertes**

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

2 197 signalements d'erreurs médicamenteuses ou de risque d'erreur médicamenteuse ont été rapportés à l'ANSM

1 987 signalements de défauts de qualité

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

PRODUITS SANGUINS

6 587 effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des donneurs de produits sanguins labiles

8 611 effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de produits sanguins labiles

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

18 838 effets indésirables ont été déclarés en matériovigilance (dispositifs médicaux) dont **682 reçus de patients et associations de patients**

1 344 effets indésirables ont été déclarés en réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*)

INSPECTIONS ET CONTRÔLES EN LABORATOIRE

677 inspections ont été réalisées en 2018 dont **11 % inopinées** et **6 % à l'étranger**

4 225 bulletins d'analyse issus des travaux en laboratoire ont été produits

**Audit de certification
AFNOR** sur le périmètre
"Gérer le risque"

**Création du groupement
d'intérêt scientifique (GIS)
EPI-PHARE** regroupant les
équipes d'épidémiologie
des produits de santé
de l'ANSM et de la CNAM

**Organisation d'une
journée d'échange**
ANSM et Collège de
la médecine générale
sur les erreurs
médicamenteuses
en ville

Chiffres clés 2018

FAVORISER UN ACCÈS RAPIDE À L'INNOVATION POUR LES PATIENTS

5 642 patients nouvellement inclus dans le dispositif des ATUc pour des médicaments

15 987 patients inclus dans le dispositif des ATUc dont **11 342** en initiation de traitement

741 essais cliniques autorisés pour les médicaments et **83** pour les DM et DMDIV

16 dossiers d'AMM en procédure centralisée attribués à la France

18 671 mises à jour d'AMM

1 162 AMM délivrées dont **932** 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 les marchés français et européen**

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

1 265 DPI contrôlées dans le cadre du contrôle interne de l'application des règles déontologiques

1 872 contributions et analyses déontologiques

10 Comités scientifiques spécialisés temporaires créés

32 réunions organisées dans le cadre des Comités d'interface

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

2,9M de visiteurs différents sur le site internet de l'ANSM

16 617 abonnés au compte Twitter de l'ANSM fin 2018 (+ 5 000 en 2018)

+de 23M de visites sur la Base de données publique des médicaments

2 projets associatifs financés dans le cadre du 7^{ème} appel à projets associations

2 nouveaux projets de recherche financés dans le cadre du 7^{ème} appel à projets de recherche

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

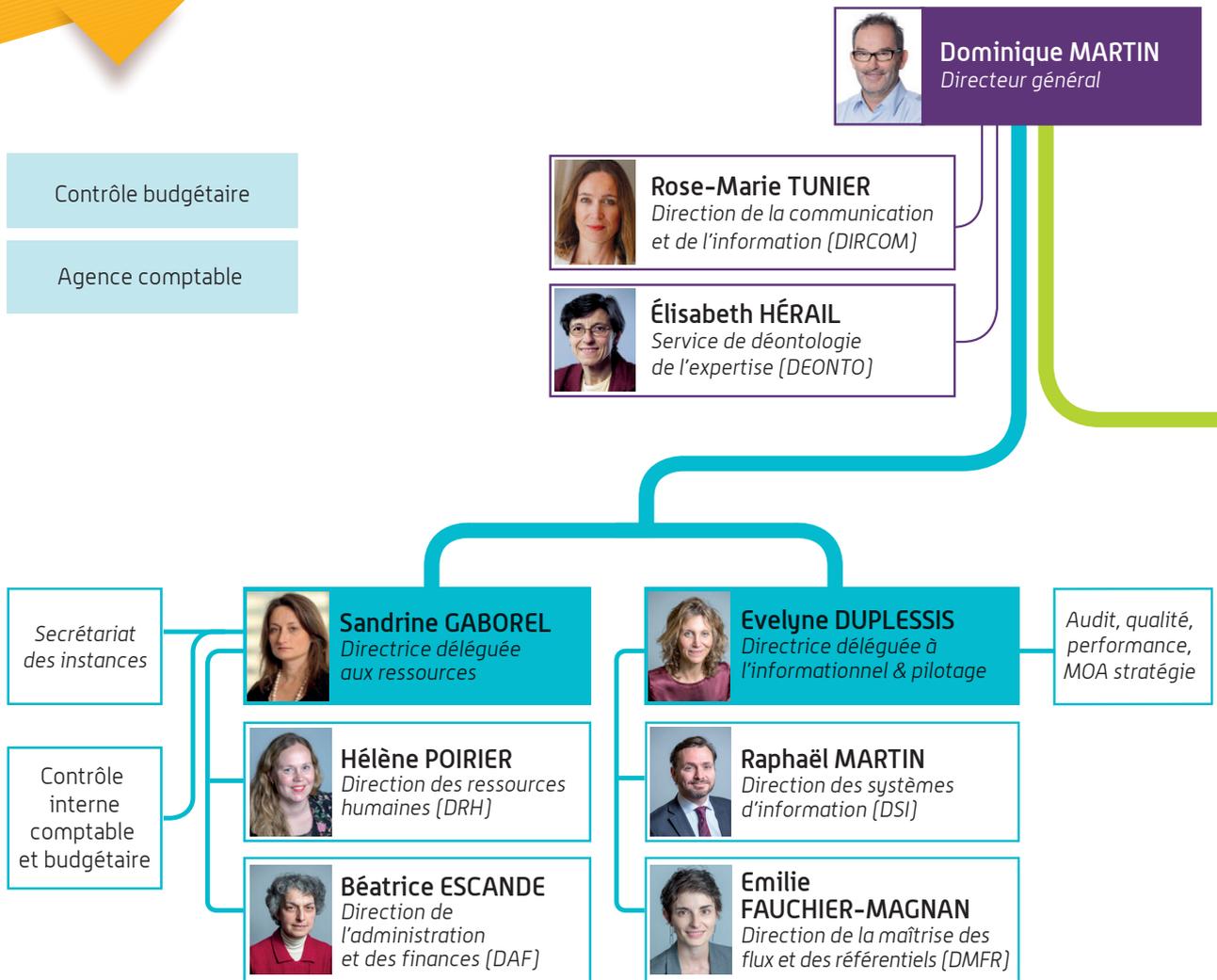
927,2 ETPT

123,5 M€ de budget

58 réunions tenues dans le cadre du dialogue social

Organigramme

(à juillet 2019)



Mahmoud ZUREIK
EPI-PHARE
GIS Epidémiologie

Conseil d'administration

Conseil scientifique



Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

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

Centre de pilotage
de la stratégie européenne [CPSE]

DIRECTIONS MÉTIERS



Carole LE SAULNIER
Direction des
affaires juridiques et
réglementaires [DAJR]



Élodie CHAPEL
Direction des politiques
d'autorisation et
d'innovation [DPAI]



Céline MOUNIER
Direction de la surveillance
[SURV]



Bernard CELLI
Direction de l'inspection
[DI]



Françoise DUPERRAY
Direction des contrôles
[CTROL]

DIRECTIONS PRODUITS



Lotfi BOUDALI
Direction des médicaments en oncologie, hématologie,
transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire,
produits sanguins et radiopharmaceutiques [DNCOH]



Jean-Michel RACE
Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie,
stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie,
pneumologie, ORL, allergologie [CARDIO]



Philippe VELLA
Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie,
anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants,
psychotropes et médicaments des addictions [NEURHO]

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux,
en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie
générique et des maladies métaboliques rares [INFHEP]



Valérie SALOMON
Direction des médicaments génériques, homéopathiques,
à base de plantes et des préparations [GENER]



Thierry SIRDEY
Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques
et des dispositifs de diagnostic in vitro [DMCDIV]



Les instances de gouvernance



Le Conseil d'administration

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

Sa Présidente est Madame Catherine de Salins.

Il est composé de 27 membres parmi lesquels une place importante est accordée aux parlementaires, aux professionnels de santé et aux représentants des patients^[1].

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

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

Le Conseil d'administration fixe les orientations de la politique de l'Agence et adopte le budget. Il s'est réuni à 3 reprises en 2018 (mars, 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.

Son mandat s'est achevé en septembre 2018.

Le Conseil scientifique est en cours de renouvellement. Un appel à candidatures a été lancé en mai 2018 et la nomination des nouveaux membres sera effective en 2019.

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

[1] Liste complète des membres en annexe 1, page 180.

[2] Lire aussi le focus "La réforme des instances consultatives de l'ANSM", page 119.



- ◆ 10 membres sont 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 sont 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.

Il s'est réuni à deux reprises en 2018 (mars et septembre).

En 2018, le Conseil scientifique s'est penché sur la réforme des instances scientifiques de l'ANSM. Cette réforme a été présentée au Conseil d'administration en novembre 2018 et mise en place en 2019^[2].

Le Conseil scientifique a également mené une réflexion sur son bilan depuis 2012 ainsi que sur son évolution. Il devrait désormais occuper un rôle plus stratégique et transversal au sein de l'ANSM.



1

**Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long
de leur cycle de vie**



La gestion du risque **p 16**

La surveillance des médicaments **p 18**

- ◆ La pharmacovigilance..... p 18
- ◆ 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 38
- ◆ Les mesures de réduction du risque..... p 39
- ◆ La gestion des erreurs médicamenteuses..... p 40
- ◆ La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients..... p 43
- ◆ 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 52**

La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* **p 56**

- ◆ La surveillance des incidents et risques d'incidents..... p 59
- ◆ L'activité du contrôle du marché..... p 61
- ◆ Le contrôle de la publicité..... p 69

La surveillance des autres produits de santé **p 70**

- ◆ La surveillance des produits cosmétiques..... p 70
- ◆ La surveillance des produits de tatouage..... p 71

L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé **p 72**

- ◆ L'inspection des essais cliniques et non cliniques..... p 74
- ◆ L'inspection des médicaments et de leurs matières premières..... p 75
- ◆ L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques..... p 78
- ◆ L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*..... p 80
- ◆ L'inspection des produits cosmétiques..... p 81

Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire **p 82**

- ◆ Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques..... p 84
- ◆ Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux..... p 86
- ◆ Les campagnes de contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et de tatouage..... p 87

La gestion du risque

En intégrant la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes ses décisions, l'ANSM cherche ainsi à réduire les risques pour tout patient exposé aux produits de santé.

Ce nouveau principe se caractérise plus particulièrement par les actions suivantes :

- ♦ la priorisation, selon une analyse de risque, de toutes les activités de surveillance,
- ♦ le renforcement des études d'épidémiologie,
- ♦ le développement d'une stratégie de veille et d'anticipation conformément à la stratégie d'ouverture de l'Agence,
- ♦ la mise en place d'une coordination des situations à risque élevé (SRE).

Pour répondre à cette nouvelle dimension, l'ANSM a créé fin 2017 son Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR) pour faciliter la gestion des alertes les plus sensibles et ainsi favoriser la capacité de réponse de l'Agence tant en interne qu'en externe,

notamment au vu de son exposition grandissante dans un environnement en santé national et européen en profonde mutation.

L'équipe du CASAR est chargée d'anticiper et de coordonner tous les événements susceptibles de devenir des situations à risque élevé (SRE), qu'elles soient issues des signalements reçus ou des données et informations qui ont été recueillies.

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

Le CASAR évalue les situations qui lui sont rapportées par une analyse de risques intégrant notamment l'impact sociétal, l'acceptabilité de la situation et la maîtrise interne et externe des risques.

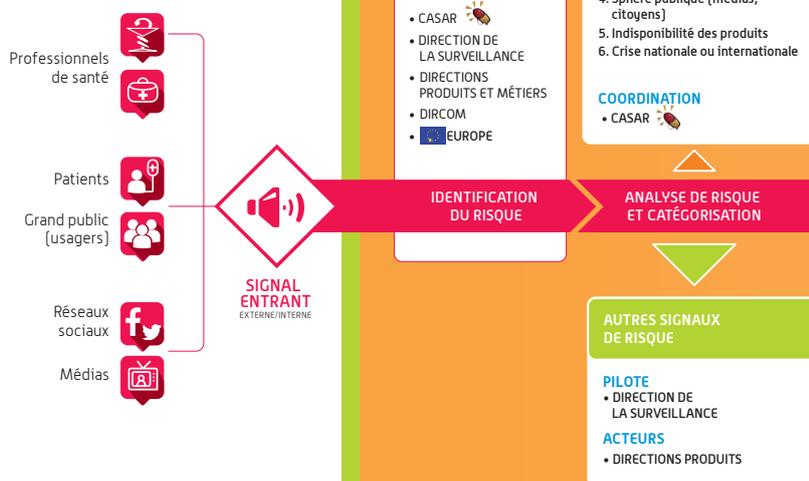
données
2018

Gestion de

77 SRE

dont certaines particulièrement sensibles : Levothyrox, Androcur^[1], implants mammaires macro texturés^[2], Valsartan^[3] et le Brexit^[4]

[1] Lire aussi le focus "Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiomes", page 24.
 [2] Lire aussi le focus "Implants mammaires : investigations de l'ANSM sur le risque de LAGC", page 63.
 [3] Lire aussi le focus "Défaut qualité de médicaments à base de sartans", page 45.
 [4] Lire aussi le focus "La préparation du Brexit", page 147.



Faits marquants

2018

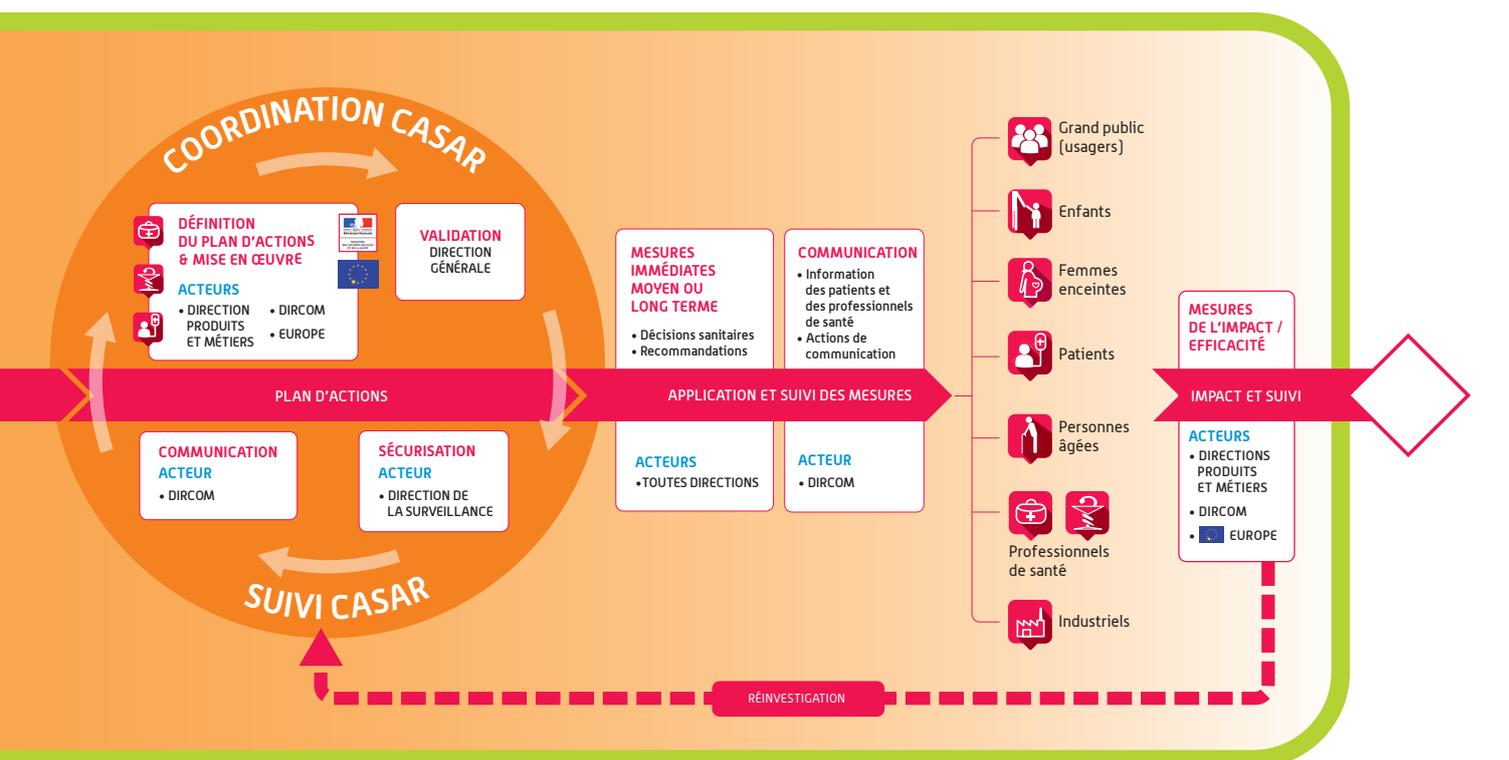
- ♦ **Certification du CASAR au titre de la norme ISO 9001** sur ses activités de gestion des sujets sanitaires (audit en décembre 2018 et certification en janvier 2019).
- ♦ **Mise en place avec la Direction générale de la Santé / CORRUSS d'un protocole de fonctionnement commun sur l'exercice de la veille et de la sécurité sanitaire** (août).

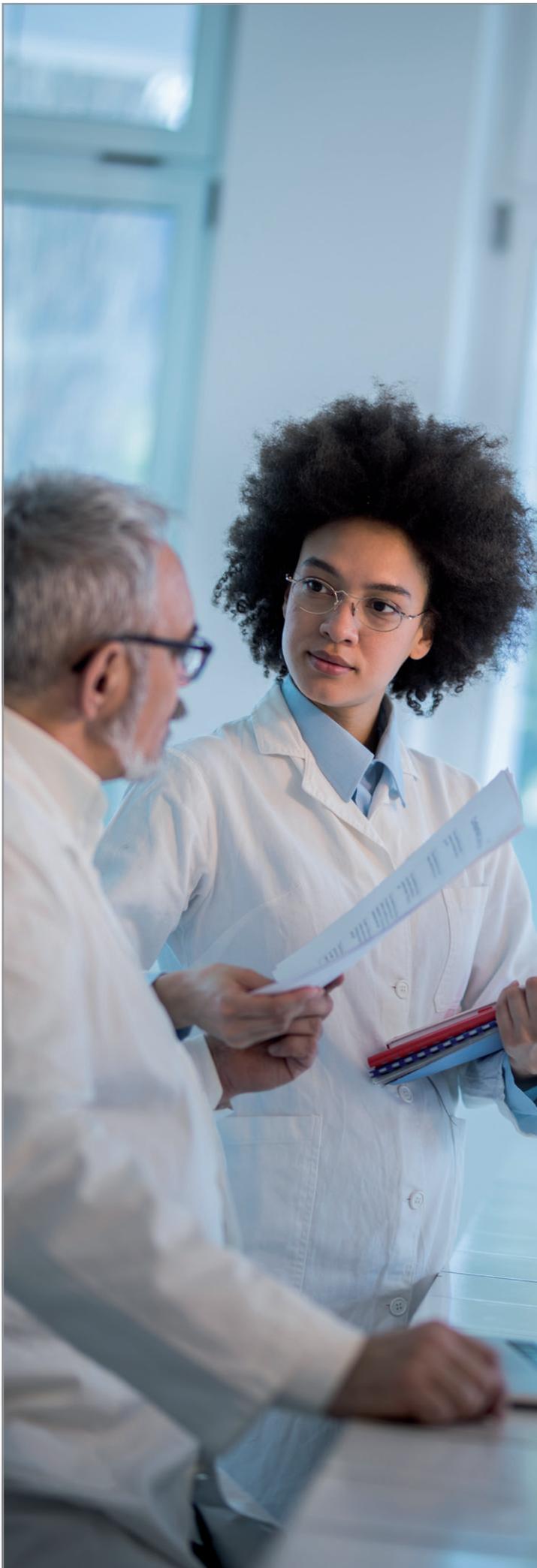
Il crée ensuite les conditions de la concertation interne, en vue d'établir rapidement les mesures immédiates de réduction des risques et de définir un plan d'action ainsi qu'un calendrier de réalisation.

Il travaille en relation étroite avec la Direction générale, les Directions de la communication et de la surveillance et veille à la coordination avec l'ensemble des parties prenantes.



FAIRE DE LA GESTION DU RISQUE,
LE PRINCIPE D'ACTION COMMUN À TOUTES NOS DÉCISIONS
**GESTION D'UNE SITUATION
À RISQUE ÉLEVÉ (SRE)**





La surveillance des médicaments

L'ANSM exerce 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 et de la surexposition aux médicaments,
- ♦ la détection, la caractérisation, la hiérarchisation 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, en lien avec les industriels, 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 qualité de médicaments,
- ♦ le contrôle *a priori* de la publicité en faveur des médicaments.

La pharmacovigilance

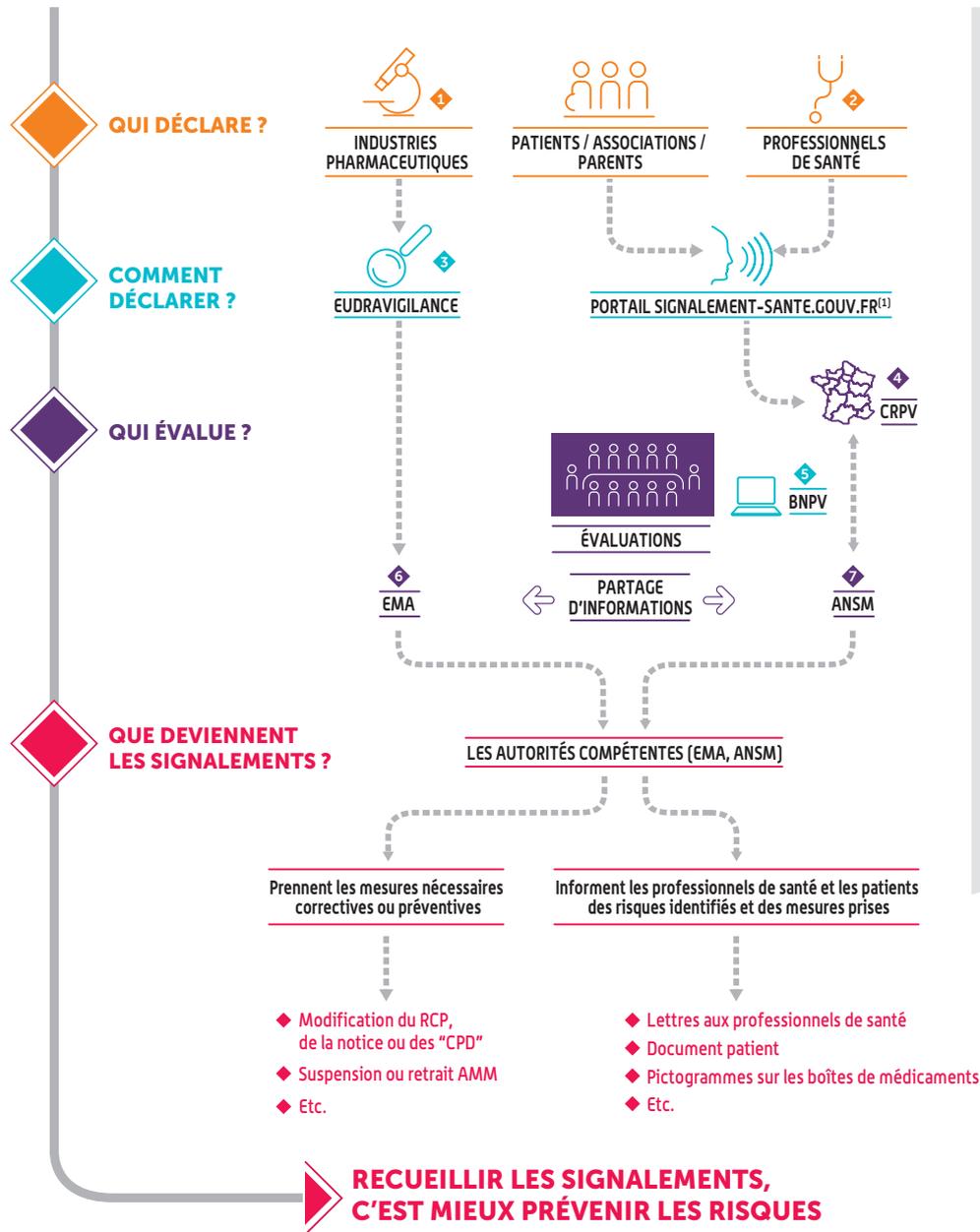
La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments.

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.

[1] Les déclarations peuvent également être effectuées par téléphone, courrier ou message électronique auprès des CRPV.

LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

Les professionnels de santé, les usagers du système de santé et les 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 d'être lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé.

Depuis 2017, un portail de déclaration en ligne des événements sanitaires indésirables (www.signalement-sante.gouv.fr) a été mis en place par le ministère chargé de la Santé, en partenariat avec les agences de santé, en particulier l'ANSM.

Ce portail, destiné à renforcer les vigilances en matière de sécurité sanitaire tout en simplifiant les démarches de signalement, est accessible à tous, professionnels de santé et usagers.

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.

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

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 Centres régionaux de pharmacovigilance recueillent, enregistrent, analysent les déclarations et conduisent des expertises.

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 leur 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 réalisent 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. Les CRPV jouent un rôle essentiel en termes de détection de signal en portant à la connaissance de l'ANSM, parmi les déclarations, celles qui constituent des signaux potentiels, sous la forme de cas marquants, et en réalisant des travaux d'expertise. Ces expertises permettent de confirmer/infirmier et caractériser un signal ou un risque.

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

Faits marquants

2018

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. Elle les analyse en vue d'identifier tout nouveau risque ou évolution d'un risque connu.

L'ANSM peut mettre en œuvre des études de pharmacoépidémiologie 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^[1].

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

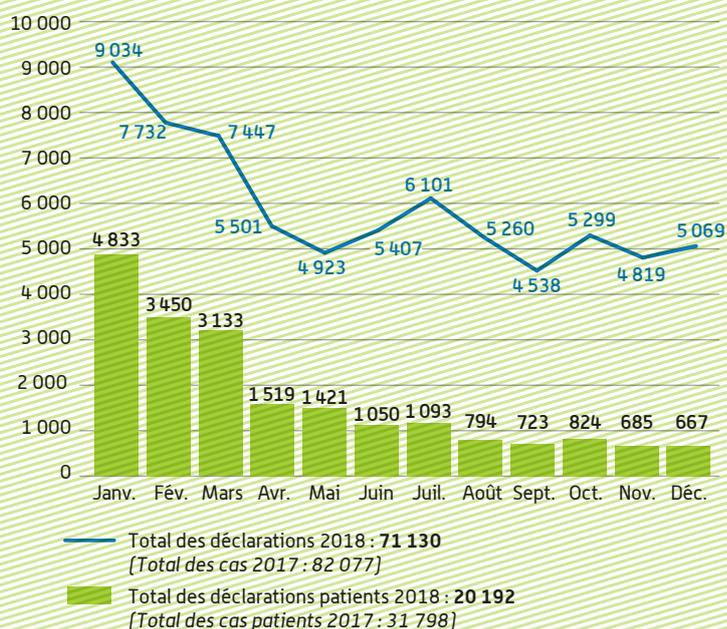
L'ANSM examine et prend les mesures destinées à prévenir ou réduire les risques afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments.

- ◆ Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) (février et décembre).
- ◆ Arrêt de commercialisation de la lotion anti-poux Prioderm à la suite du renforcement de ses conditions de prescription (décembre).
- ◆ Arrêt des initiations de traitement par fluindione (Préviscan) (novembre).
- ◆ Rappel sur les risques liés à l'utilisation des préparations coliques (novembre).
- ◆ Rappel sur le syndrome de perfusion du propofol (septembre).
- ◆ Rappel du bon usage du diclofenac après la publication d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasculaire (septembre).
- ◆ Réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse : mise à disposition des guides et du formulaire d'accord de soins actualisés (juillet).
- ◆ Rappel des précautions d'usage concernant le Lariam (méfloquine) (mai).
- ◆ Esmya (acétate d'ulipristal) : suspension des initiations et surveillance de la fonction hépatique des patientes en cours de traitement (février).
- ◆ Rappel sur le bon usage de l'amoxicilline injectable afin de diminuer le risque de cristalluries (février).
- ◆ Actualisation des "Bonnes pratiques de pharmacovigilance" (février).
- ◆ Rappel sur le bon usage des patchs de nicotine (janvier).

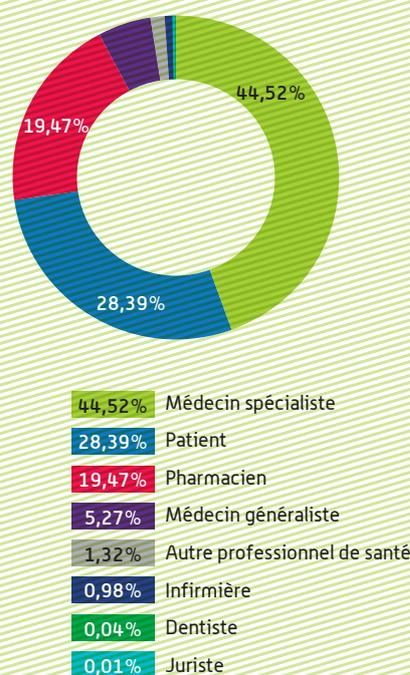
[1] Lire aussi "La réalisation d'études indépendantes en pharmacoépidémiologie", page 35.

données 2018

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



PROFIL DES DÉCLARANTS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES ENREGISTRÉS



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

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV ⁽¹⁾	46 497	47 089	55 761	82 077 ⁽²⁾	71 130
♦ dont cas d'effets indésirables graves	30 156	30 412	35 622	42 715	34 387
♦ dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	1 983	2 331	3 061	31 798	20 192
Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des laboratoires pharmaceutiques ⁽³⁾	-	-	-	-	59 371
♦ dont cas d'effets indésirables graves	14 101	15 411	17 109	23 433	18 436

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

[2] La tendance de 2014 à 2018 est à une hausse régulière du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables. En 2017, la forte hausse constatée est essentiellement due aux nombreuses déclarations rapportées avec la nouvelle formule du Levothyrox.

[3] Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux.

Faits marquants

2018

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 et 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 relecteur au sein des CRPV.

Le ou les industriels pharmaceutiques concernés par une enquête sont informés par l'ANSM dès lors que des données doivent être fournies par leurs soins, selon des délais et des modalités d'envoi fixés par l'Agence.

L'expert rapporteur rassemble, valide et analyse quantitativement et qualitativement toutes les données disponibles et rédige un rapport. L'expert relecteur 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 général 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).

◆ Dans le cadre de la loi sur l'extension de l'obligation vaccinale à 8 valences supplémentaires pour l'enfant de moins de 2 ans (jusqu'alors recommandés) en complément des 3 valences obligatoires, l'ANSM s'est engagée à suivre la mise en œuvre de la nouvelle politique vaccinale en lien avec le ministère chargé de la Santé. À ce titre, l'Agence a mis en place en 2018 un suivi national de pharmacovigilance pour chaque vaccin concerné par cette obligation.

◆ Mise en place d'une enquête de pharmacovigilance relative à l'acétate de cyprotérone et risque de méningiome⁽⁴⁾ suite au nombre croissant de cas de méningiomes sous acétate de cyprotérone rapportés en France.

◆ Mise en place d'une enquête nationale de pharmacovigilance concernant les spécialités à base de 5-Fluorouracile (5 FU) et capécitabine, dans le cadre d'une approche globale de surveillance renforcée pour ces spécialités, en complément des différents travaux de pharmacovigilance réalisés sur le sujet. L'objectif de cette enquête est notamment d'évaluer l'impact des recommandations du GPCO publiées le 24 février 2018 sur le risque de toxicité liée au déficit en DPD.

◆ Mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance concernant les traitements utilisés chez les patients contaminés par le virus Ebola et définis dans l'arrêté du 18 septembre 2014 modifié par l'arrêté du 31 octobre 2014.

données
2018

98 enquêtes de pharmacovigilance étaient en cours en 2018

17 nouvelles enquêtes ouvertes

9 réunions du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) avec discussion collégiale de 42 enquêtes nationales de pharmacovigilance

NOMBRE DE NOUVELLES ENQUÊTES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

2014	2015	2016	2017	2018
24	14	21	8	17

(4) Lire aussi le focus "Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiomes", page 24.

Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiomes

Afin de sécuriser l'utilisation des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone (AC), l'ANSM a mis en place un dispositif d'information afin de susciter l'échange entre le patient et son médecin. L'ensemble des outils de ce dispositif a été élaboré en lien avec les représentants des utilisateurs et des professionnels de santé concernés.

L'acétate de cyprotérone (AC) est un médicament notamment utilisé :

- ◆ chez la femme, dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant par une augmentation du système pileux (hirsutisme),
- ◆ chez l'homme, pour atténuer les symptômes du cancer de la prostate,
- ◆ dans le traitement de certaines formes de paraphilie (déviance sexuelle) en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

Les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire et les utilisations chez l'enfant et chez la femme ménopausée ne sont pas recommandées.

Des travaux remontant à 2009

En 2009, une étude⁽¹⁾ a mis en évidence une association entre l'AC et la survenue de méningiomes. Le dossier a été porté et évalué au plan européen par la France et l'Allemagne. En 2011, à l'issue de la réévaluation européenne, le RCP et la notice des médicaments de l'AC comprimés dosés à 50 et 100 mg ont été modifiés pour notamment préciser que le méningiome est une contre-indication à la prise d'AC et que sa survenue doit entraîner l'interruption du traitement.

Depuis, une surveillance particulière de ces médicaments a été mise en place. Une enquête de pharmacovigilance, présentée en 2014, sur le risque de méningiome associé à l'AC et aux autres progestatifs, n'a pas permis de quantifier ce risque ni de conclure à un éventuel effet classe sur l'ensemble des progestatifs.

Une étude épidémiologique pour mesurer/objectiver le risque

Pour quantifier la force du lien existant entre la prise d'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome, une étude pharmaco-épidémiologique, réalisée à partir des données du SNDS, a été mise en place par la CNAM en 2016⁽²⁾.

Les résultats préliminaires ont été présentés au groupe de travail épidémiologie de l'ANSM en avril 2018. Il est désormais établi que l'acétate de cyprotérone favorise le développement de méningiome, particulièrement s'il est prescrit à forte dose et pendant une longue durée. En effet, l'étude de la CNAM a montré que ce risque est multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne supérieure ou égale à 25 mg par jour. Il est multiplié par 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à la posologie de 50 mg par jour, ou 10 ans à 25 mg par jour.

Les actions de l'ANSM auprès des professionnels et des patients

Suite aux résultats de cette étude, l'ANSM a constitué un comité pluridisciplinaire d'experts indépendants afin de discuter des conditions d'utilisation et de prescription de ces médicaments en vue de limiter le risque de méningiome. Ce comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) était composé d'endocrinologues, endocrinologue-pédiatres, gynécologues, neurochirurgiens et dermatologues.

À l'issue de sa première réunion de juin 2018, le comité a proposé que des recommandations soient élaborées avec les professionnels de santé. Les sociétés savantes concernées ont donc été mobilisées pour sensibiliser leurs membres aux résultats principaux de l'étude CNAM et établir des recommandations transitoires d'utilisation de l'AC dans l'attente de recommandations plus spécialisées à venir établies lors du deuxième CSST.

- ◆ L'ANSM a envoyé ces recommandations transitoires le 20 septembre 2018 à l'ensemble des professionnels de santé concernés.
- ◆ En complément, l'ANSM a également mis en place un numéro vert pour répondre aux interrogations des patients ou de leur entourage.

Sur la base de ces recommandations transitoires, les experts du CSST ont été consultés **une seconde fois en octobre 2018** pour définir les conditions générales d'utilisation de l'AC (indication, posologie, durée de traitement, précautions d'emploi ainsi que mesures de surveillance du risque (imagerie cérébrale)).

- ◆ Ces recommandations consolidées, visant à limiter le risque de méningiome, ont été envoyées le 8 octobre 2018 aux professionnels de santé.

L'ANSM a souhaité qu'un dispositif d'information puisse être également déployé afin de susciter l'échange entre le médecin et ses patients et de garantir ainsi la bonne information de ces derniers.

Soucieuse que ce dispositif puisse répondre aux attentes à la fois des professionnels et des patients, l'Agence a impliqué l'ensemble des parties prenantes dans son élaboration. Ainsi, un groupe de travail réunissant les représentants des utilisateurs d'AC, les représentants des professionnels de santé concernés ainsi que l'Assurance maladie s'est réuni le 16 novembre puis le 19 décembre 2018 afin d'échanger sur les modalités d'information souhaitées pour améliorer la prise en charge et la prévention.

Les actions proposées ont été :

- ◆ la création d'une attestation annuelle d'information, co-signée par le patient et le prescripteur, indispensable pour toute délivrance du médicament en pharmacie (obligation inscrite dans les conditions de prescription et de délivrance des spécialités),
- ◆ l'élaboration d'un document d'information pour les utilisateurs,
- ◆ l'envoi de courriers adressés individuellement aux patients et aux prescripteurs d'AC, en lien avec la CNAM.

La mise à disposition de ce dispositif sera effective en juin 2019.

À ce jour, une diminution d'environ 50 % des ventes d'AC est observée en France témoignant de l'efficacité des premières mesures mises en place au plan national. Compte tenu de la sur-prescription et du mésusage, particulièrement observés dans notre pays, il est attendu des mesures qui seront déployées en 2019 une baisse drastique des délivrances d'acétate de cyprotérone.

L'ANSM poursuivra ses actions avec notamment la mise en place d'une nouvelle étude épidémiologique de méthodologie similaire afin de quantifier le risque de méningiome associé à l'utilisation d'autres progestatifs (lutényl et lutéran notamment).

[1] FROELICH S. et al., Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas?, Endocrine abstracts, 2008, vol. 16, p. 158.

[2] Étude CNAM : "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015".

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, depuis le 22 novembre 2017, des effets indésirables non graves survenus en Europe, provenant des autorités compétentes nationales ou des laboratoires pharmaceutiques.

La France y contribue de façon importante par le biais des données collectées par :

- ♦ les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrés 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 travaille en étroite collaboration avec l'EMA et les autorités compétentes des autres États membres pour assurer la surveillance et la sécurité d'emploi des médicaments en France et dans le reste de l'Union européenne. L'ANSM participe ainsi activement 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 commune européenne permettant de suivre le rapport bénéfice/risque des médicaments : signaux, PSUSA, PGR, arbitrage, etc.

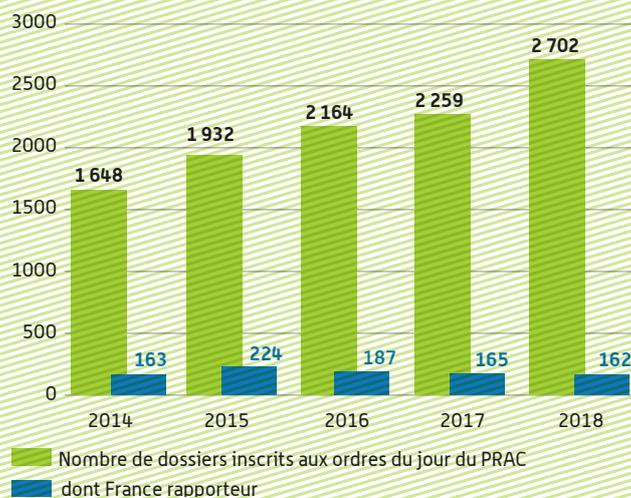
données
2018

+ de **2M** de cas d'effets indésirables en 2018, dont un peu plus de **172 000** en provenance de patients, rapportés à la base de données européenne (EudraVigilance)

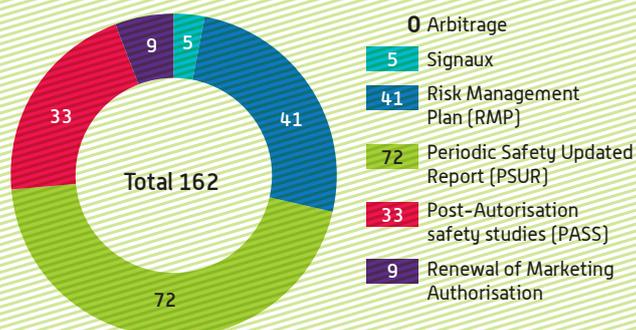
37% d'augmentation de cas d'effets indésirables déclarés entre 2017 et 2018, qui s'explique par l'obligation de transmission des cas non graves vers EudraVigilance instaurée depuis fin 2017

7% des notifications par les États membres en provenance de l'UE proviennent des CRPV français, soit **71 130 sur 1 028 386**, 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 RAPPORTEUR)



[1] Lire aussi "La représentation de l'ANSM dans les instances européennes", page 148.

Faits marquants

2018

- ◆ **Réévaluation européenne du rapport bénéfique/risque de :**
 - Esmya (ulipristal)
 - Solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) : maintien des AMM sous réserve du strict respect des conditions d'utilisation (août).
- ◆ **Réévaluation des données de l'utilisation de :**
 - Valproate et dérivés au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (février).
 - Spécialités de la classe des rétinoïdes (toutes indications) : risque tératogène et risque neuro-psychiatriques (février).
- ◆ **Recommandations aux professionnels de santé concernant les médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide et le risque de cancers de la peau associés (novembre).**
- ◆ **Finalisation de l'évaluation européenne (arbitrage selon l'article 31) sur les antibiotiques quinolones et fluoroquinolones et le risque d'effets indésirables durables, handicapants et potentiellement irréversibles touchant principalement les muscles, les articulations et le système nerveux (octobre).**
- ◆ **Initiation d'une réévaluation des données liées au risque d'erreur médicamenteuse avec les produits à base de méthotrexate.**

Bilan des procédures d'arbitrage

LES OBJECTIFS

Les procédures d'arbitrage servent à répondre aux préoccupations majeures 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'ANSM est sollicitée (comme d'autres autorités compétentes) 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 Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh), si elle concerne uniquement des médicaments autorisés selon une procédure nationale mais présents dans plusieurs États membres.

données
2018

17 procédures d'arbitrage ont été finalisées en 2018⁽²⁾ dont **8 concernaient la pharmacovigilance** (selon les articles 31, 20 ou 107i de la législation en matière de pharmacovigilance).

Les 9 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] Voir aussi le tableau complet des procédures d'arbitrage en annexe 2, page 182.

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

VigiBase est une base de données internationale de pharmacovigilance mise en place en 1968 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 150 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance. La France participe au programme depuis 1986.

La France est le 5^{ème} pays contributeur, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

données
2018

754 531 cas issus de la Base nationale
de pharmacovigilance,
transmis par la France
au 31 décembre 2018

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR ⁽¹⁾ cumulées au 31/12/2018
États-Unis	8 721 109
Corée	1 320 707
Royaume-Uni	888 933
Chine	846 540
France	754 531
Allemagne	725 686
Canada	634 450
Italie	463 887
Thaïlande	354 209
Autres	3 734 349
Total	18 444 401

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

Les activités de surveillance et d'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments lors de la grossesse, de l'allaitement et sur la reproduction reposent sur la cellule "Grossesse" de l'ANSM, en appui des Directions produits de l'Agence.

Cette entité multidisciplinaire, mise en place en 2017 au sein de la direction de la Surveillance, a pour mission d'apporter une expertise spécifique en préclinique, en clinique et en pharmacoépidémiologie.

données 2018

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

42 signaux transmis par les CRPV dont les 3/4 avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures

42 signaux issus de la littérature ont été reçus et traités dont **21 %** ont abouti à des actions par la cellule grossesse (variations, initiation de signaux européens, etc.) et **29 %** concernaient des signaux ayant des actions en cours de traitement

2 déclenchements de signal européen (Carbimazole et Olanzapine)

16 analyses de plans d'investigation pédiatrique

8 dossiers d'AMM étudiés

12 participations aux réunions ICH S5 (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use - Safety reproductive toxicology)

5 réunions du groupe de travail "Grossesse-Allaitement-Reproduction" organisées





Publication d'une brochure d'information "médicaments et grossesse" (novembre)

Ce document à destination des patients complète la brochure publiée en 2017 en partenariat avec le Collège de médecine générale, à destination des professionnels de santé.



Ces brochures ont été développées afin de rappeler la démarche générale concernant la conduite à tenir face à l'existence ou la mise en place d'un traitement médicamenteux chez des patientes enceintes, susceptibles de l'être ou en âge de procréer.

AVK : contre-indication chez toutes les femmes enceintes sauf celles porteuses de valve cardiaque (novembre)

La cellule grossesse a coordonné un travail collaboratif au sein du groupe de travail "Reproduction-Grossesse-Allaitement" qui a procédé à l'évaluation du bénéfice de l'utilisation des AVK au cours de la grossesse au regard du risque tératogène connu. Ces discussions ont abouti au renforcement du niveau de recommandation en contre-indiquant les AVK chez toutes les femmes enceintes sauf celles porteuses de valve cardiaque. Une communication générale auprès des professionnels de santé et des patients avec le bon usage des AVK et l'arrêt d'initiation de traitement par fluindione a été diffusée : "Quoi de neuf concernant les Antivitamines K ?".

Rétinoïde par voie topique : nouvelle contre-indication pendant la grossesse (octobre)

L'ANSM a informé, au travers d'un point d'information diffusé sur son site internet, de la décision européenne de contre-indiquer les rétinoïdes par voie topique pendant la grossesse ou chez les patientes qui envisagent une grossesse. Cette décision fait suite à la réévaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) du rapport bénéfice/risque des rétinoïdes par voie orale qui a conclu que le risque tératogène des rétinoïdes par voie topique ne peut être exclu, bien qu'un passage dans la circulation sanguine des rétinoïdes à travers la peau semble négligeable.

Acétazolamide : contre-indication et contraception obligatoire (octobre)

À la suite de la réception d'un signal sur l'acétazolamide transmis par les CRPV, la cellule grossesse a procédé à l'analyse des données concernant le risque lié à l'exposition in utero à cette substance et les conclusions ont été discutées au sein du groupe de travail "Reproduction-Grossesse-Allaitement" et avec les sociétés savantes d'ophtalmologie et du glaucome. Au regard du risque de survenue d'effets malformatifs et fœtotoxiques chez les fœtus/nouveau-nés exposés à l'acétazolamide pendant la grossesse, l'ANSM a décidé de renforcer les mesures de réduction du risque avec la mise en place d'une contre-indication pendant la grossesse et la mise en place d'une contraception chez les femmes en âge de procréer.

Une lettre a été adressée aux professionnels de santé et un point d'information a été diffusé sur le site internet de l'ANSM.

Mise à jour de l'information du résumé des caractéristiques des produits utilisés en anesthésie générale chez la femme enceinte et le jeune enfant, groupe de travail de l'EMA (août)

La France a participé au groupe de travail non clinique de l'EMA (Non-clinical Working Group - NcWG) concernant l'utilisation des anesthésiques généraux chez la femme enceinte et le jeune enfant. Cette évaluation a notamment permis de mettre à jour l'information du résumé caractéristique de ces produits et d'inclure notamment une référence aux données animales dans la rubrique grossesse.

Mycophénolate : évolutions des recommandations sur la contraception et l'accord de soins (juin-juillet)

Les mesures de prévention de la grossesse chez les femmes traitées par mycophénolate avaient été renforcées en 2015 et 2016 au niveau européen et national. Cependant, après concertation avec les associations d'usagers et les professionnels de santé, il est apparu nécessaire de les adapter afin d'améliorer leur observance et donc leur efficacité. Les évolutions ont porté sur les recommandations concernant la contraception et sur la périodicité de l'accord de soins qui devient annuelle.

Ces mesures de réduction du risque ont fait l'objet d'une communication auprès des professionnels de santé et des patients et le guide pour les patients, celui pour les professionnels de santé et le formulaire d'accord de soins ont été actualisés.

Dolutegravir : signal d'anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants exposés in utero (mai)

L'ANSM, en lien avec l'EMA, l'OMS et la FDA, a informé les professionnels de santé de l'existence d'un nouveau signal sur le risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise, en début de grossesse, du dolutegravir, antirétroviral indiqué dans le traitement du VIH.

De plus, et bien que l'évaluation de ce nouveau signal soit toujours en cours et dans l'attente des résultats, l'ANSM recommande depuis mai 2018, en application du principe de précaution et en lien avec l'EMA et les recommandations thérapeutiques françaises :

- ◆ de remplacer rapidement le dolutegravir par un autre anti-rétroviral chez toute femme traitée par dolutegravir au premier trimestre de la grossesse, dans la mesure des possibilités d'alternatives thérapeutiques appropriées pour la patiente,
- ◆ de mettre en place une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer et traitées par dolutegravir,
- ◆ de ne pas prescrire ce médicament aux patientes ayant un désir de grossesse,
- ◆ aux femmes traitées par dolutegravir de ne pas arrêter leur traitement sans avoir préalablement consulté leur médecin.

Valproate : arbitrage européen élargissant les mesures de réduction du risque (mai)

Le 31 mai 2018, à la suite d'une réévaluation européenne initiée par l'ANSM, la Commission européenne a entériné les mesures de réduction du risque déjà instaurées en France et les a élargies.

Désormais, afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (10,7% de malformations) et fœtotoxique (jusqu'à 30 à 40% de troubles neuro-développementaux) :

Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué :

- ◆ pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée,
- ◆ chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

Par ailleurs, pour mémoire, depuis juillet 2017 en France :

Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :

- ◆ pendant la grossesse,
- ◆ chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

Pour plus d'informations, un dossier est mis à disposition sur le site de l'ANSM :



Pour en savoir plus, vous pouvez consulter le dossier "Médicaments et grossesse" sur le site de l'ANSM :



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 afin notamment de prévenir toute pratique qui pourrait exposer l'utilisateur à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés. La surveillance des usages non conformes, qui recouvrent l'utilisation hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) est un sujet majeur de préoccupation de l'Agence à la fois parce que le mésusage est fréquent et qu'il est une source majeure d'effets secondaires mais aussi parce que les modalités d'intervention sont complexes et souvent difficiles à mettre en œuvre.

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,

La surveillance des usages non conformes est un sujet majeur de préoccupation de l'Agence

♦ **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 consommations 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,

Faits marquants

2018

- ♦ **Arrêt de commercialisation de la lotion anti-poux Prioderm** à la suite du renforcement de ses conditions de prescription (décembre).
- ♦ **Antipsychotiques** : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique (octobre).
- ♦ **Metformine et risque d'acidose lactique** en cas d'insuffisance rénale : rappel sur le bon usage (janvier).
- ♦ **Ibuprofène** : rappel sur le bon usage après la publication d'une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire (janvier).

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 accompagner 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 éducationnel (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° du code de la Santé publique lui permet également de décider des sanctions financières.

données 2018

45 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 **69 %** d'entre elles. Les autres situations étaient en cours d'évaluation au 31 décembre 2018

Faits marquants

2018

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 avec 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.

- ◆ Publication d'une étude sur **l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** (décembre).
- ◆ **Pour la 4^{ème} 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'une étude sur **l'évolution de la consommation des antalgiques en France et en Europe** (mars).



La réalisation d'études indépendantes en pharmacoépidémiologie

Le développement d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé permet de disposer, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, 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'une équipe 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 Système national des données de santé (SNDS, anciennement SNIIRAM), disponibles à l'ANSM depuis septembre 2013.

De plus, afin 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'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP), l'INSERM UMR1018 et l'Institut de recherche technologique bcom.

données
2018

17 études de pharmacoépidémiologie ont été mises en œuvre par l'ANSM en 2018

7 études parmi les 17 mises en œuvre ont donné lieu à une communication publique des résultats (rapport, article scientifique et/ou communication dans un congrès scientifique) :

- ♦ Risques de troubles neuro-développementaux et mentaux après exposition au valproate *in utero* (en collaboration avec la CNAM)
- ♦ Suivi de l'utilisation des produits à base de lévothyroxine à partir d'octobre 2017
- ♦ Risque ischémique et hémorragique après pose de stent coronaire (en collaboration avec la HAS)
- ♦ Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France
- ♦ Incidence des hémopathies malignes secondaires à un cancer du sein en France
- ♦ Utilisation du Truvada dans la prophylaxie préexposition du VIH
- ♦ Arthroèses lombaires et risque thrombo-embolique

10 études non finalisées en 2018 seront poursuivies en 2019 :

- ♦ Exposition au mycophénolate parmi les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse
- ♦ Risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques
- ♦ Risques associés à l'exposition au valproate chez les enfants - Etude exploratoire
- ♦ Risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons au long cours
- ♦ Suivi d'indicateurs d'effets indésirables des vaccins conjointement à la mise en place de l'extension de l'obligation vaccinale
- ♦ Risque d'hémopathie maligne 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
- ♦ Conséquences de l'arrêt de commercialisation du dispositif de stérilisation définitive Essure
- ♦ Lévothyrox : utilisation de la nouvelle formule et risques associés

Activité des deux plateformes de pharmaco-épidémiologie

Au cours de cette quatrième 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 inhibiteurs de la DPP-4, les statines et les thérapeutiques médicamenteuses coûteuses et innovantes. Elle a également débuté de nouveaux projets méthodologiques comme, par exemple, la surveillance de l'utilisation des médicaments à partir des données de remboursements.

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 l'alitrétinoïne, l'abiratérone et l'enzalutamide.

Les 2 plateformes ont par ailleurs fait l'objet en 2018 d'un audit financier et d'une évaluation scientifique externe et indépendante, afin de permettre à l'ANSM de disposer d'une vue globale et précise sur la structuration des plateformes, leur capacité à mener des études et la qualité scientifique de leur production durant leurs 4 années d'existence. À la suite de ces évaluations et compte-tenu des résultats, l'ANSM a décidé de prolonger les 2 plateformes pour une durée de 1 an dans l'attente de la mise en place d'un nouveau dispositif en lien avec la création du GIS EPI-Phare

Faits marquants

2018

- ◆ **Création du Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE** regroupant les équipes d'épidémiologie des produits de santé de l'ANSM et de la CNAM (décembre)^[1].

- ◆ **Études de pharmaco épidémiologie de l'ANSM publiées dans des revues à comités de lecture en 2018**

BOUILLON K., BERTRAND M., BADER G., LUCOT J.P., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M.
Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA*, 2018, vol. 319(4), p. 375-387. doi:10.1001/jama.2017.21269.

KIRCHGESNER J., LEMAITRE M., CARRAT F., ZUREIK M., CARBONNEL F., DRAY-SPIRA R.
Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 2018, vol. 155(2), p. 337-346.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.012.

LASSALLE M., COLAS S., RUDNICH A., ZUREIK M., DRAY-SPIRA R.
Is There a Cardiotoxicity Associated With Metallic Head Hip Prostheses? A Cohort Study in the French National Health Insurance Databases. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, vol. 476(7), p. 1441-1451. doi: 10.1097/01.blo.0000533617.64678.69.

BLOTIÈRE P.O., WEILL A., DALICHAMPT M., BILLIONNET C., MEZZAROBBA M., RAGUIDEAU F., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M., COSTE J., ALLA F.
Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, vol. 27(7), p. 763-770. doi: 10.1002/pds.4556. [Epub 2018 May 15].

COSTE J., BILLIONNET C., RUDNICH A., POUCHOT J., DRAY-SPIRA R., GIRAL P., ZUREIK M.
Statins for primary prevention and rhabdomyolysis: A nationwide cohort study in France. *Eur J Prev Cardiol.*, 2018, vol. 26(5), p. 512-521. doi: 10.1177/2047487318776831. [Epub 2018 May 15].

BOUYER B., RUDNICH A., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M., COSTE J.
Thromboembolic risk after lumbar spine surgery: a cohort study of 325,000 French patients. *J Thromb Haemost*, 2018, vol. 16(8), p. 1537-1545. doi: 10.1111/jth.14205.

BILLIOTI DE GAGE S., COLLIN C., LE-TRI T., PARIENTE A., BÉGAUD B., VERDOUX H., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M.
Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs*, 2018, vol. 32(7), p. 673-684. doi: 10.1007/s40263-018-0537-1.

CHAIGNOT C., ZUREIK M., REY G., DRAY-SPIRA R., COSTE J., WEILL A.
Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165,334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, vol. 27(11), p. 1239-1248. doi: 10.1002/pds.4635. [Epub 2018 Sep 25].

LASSALLE M., COLAS S., ZUREIK M., DRAY-SPIRA R.
Reply to the Letter to the Editor: Is There a Cardiotoxicity Associated With Metallic Head Hip Prostheses? A Cohort Study in the French National Health Insurance Databases. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, vol. 476(12), p. 2462-2463. doi: 10.1097/CORR.0000000000000525.

[1] Lire aussi le focus "L'ANSM et la CNAM s'associent pour créer EPI-PHARE, une structure d'expertise publique en épidémiologie des produits de santé" ci-contre.



L'ANSM et la CNAM s'associent pour créer EPI-PHARE, une structure d'expertise publique en épidémiologie des produits de santé

Fin décembre 2018, Dominique Martin, Directeur général de l'ANSM, et Nicolas Revel, Directeur général de la CNAM, ont signé une convention afin de créer un Groupement d'intérêt scientifique (GIS), regroupant les équipes d'épidémiologie des produits de santé des deux établissements.

Appelé EPI-PHARE, ce GIS est une structure publique d'expertise en épidémiologie des produits de santé. Elle a pour mission de répondre à la demande croissante d'études basées sur l'exploitation des données complexes et de très grande ampleur du Système national des données de santé (SNDS) et ce, de manière réactive.

Les études d'épidémiologie des produits de santé permettent notamment d'identifier plus précocement et plus précisément les risques liés aux produits de santé et d'éclairer les décisions des pouvoirs publics en matière de sécurité sanitaire. Ce fut le cas par exemple des travaux sur l'exposition in utero à l'acide valproïque (Dépakine et Dépakote) et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et les risques associés pour les enfants, la survenue de méningiome parmi les femmes traitées par acétate de cyprotérone (Androcur), la sécurité des vaccins anti-HPV, la survenue d'accidents thromboemboliques veineux en lien avec les contraceptifs oraux combinés, le risque hémorragique associé aux nouveaux anticoagulants oraux, les risques associés au dispositif de stérilisation définitive féminine Essure ou encore sur la nouvelle formule du Lévothyrox.

Le GIS réalisera, pilotera et coordonnera des études épidémiologiques en vie réelle sur les produits de santé, selon un programme de travail structuré. Ce programme de travail

aura pour but de réaliser des études d'utilisation des produits de santé, ciblant notamment le mésusage, les populations considérées comme fragiles (personnes âgées, nourrissons et enfants, femmes enceintes...) ou les nouveaux médicaments, ainsi que des études sur la sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux. Il sera validé par le Conseil scientifique du GIS, composé de 8 personnalités scientifiques indépendantes reconnues sur le plan international et présidé par le Professeur Bernard Bégaud.

Le GIS apportera également son expertise dans l'évaluation d'études réalisées par d'autres acteurs (équipes académiques ou laboratoires pharmaceutiques).

Par ailleurs, il apportera un appui méthodologique à l'utilisation des données du SNDS et développera une politique d'animation scientifique pour la communauté scientifique académique. Le GIS s'appuiera également sur les plateformes de pharmacoépidémiologie rassemblant des équipes universitaires indépendantes. Enfin, il financera également des équipes académiques indépendantes des intérêts privés pour la réalisation d'études.

Dans un contexte d'ouverture large des données de santé, cette structure d'expertise publique, soutenue par le ministère des Solidarités et de la Santé, a vocation à monter en puissance, à être renforcée et à s'ouvrir à d'autres institutions ayant des activités dans le domaine des produits de santé.



EPI-PHARE
épidémiologie des produits de santé
GIS ANSM - CNAM

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.

En 2018, le programme de suivi du rapport 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 2018, le rapport bénéfice/risque de 7 substances actives a été revu dans le cadre d'une procédure de révision ou de réévaluation^[3].

[1] Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 120.

[2] Voir le tableau récapitulatif des avis rendus par la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque en 2018 en annexe 3, page 184.

[3] Voir la liste complète en annexe 4, page 186.

Fait marquant

2018

- ◆ **Curaspotaqua 5%, gel (peroxyde de benzoyle) :** retrait de la liste des médicaments disponibles en libre accès et renforcement de l'information sur ses modalités d'administration, en raison d'effets indésirables et de mésusage (décembre).

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments est garante de l'adaptation de l'arsenal thérapeutique

Les mesures de réduction du risque

Des mesures systématiques encadrent le bon usage du médicament : ce sont les informations du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les professionnels de santé et de la notice pour les patients, le conditionnement du médicament ou l'instauration de conditions de prescription et de délivrance. Lorsqu'elles semblent insuffisantes pour assurer un usage sûr et efficace, des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) peuvent être mises en œuvre.

Les MARR sont destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient. Ce sont :

- ◆ les lettres aux professionnels de santé,
- ◆ les documents d'information pour les professionnels de santé et/ou patients, sur divers supports : lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation,
- ◆ les programmes d'accès restreint : l'accès au produit est soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, de dispensation ou d'utilisation (distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses).

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
2018

50 lettres aux professionnels de santé diffusées en 2018

Mesures additionnelles de réduction du risque :

- ◆ Nouvelles mesures mises en place pour **24** substances actives (48 documents)
- ◆ Mises à jour : **31** substances actives (60 documents)

Faits marquants

2018

- ◆ Création de la rubrique "Mesures additionnelles de réduction du risque" qui permet d'accéder aux documents validés par l'ANSM



- ◆ Recommandations sur les noms des médicaments (février).



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 effet indésirable (les erreurs potentielles et les risques d'erreurs médicamenteuses ou erreurs latentes) ainsi que sur les erreurs médicamenteuses donnant lieu à des effets indésirables [en coordination avec la pharmacovigilance].

Le "guichet erreurs médicamenteuses" a été mis en place en 2005. Il recueille et traite les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs en lien direct avec un médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), de sa dénomination ou de toute autre information qui lui est relative : notice, RCP, ou autre document d'information. Depuis 2005, le nombre de signalements a été multiplié par 5.

Parmi ces signalements, l'ANSM évalue ceux qui sont prioritaires ainsi que les dossiers de pharmacovigilance comportant une problématique particulière en termes d'erreurs afin que, si cela s'avère pertinent, des mesures de réduction des risques soient mises en œuvre. Ses mesures 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...).

Pour en savoir plus sur les erreurs médicamenteuses : consultez notre vidéographie "Qu'est-ce qu'une erreur médicamenteuse ?"

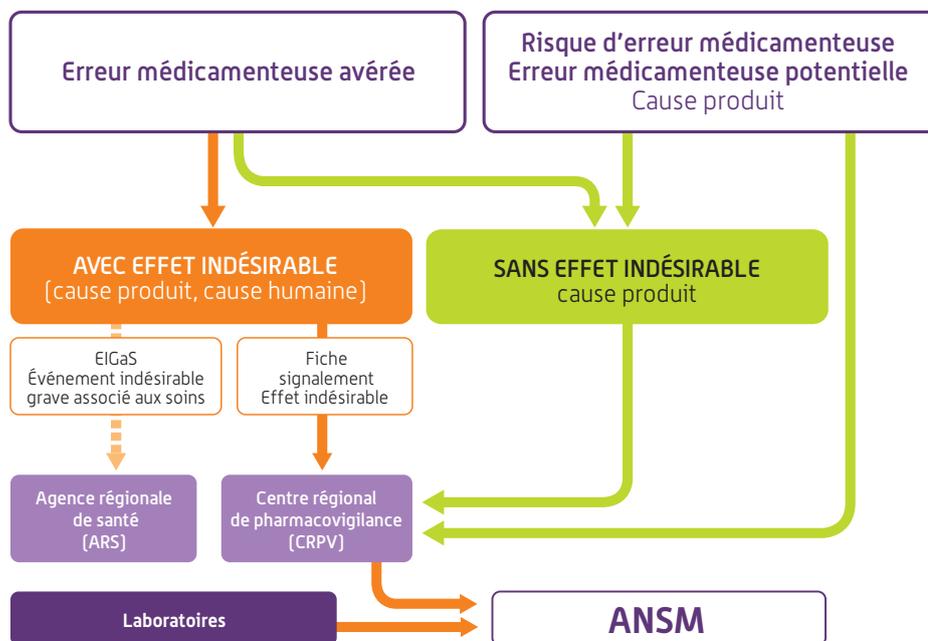


CIRCUIT DE SIGNALLEMENT DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

PROFESSIONNELS DE SANTÉ, PATIENTS

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

Portail signalement-sante.gouv.fr



données
2018

2 197 signalements ont été rapportés à l'ANSM dont 1 940 erreurs avérées, 119 erreurs potentielles et 138 risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes)

ÉVOLUTION DES SIGNALLEMENTS D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES



58% des signalements d'erreurs avérées ont entraîné un effet indésirable (dont la moitié considérée comme grave au regard des critères de la pharmacovigilance)

38% des signalements d'erreurs avérées n'ont pas entraîné d'effet indésirable. Le descriptif n'a pas permis de préciser si l'erreur a entraîné un effet indésirable pour les 4 % restants

Faits marquants

2018

- ◆ Organisation d'une **journée ANSM et Collège de médecine générale** consacrée aux Erreurs médicamenteuses en ville [novembre]^[1].
- ◆ **Phosphoneuros** : des modifications de la posologie et de la pipette graduée pour administration orale ont été apportées à la spécialité Phosphoneuros, solution buvable en gouttes (flacon de 120 ml). Ces changements font suite à des signalements d'erreurs médicamenteuses chez des nouveaux-nés, qui ont conduit à des surdosages parfois graves, voire d'évolution fatale [décembre].
- ◆ **Théralène** : restriction des indications et actualisation des informations relatives au profil de sécurité. Ces médicaments sont désormais soumis à prescription médicale obligatoire et l'aspect et les couleurs des conditionnements extérieurs de Théralène 0,05 % sirop et de Théralène 4 % suspension buvable ont été modifiés afin d'éviter le risque de confusion entre les 2 formes [septembre].
- ◆ **Matières premières utilisées dans la réalisation d'une préparation pharmaceutique à base de vitamine D et risques de confusion de dosages** : rappel des recommandations suite à une erreur médicamenteuse dans la réalisation d'une préparation magistrale à base de vitamine D ayant conduit à un surdosage d'évolution favorable (août).
- ◆ **Viperfab-Viperatab** : remise à disposition de la spécialité Viperfav suite à une rupture de stock ayant conduit à la mise à disposition d'une spécialité importée du Royaume-Uni (Viperatab). Possible coexistence temporaire de Viperfav et Viperatab : l'ANSM a rappelé les différences (indications, composition, présentation et posologie) entre les deux spécialités afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse [juillet et août].
- ◆ **Céritinib (Zykadia 150 mg-gélule)** : nouvelle posologie recommandée d'initiation du traitement. La notice présente dans les boîtes sur le marché n'incluait pas encore cette modification. Aussi, dans l'attente de l'actualisation et afin de prévenir de tout risque d'erreur médicamenteuse, l'ANSM a recommandé aux prescripteurs d'indiquer la posologie avec les modalités de prise de Zykadia et aux pharmaciens de remettre le feuillet patient informant de la modification de la posologie [juillet].
- ◆ **Exjade (déférasirox)** : les spécialités Exjade 90 mg et 360 mg, comprimés pelliculés, commercialisées en France depuis janvier 2018 sont destinées à remplacer définitivement les spécialités Exjade 125 mg et 500 mg, comprimés dispersibles, à compter du 26 juillet 2018. Afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse, des informations sur les principales différences entre le comprimé pelliculé et le comprimé dispersible ont été détaillées dans un guide "prescripteur" et dans un livret d'information "patient" [juillet].
- ◆ **Fluconazole sous forme de poudre pour suspension buvable (Triflucan et génériques)** : changement du dispositif d'administration et de l'expression du dosage à la suite d'une harmonisation européenne. Afin d'éviter toute erreur médicamenteuse, une campagne de communication a été réalisée (lettre aux professionnels de santé, point d'information, feuillet patient, message DP, message par les logiciels d'aide à la prescription) [juin].
- ◆ **Céfépime (Axepim et ses génériques)** : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale. Des erreurs de posologie chez le patient insuffisant rénal ont conduit à des manifestations graves (neurotoxicité) parfois d'évolution fatale pour le patient [avril].
- ◆ **Fiasp (insuline asparte), solution injectable à 100 unités/ml** : changement de couleur du conditionnement. En Europe, des cas d'erreurs d'administration de l'insuline rapide Fiasp (conditionnements de couleur jaune) au lieu de l'insuline basale Tresiba 100 unités/ml (conditionnements de couleur vert clair) ou inversement, ont été rapportés. Ce type de confusion peut avoir des conséquences médicales graves, en particulier une hyper ou une hypoglycémie [avril].
- ◆ **Recommandations sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide** : ces recommandations ont pour objectif de réduire le risque d'erreur médicamenteuse et de favoriser le bon usage des médicaments en facilitant l'identification du médicament et en améliorant la visibilité, la lisibilité et la compréhension de son étiquetage [février].
- ◆ **Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale** : dans le cadre de l'élargissement de l'utilisation des médicaments antidiabétiques contenant de la metformine aux patients présentant une insuffisance rénale modérée, l'ANSM a rappelé l'importance d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée, afin d'éviter le risque d'acidose lactique. En effet, des cas de surdosage avec la metformine ayant conduit à une acidose lactique secondaire à une insuffisance rénale ont été rapportés, dont certains d'issue fatale [janvier].

[1] Lire aussi le focus "Une journée d'échange ANSM & CMG sur les erreurs médicamenteuses en ville", page 136.

La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients

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

Dans le cadre des risques de ruptures de stock des médicaments, l'action de l'ANSM est concentrée sur les médicaments "essentiels" dénommés MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) ou dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique.

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

En 2016, de nouveaux textes avec des dispositions législatives et réglementaires prévues par la loi de modernisation du système de santé, sont venus renforcer 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. Depuis le premier trimestre 2018, des informations sur les approvisionnements sont publiées sur le site de l'Agence pour les vaccins concernés par l'obligation vaccinale et pour 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 stock,
- ♦ 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 rupture (exemple : Comité de pilotage sur les immunoglobulines humaines (IGh) tenu en mai 2018, Comité de pilotage sur les facteurs de la coagulation sanguine (FCS) en octobre 2018 et semaine européenne de vaccination (SEV) en octobre 2018).

L'Agence participe aux travaux européens visant à harmoniser l'approche des États en termes de prévention et gestion des ruptures de stocks de médicaments.

Pour en savoir plus sur les risques de ruptures de stock et les ruptures de stock, consultez notre infographie



Faits marquants

2018

- ◆ **Tensions d'approvisionnement des spécialités à base d'héparine sodique** (décembre).
- ◆ **Fortes tensions d'approvisionnement en spécialités à base de 5-Fluorouracile** (septembre).
- ◆ **Ruptures de stock prolongées de Sinemet** (lévodopa/carbidopa) : mise en place d'un plan d'actions afin d'éviter toute interruption de traitement chez les patients concernés (septembre).
- ◆ **Recommandations pour faire face à d'importantes difficultés d'approvisionnement de Célestène** 0,05% solution buvable en gouttes et ses génériques (septembre).
- ◆ **Tensions d'approvisionnement des sartans** suite au défaut qualité relatif à la présence d'impuretés dans la matière première (à partir de juillet)⁽¹⁾.
- ◆ **Sécurisation de l'approvisionnement en Extencilline** suite à l'arrêt de fabrication de la Benzathine benzylpénicilline du laboratoire Sandoz (juillet).
- ◆ **Tensions d'approvisionnement des spécialités à base de Cytarabine** (à partir d'avril).
- ◆ **Difficultés d'approvisionnement en benzathine benzylpénicilline** (février).
- ◆ **Tensions d'approvisionnement des spécialités LFB** suite à la non-conformité aux BPF (à partir de novembre)⁽²⁾.

données
2018

En 2018, une augmentation du nombre de signalements a été constatée. Elle a concerné notamment des produits du système cardiovasculaire et du système nerveux, des produits anti-infectieux généraux à usage systémique et des médicaments dérivés du sang.

11% des signalements concernent les sartans (99 signalements)

5% des signalements concernent les produits LFB (45 signalements)

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



(1) Lire aussi le focus "Défaut qualité de médicaments à base de sartans", ci-contre.

(2) Lire aussi le focus "Fortes tensions d'approvisionnement en médicaments dérivés du sang produits par LFB Biomédicaments", page 54.

Le 26 juin 2018, l'Agence européenne des médicaments (EMA) informe l'ANSM d'un défaut qualité concernant certains médicaments à base de valsartan, utilisés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et en post infarctus du myocarde récent.

Le défaut consiste en la présence d'une impureté, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) classée par l'OMS comme cancérigène probable chez l'homme, retrouvée dans la substance active valsartan, fabriquée par une société chinoise et commercialisée en Europe et à travers le monde.

Cette impureté n'était pas attendue et n'a pas été détectée lors des contrôles de routine.

Tenant compte du lien qui est fait entre la survenue de cette impureté et le procédé de fabrication, des investigations sont conduites au niveau européen et international dans la mesure où d'autres sartans peuvent être potentiellement concernés. Ainsi, ces investigations, ayant porté en premier lieu sur le valsartan ont ensuite été élargies à 4 autres sartans de structure proche : l'irbesartan, le candesartan, le losartan et l'olmesartan, et ont conduit dans les différents pays, au rappel des lots des médicaments présentant des teneurs en impureté (NDMA, NDEA [N-nitroso-diéthylamine] ou NMBA [4-(methyl)(nitroso) amino]butanoic acid), autres impuretés de la famille des nitrosamines identifiées dans le cadre des contrôles) supérieures aux teneurs limites définies par l'EMA.

L'ANSM a participé à ces investigations, notamment en mettant à contribution ses propres laboratoires de contrôle. Ainsi, depuis l'été 2018, l'ANSM, en lien avec les laboratoires de contrôle officiels de l'Union européenne (OMCL) a participé à la mise au point de méthodes de contrôle. Elle a par ailleurs procédé à des analyses de médicament à base de sartans (et de matières premières) disponibles en France et dont la synthèse peut potentiellement conduire à la formation de ces impuretés.

Par ailleurs, dans ce contexte, dès juillet 2018, l'ANSM a élaboré différents documents d'information afin d'accompagner les patients et les professionnels de santé, tels que plusieurs points d'information, lettres aux professionnels de santé, questions/réponses, affiches à apposer dans les officines ainsi que différentes infographies sur la conduite à tenir pour les patients et les professionnels de santé dans le cadre de leur prise en charge. Des recommandations à l'attention des professionnels de santé ont en outre été élaborées afin de réserver les stocks disponibles aux patients sans alternatives pendant une période de fortes tensions d'approvisionnement, consécutives à des rappels de lots importants.

Ces actions ont été menées en lien étroit avec l'Ordre national des pharmaciens, l'Ordre national des médecins, le Collège de la médecine générale, les sociétés savantes, associations de patients ainsi que la Caisse nationale d'assurance maladie.

Un numéro vert a également été mis en place afin de répondre aux interrogations des patients et professionnels de santé.

De plus, afin d'assurer un approvisionnement suffisant et ainsi couvrir les besoins des patients français, l'ANSM a demandé à l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des sartans ou d'autres alternatives, de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires, en augmentant notamment leurs capacités de production. Un suivi régulier des stocks et approvisionnements a également été mis en place et une information actualisée sur la couverture prévisionnelle en France des besoins en valsartan et autres sartans est publiée chaque mois sur le site internet de l'ANSM pour renseigner les professionnels de santé et le public sur la disponibilité de ces médicaments.

En outre, dans la suite des différents rappels de lots effectués en France entre juillet et décembre 2018 et des investigations conduites au niveau français et international, des mesures complémentaires ont été demandées par l'EMA et l'ANSM aux fabricants afin qu'ils assurent leur obligation de qualité et de sécurité de l'ensemble des médicaments à base de sartans présents sur le marché français ou à venir.

Ainsi, il a été décidé au niveau européen, que des contrôles sur ces impuretés soient conduits directement sur les matières premières (sous la responsabilité du fabricant) avant toute mise en production des médicaments à base de sartan, et ce dès le 1^{er} janvier 2019. Ce contrôle, en amont de la fabrication, est une vérification pour garantir la qualité des médicaments.

En complément, l'ANSM a demandé à tous les fabricants commercialisant ces sartans en France, de réaliser avant le 31 mars 2019 des contrôles des teneurs de ces impuretés pour les substances actives entrant dans la composition des médicaments disponibles ou prochainement disponibles dans les pharmacies françaises et produits avant le 1^{er} janvier 2019.

Toutes les informations relatives à ce sujet sont disponibles dans un dossier thématique sur le site de l'ANSM.



LA GESTION DES DÉFAUTS QUALITÉ

L'ANSM réalise le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques 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 (DP, rappel 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, par exemple lorsqu'un rappel de lots entraînerait une rupture d'approvisionnement d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, d'autres mesures de réduction des risques liées aux défauts qualité peuvent être envisagées telles que la **mise en quarantaine ou les alertes** aux utilisateurs potentiels. Une évaluation bénéfique/risque est alors réalisée afin de déterminer les mesures à prendre.

- ◆ **"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.

- ◆ **Valsartan** : mise en évidence de la présence d'une impureté (NDMA) considérée potentiellement cancérigène dans du valsartan fabriqué par l'entreprise chinoise Zhejiang Huahai (juin). Extension du dossier à tous les sartans à noyau tétrazole et aux impuretés NDEA et NMBA (novembre)⁽¹⁾.
- ◆ **Octapharma Octagam 5% Albumorm 20% Albumin Gammanorm** : donneuse de sang présentant les symptômes neurologiques proches de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) (octobre).
- ◆ **Eaux PPI fabriquées par Delpharm Tours format 2,5 mL, 5 mL et 10 mL**, utilisées pour la reconstitution des médicaments injectables sous forme lyophilisée de LFB Biomedicaments : présence de particules (délamination du verre) dans les flacons d'eau PPI solvants des MDS LFB. Pas de rappel de lots. Échange des flacons d'eau PPI dans les boîtes des MDS au niveau du patient, des PUI et du laboratoire (juin).
- ◆ **Proinuline Serb 25%, solution injectable (I.V.) / Inutest 25 %** : rappel suite à des effets indésirables graves avec décès (mars).
- ◆ **Vaccins GSK (Twinrix (adult and paediatric), Boostrix IPV (= Boostrix Tetra), Infanrix IPV+Hib (= Infanrix Quinta), Infanrix hexa, Havrix, Engerix (= Engerix B), Fendrix)** : fuite entre l'aiguille et la seringue à l'injection. Pas de rappel. Envoi d'une lettre aux professionnels de santé (février).
- ◆ **Santane N9, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose** : rappel patients pour présence de salmonelles (janvier).
- ◆ **Lansoyl Framboise, gel oral en récipient unidose** : un bout de verre trouvé dans un pot de gelée. Rappel patient à l'aide d'affichettes (janvier).

[1] Lire aussi le focus "Défaut qualité de médicaments à base de sartans", page 45.

données 2018

1 987 signalements de défauts qualité en 2018 contre 624 en 2004. Le nombre de signalements est en augmentation chaque année

599 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie

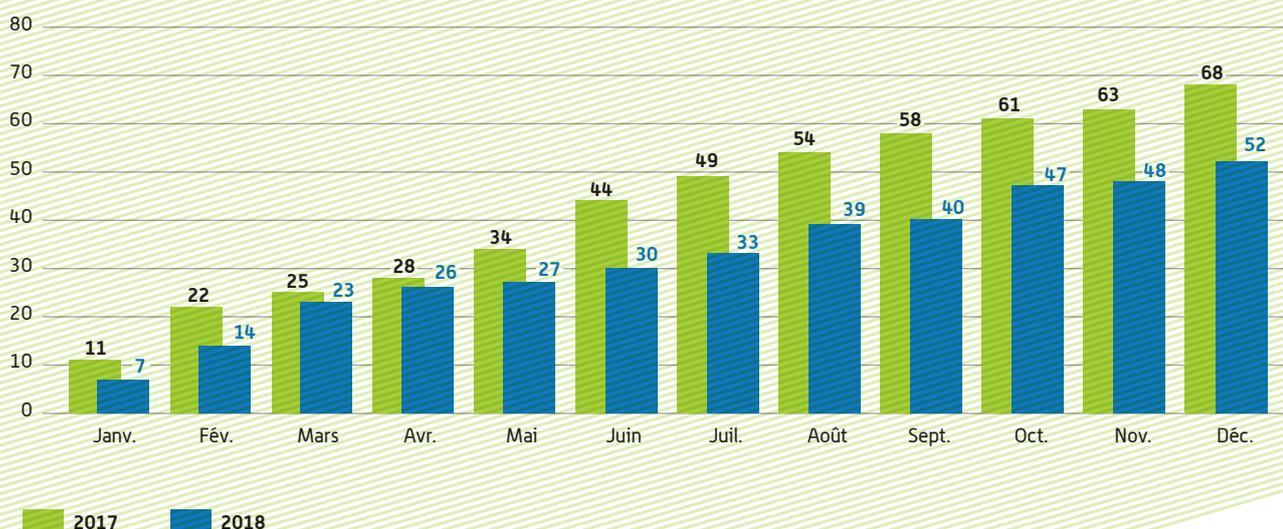
52 rappels de lots ont été réalisés

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SIGNALEMENTS DE DÉFAUTS QUALITÉ

	Nombre de signalements	Nombre de rappels
2004	624	45
2005	824	61
2006	948	38
2007	930	46
2008	937	57
2009	1 095	37
2010	1 223	49
2011	1 395	129
2012	1 518	87
2013	1 595	76
2017	1 699	76
2015	1 703	56
2016	1 790	76
2017	1 930	68
2018	1 987	52

NOMBRE DE RAPPELS SUITE À UN DÉFAUT QUALITÉ

Comparaison des données 2017 vs 2018



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).

Sécuriser le message promotionnel fait partie intégrante du rôle de l'ANSM

données
2018

DEMANDES DE VISA DE PUBLICITÉS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

8 978 demandes de visa
(soit environ 700 de plus qu'en 2017)

8,8% de ces demandes ont fait l'objet
d'un refus

DEMANDES DE VISA DE PUBLICITÉS DESTINÉES AU GRAND PUBLIC

1 436 demandes de visa

61% de ces demandes ont fait l'objet
de demandes de corrections

10% de ces demandes ont fait l'objet
d'un refus

L'ANSM interdit ou restreint la publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique tel que le mésusage du produit (pseudoéphédrine, nifuroxazide) ou parce que dans cette indication, le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement.

En 2018, l'ANSM a ainsi interdit la publicité auprès du public pour une spécialité à base de vitamine B1 parce que ses indications (traitement de la carence en vitamine B1 : Béri – Béri.

Encéphalopathie de Gayet Wernicke, relais de la forme injectable) n'étaient pas adaptées à une utilisation sans intervention d'un médecin.

Hormis le nombre de demandes de visa PM en augmentation, les données sont stables par rapport aux années précédentes.



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

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 par exemple des substances sur la liste des stupéfiants. Elle évalue les demandes d'autorisation de mise sur le marché et surveille les médicaments contenant des substances psychoactives notamment 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, outre le 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 dans la prise en charge des addictions (OPPIDUM⁽¹⁾), de médecins généralistes (OPEMA⁽²⁾), de pharmaciens d'officine (OSIAP⁽³⁾ et ASOS⁽⁴⁾) ou d'experts toxicologues analystes (DRAMES⁽⁵⁾, DTA⁽⁶⁾ et Enquête nationale sur la soumission chimique). L'ANSM veille en même temps à informer les professionnels de santé et les patients de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances.

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

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,

données
2018

5 réunions de la Commission des stupéfiants et psychotropes ont eu lieu en 2018

Elle s'est prononcée en faveur du classement :

- ♦ dit "générique" de molécules dérivées du noyau benzofurane selon l'arrêté du 3 mai 2018 sur la liste des **stupéfiants**, en raison de leur potentiel d'abus et de dépendance,
- ♦ de 20 "*designer* benzodiazépines" selon l'arrêté du 3 mai 2018 sur la liste des **psychotropes** en raison de l'augmentation du nombre de cas rapportés en France et des effets néfastes décrits lors de la prise de ces substances ayant des propriétés pharmacologiques similaires aux benzodiazépines "classiques".

Faits marquants

2018

- ◆ 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.

- ◆ Point d'information sur **l'augmentation du nombre d'intoxications au cannabis** par ingestion accidentelle chez les enfants (août).
- ◆ La Commission des stupéfiants a organisé une **journée d'échange partenariale le 21 juin avec les principaux acteurs de l'addiction** (représentants des usagers et des professionnels de santé) et les instances de santé (DGS, MILDECA, ANSES) afin de proposer un plan de réduction du nombre des overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (Méthadone notamment) et ainsi assurer le maintien d'un accès suffisamment large à ces médicaments indispensables dans la prise en charge des addictions aux opioïdes (juin).
- ◆ Point d'information sur **l'augmentation des signalements d'intoxication** liée à la consommation de cocaïne et de crack (janvier).
- ◆ **Entrée en vigueur de l'AMM pour le spray nasal de naloxone (Nalscue) et délivrance d'AMM pour trois médicaments à base de naloxone** (Naloxone Adapt, Prenoxad, Ventizolve) pour le traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes.

Bilan thématique	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Enquête post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques	9	14	6	5	8	12
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de demandes d'AMM	4	2	9	7	3	8
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives (plantes, drogues de synthèse,...)	3	6	5	3	7	4
Suivi national d'addictovigilance	6	9	10	10	10	10

[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).
 [7] Lire aussi le chapitre "Les travaux des instances consultatives", page 120.

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⁽¹⁾.

Cette base de données permet aux membres du réseau (coordinateurs 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.

[1] E-Fit est la base de données sur la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle, des effets indésirables graves survenus chez le donneur de sang, des informations post-don de sang et des effets indésirables survenus chez le receveur.

Faits marquants

2018

- ♦ **Publication du décret relatif aux analyses biologiques et tests de dépistage** réalisés dans le cadre de la qualification biologique des dons de sang (décembre).
- ♦ **Publication de la décision actualisée** relative aux principes de bonnes pratiques transfusionnelles (juillet).
- ♦ **Autorisation de communication promotionnelle pour les plasmas thérapeutiques PSL** (dernière actualisation en avril).
- ♦ **Publication de la décision actualisée** relative à la liste et aux caractéristiques des PSL (février).
- ♦ **Gestion des mesures préventives des épidémies des arboviroses** notamment dans le cadre de l'ampleur de l'épidémie en Europe du WNV en 2018.
- ♦ **Généralisation de la préparation, de la distribution/délivrance et de l'utilisation des concentrés plaquettaires** traités pour inactivation d'agents pathogènes (novembre 2017).
- ♦ **Travaux sur la gestion du risque transfusionnel du virus de l'hépatite E.**
- ♦ **Travaux sur l'anémie et la carence martiale en fer** chez les donneurs de sang en France.

51

signaux reçus ont entraîné 33 sollicitations de la CAD

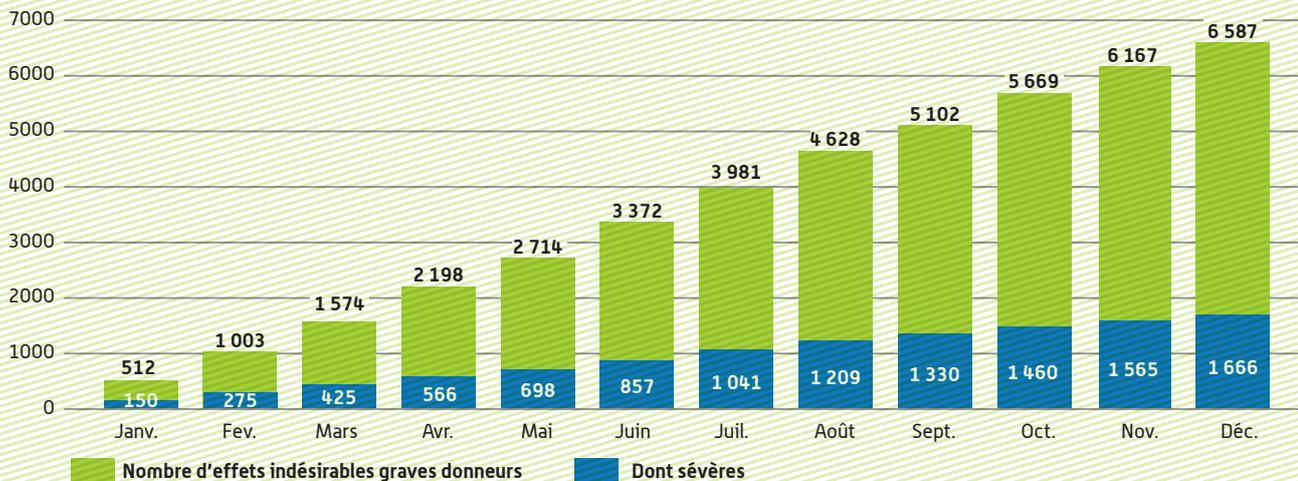
Ces signaux ont concerné, par ordre de fréquence décroissant, les pathogènes suivants :

- ♦ virus West Nile
- ♦ dengue
- ♦ chikungunya
- ♦ plasmodium vivax
- ♦ fièvre de la vallée du Rift
- ♦ zika
- ♦ fièvre Q

données 2018

DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DONNEUR EN HÉMOVIGILANCE

Données cumulées 2018



DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES RECEVEUR EN HÉMOVIGILANCE

Données cumulées 2018

Mois	Nombre d'effets indésirables receveurs	Dont sévères
Janvier	775	24
Février	1 448	41
Mars	2 163	51
Avril	2 854	65
Mai	3 518	77
Juin	4 247	97
Juillet	5 024	111
Août	5 847	124
Septembre	6 461	132
Octobre	7 232	147
Novembre	7 826	163
Décembre	8 611	168

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

Le nombre de déclarations 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 fréquemment observés sont des malaises vagues sur le lieu de prélèvement ou un hématome au point de prélèvement.

FOCUS

Fortes tensions d'approvisionnement en médicaments dérivés du sang produits par LFB Biomédicaments

Le LFB Biomédicaments dispose de trois établissements pharmaceutiques en France opérant dans le domaine des médicaments dérivés du sang (MDS). Celui situé à Lille [59] fabrique des médicaments biologiques stériles préparés de manière aseptique à partir de produits intermédiaires en provenance du site des Ulis [91]. Le site de Carvin [62] reçoit les matières premières hors plasma et les redistribue aux deux autres sites.

Le site de Lille produit une grande diversité de médicaments issus du plasma à usage humain, tels que des albumines, des solutions d'immunoglobulines polyvalentes et spécifiques (hépatite B, tétanos) et des facteurs de coagulation (FVIII, FIX, FXI, fibrinogène, Willebrand, protéine C, alpha-1-antitrypsine, antithrombine). Il s'agit de médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs. Pour certains, le LFB couvre près de l'intégralité de la demande française.

En 2018, plusieurs difficultés de production rencontrées par LFB Biomédicaments ont été à l'origine de tensions d'approvisionnements importantes en MDS.

Les alternatives sont difficiles à trouver. Néanmoins, l'ANSM a mobilisé tous les moyens disponibles afin d'assurer au mieux la couverture des besoins et permettre la continuité de traitement avec ces médicaments.

Dans ce contexte, différentes actions ont été mises en œuvre dans l'intérêt des patients.

Inspection de LFB Biomédicaments

L'ANSM a réalisé en janvier 2018 une inspection de suivi de l'injonction prononcée en janvier 2017. Constatant que les écarts relevés précédemment n'avaient pas tous fait l'objet d'une mise en conformité totalement satisfaisante, l'ANSM a prononcé en mai 2018 une deuxième injonction afin que le LFB Biomédicaments finalise ses actions de régularisation. L'ANSM reste attentive à la régularisation dans les délais déterminés par l'injonction de la totalité de ces actions.

Dans cette attente, et compte tenu de l'existence de ces non-conformités aux BPF et réglementaires, l'ANSM n'est pas en mesure d'assurer une libération de lot au format européen conformément à la procédure administrative de l'UE relative à la libération officielle des lots pour les produits biologiques à usage humain.

Cependant, afin de réduire au minimum le risque de pénurie sur le territoire national, une procédure spécifique a été mise en place avec une "libération" dérogatoire pour le seul marché français avec un engagement du pharmacien responsable sur la qualité des produits ainsi libérés.

Sécurisation des approvisionnements

Des importations de spécialités équivalentes ou identiques initialement destinées à d'autres marchés (Europe et hors Europe) ou des remobilisations de lots initialement destinés à l'export ont été autorisées par l'ANSM. Avant la mise à disposition de ces spécialités en France, l'ANSM a évalué et validé leur qualité pharmaceutique au regard des exigences requises et applicables en la matière.

Ce dispositif a permis de garantir une continuité dans l'approvisionnement des produits pour les patients et ce sur l'ensemble du territoire national.

L'ANSM et les laboratoires exploitants ces spécialités importées ou remobilisées ont mis en place des mesures de communication et d'accompagnement afin de permettre aux professionnels de santé et patients d'utiliser avec le maximum de sécurité ces produits.

De plus, des fiches ruptures de stock (RS) disponibles sur le site internet de l'ANSM et propres à chaque spécialité sont actualisées au fil de l'eau et relayent des informations sur la rupture de stock/tension d'approvisionnement en cours ou à venir. Ces fiches reprennent les différents courriers d'information des laboratoires exploitants adressés aux professionnels de santé ainsi que toute autre documentation jugée pertinente et nécessaire.

Afin de compléter cette surveillance étroite des stocks en médicaments dérivés du sang et de pouvoir gérer de façon plus efficace et le plus en amont possible toute période de pénurie, l'ANSM a développé une base informatique interne basée sur les données issues des MIFs (Marketing Information Forms) déclarées par les exploitants de MDS à la direction des contrôles de l'ANSM conformément à la directive européenne régissant la libération de lots de MDS et de vaccins (la direction des contrôles de l'ANSM étant l'OMCL (Official medicines control laboratory) français). Cet outil permet notamment une meilleure visibilité de l'approvisionnement du marché français par les différents acteurs du marché, en temps réel (la déclaration devant être faite dans les sept jours précédant la commercialisation), permettant donc une gestion plus fine des tensions d'approvisionnement/ruptures de stock existantes ou futures, ainsi qu'un pilotage plus adéquat des solutions palliatives à mettre en place (en particulier les importations et les remobilisations de lots export) et leur suivi.

Concernant le cas particulier des immunoglobulines, qui font l'objet de tensions récurrentes y compris au niveau européen et même mondial, et afin d'orienter au mieux l'utilisation des stocks limités disponibles vers les situations cliniques le nécessitant, l'ANSM a actualisé les recommandations

concernant la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes, après avis d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) ad hoc réuni le 4 avril 2018 en présence des professionnels de santé et des associations de patients concernées.

Par ailleurs, dans le cadre d'un suivi étroit et renforcé, des comités de pilotage dédiés aux immunoglobulines et facteurs de coagulation ont été mis en place et ont réuni différents acteurs impliqués, à savoir : l'ANSM, l'ensemble des laboratoires acteurs sur le marché français et les associations de patients et représentants de professionnels de santé concernés.

Mobilisation des acteurs régionaux et de terrain

En complément de la gestion nationale des approvisionnements en médicaments dérivés du sang pendant cette période de tensions, un état des lieux de la situation au niveau local dans les établissements de santé a été engagé au travers de la mobilisation d'acteurs régionaux (ARS avec l'appui des OMEDIT).

L'ANSM reste attentive à la régularisation dans les délais déterminés par l'injonction de la totalité des actions demandées au LFB Biomédicaments.

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter le dossier "Médicaments dérivés du sang" sur le site internet de l'ANSM qui présente notamment le tableau de synthèse par produit et alternatives disponibles :



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

Le dispositif médical est un instrument, une matière, un appareil, un équipement, un implant ou encore un logiciel utilisé 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^[1], 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 petites PME. Les dispositifs médicaux sont répertoriés en quatre classes selon le niveau de risque de leur utilisation : classe I, classe IIa, classe IIb et classe III.

La mise sur le marché d'un dispositif médical

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 la sécurité ni la santé des patients et des utilisateurs.

L'évaluation de la conformité du produit est réalisée par un organisme habilité (dit notifié) pour tous les dispositifs, exceptés ceux appartenant à la classe de risque la plus faible (classe I non stérile et sans fonction de mesure). Cette évaluation doit être faite selon des procédures décrites dans les directives.

L'organisme notifié évalue 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.

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 ensuite 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. Il doit en assurer le contrôle pour vérifier qu'aucun problème ne survient à l'utilisation et prendre des mesures préventives ou correctives le cas échéant.

Des audits sont conduits régulièrement par l'organisme notifié. Le marquage CE fait l'objet d'un renouvellement périodique. Les décisions prises par les organismes notifiés ont une validité maximale de cinq ans et sont reconductibles par périodes de cinq ans maximum.

Le rôle de l'ANSM

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

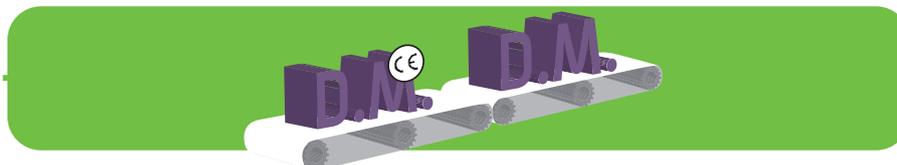
- ♦ l'autorisation des essais cliniques,
- ♦ la désignation puis la surveillance de l'organisme notifié en France par le biais de plusieurs inspections. L'Agence peut également intervenir dans le cadre d'audits conjoints avec ses homologues européens dans des audits d'organismes notifiés étrangers,
- ♦ la surveillance du marché *via* :
 - l'évaluation des incidents de vigilance (matériorvigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident,
 - le contrôle du marché visant à vérifier la conformité des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché français avec notamment l'enregistrement des dispositifs les plus à risque ou la réalisation de contrôles ponctuels ou de campagnes d'évaluation thématiques par gamme de produits,
 - 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 en laboratoire de la qualité des dispositifs médicaux.

L'ANSM exerce également le contrôle de la publicité pour certains dispositifs médicaux qui présentent un risque important pour la santé.

[1] Global Medical Device Nomenclature

LE RÔLE DE L'ANSM DANS LE CYCLE DE VIE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

IN CHARGE OF THE CE MARKING



3

MONITORING THE MARKET



- Evaluation of vigilance incidents:
- medical device vigilance for medical devices
 - reagent vigilance for *in vitro* diagnostic medical devices



- Market control to verify the compliance of medical devices (random controls or scheduled campaigns)



- Inspection of manufacturer facilities (manufacturers and distributors)



- Quality control in laboratories



ANSM can take health policy measures when necessary.

4

CONTROLLING ADVERTISING



5

DISCUSSING AND COOPERATING WITH COMPETENT EUROPEAN AUTHORITIES





Pour en savoir plus sur les dispositifs médicaux, consultez nos 3 vidéographies

Faits marquants

2018

- ◆ Publication de la nouvelle version du Protocole standard prion (mai).
- ◆ Recommandations pour le bon usage des autotests vendus en pharmacie (février).

RAPPORTS 2018

◆ Vigilance

- Dispositifs médicaux d'aphérèse - Contexte (janvier).
- Risques ischémiques et hémorragiques liés aux gammes d'endoprothèses (stents) coronaires en France janvier 2018 - Rapport Étude (février).
- Analyse des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM) (juillet).
- Enquête de matériovigilance relative aux complications faisant suite à l'utilisation des dispositifs médicaux pour le traitement du prolapsus et de l'incontinence urinaire (du 1^{er} octobre 2016 au 31 décembre 2016) (novembre).

◆ Contrôles de marché

- Implants de renfort dans le traitement de l'incontinence urinaire et du prolapsus des organes pelviens - Etat du marché français sur la période 2014 - 2017 (novembre).
- Contrôle du marché des dispositifs de diagnostic des infections dues à chlamydia trachomatis - Bilan de la sensibilité et de la spécificité (fournies dans les notices) - Rapport final (juillet).
- Surveillance renforcée des stents intracrâniens Flow Diverter - Rapport (juin).

◆ Contrôle national de qualité

- Rapport annuel du contrôle national de qualité 2016-2017 (juillet).
- Rapports annuels des organismes d'évaluation externe de la qualité - Synthèse 2017 (mai).

◆ Contrôle national de qualité des dispositifs médicaux

- Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants - Bilan d'activité 2017 (août).

◆ Autres rapports scientifiques

- Maîtrise de la phase pré-analytique des échantillons destinés à la qualification microbiologique des donneurs d'organes, de tissus ou de cellules - Rapport ANSM/ABM (janvier).
- Protocole standard Prion version 2018 (mai).
- Stents intracrâniens - Flow Diverter - Synthèse d'Inspection (juin).
- Définition d'une gamme de texturation pour les implants mammaires - Rapport IEM (juillet).
- Analyse de particules issues d'une plasmaphérèse sur PCS2 - Note de synthèse 18-A-0403 (décembre).

Faits marquants

2018

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.

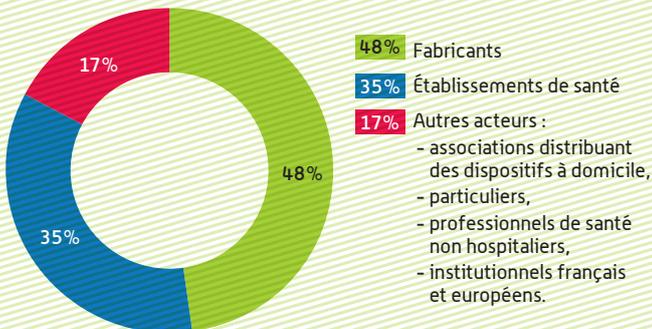
Le système de matériovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et un échelon local confié à des correspondants locaux de matériovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, des professionnels de santé et des fabricants, tous tenus de signaler à l'ANSM les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

données
2018

SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE

Matériovigilance	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de signalements	16 194	15 783	15 961	18 208	18 838
• Dont graves	972	825	749	1 015 ⁽¹⁾	1 133
• Dont reçus de patients et d'associations de patients	38	34	129	1 432	682

ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE (2018)



- ◆ **Lancement d'une enquête de matériovigilance** sur le Dialysat au citrate (décembre).
- ◆ **Suspension d'utilisation de dispositifs d'aphérèse** de la société Haemonetics (septembre).
- ◆ **Bilan des cas de LAGC** associés à un implant mammaire (juillet).
- ◆ **Surveillance du marché** : publication d'un avis d'experts de CSST et d'une étude de texturation (juillet).
- ◆ **Point sur les données de matériovigilance** du dispositif de mesure du glucose FreeStyle Libre (juin).
- ◆ **Décision de police sanitaire** fixant des conditions d'utilisation particulière suite à des cas de décès lors d'utilisation de contentions de la société Securidrap (juin).
- ◆ **Rappel des mises en garde et précautions d'emploi** concernant les antiseptiques alcooliques lorsqu'ils sont utilisés en même temps qu'un bistouri électrique en chirurgie. En effet, l'ANSM a constaté que le nombre d'incidents concernant des brûlures dans le cadre de l'utilisation concomitante de bistouris électriques en présence d'antiseptiques alcooliques en France reste stable (environ 9 cas par an) mais ne diminue pas, malgré la diffusion en 2009 puis en 2012, de recommandations quant à l'utilisation des bistouris électriques en présence d'antiseptiques alcooliques (février).
- ◆ **Réalisation d'un suivi de tendance mensuel** des incidents reçus dans le cadre de la matériovigilance pour le dispositif médical Essure. Une page consacrée à ce dispositif a été mise en ligne sur le site internet de l'ANSM afin de retracer les moments clés de ce dossier. L'ANSM participe également au comité de suivi Essure coordonné par la Direction générale de la Santé.



[1] Une erreur s'est glissée dans le rapport d'activité 2017, le nombre de signalements graves de matériovigilance est de 1 015 et non de 796.



Fait marquant

2018

- ◆ Envoi de 3 courriers de recommandation concernant les dispositifs de diagnostic *in vitro* :
 - Test rapide Alere HIV Combo [2 courriers en juillet],
 - Interférence à la biotine sur les immunodosages [avril].

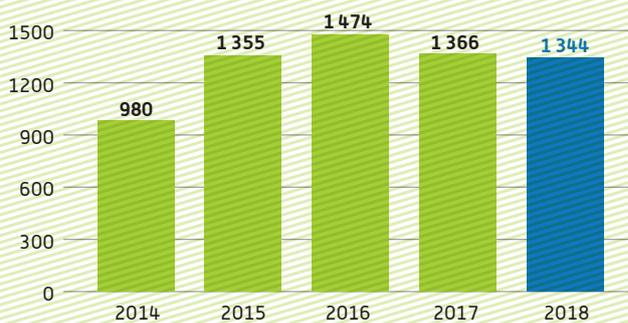
LA RÉACTOVIGILANCE

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

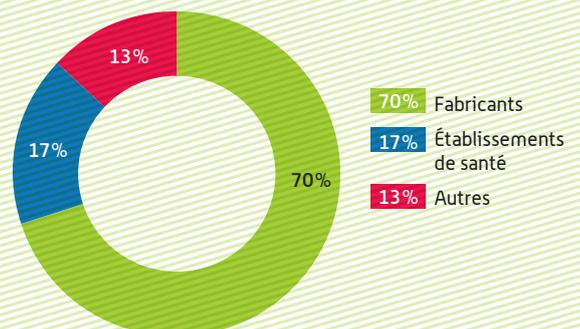
Le système de réactovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et un échelon local confié à des correspondants locaux de réactovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, à des professionnels de santé et aux fabricants, tous tenus de signaler à l'ANSM les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

données
2018

SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE [2018]



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 nouveaux dispositifs médicaux.

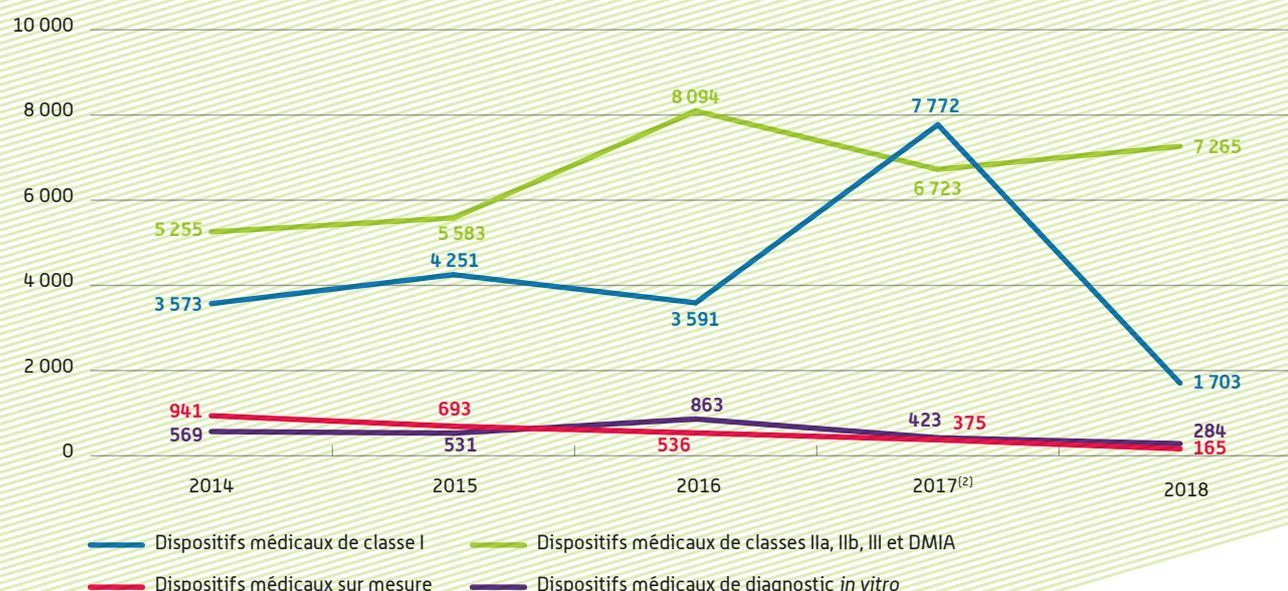
Outre les fabricants français de dispositifs de classe I et de dispositifs sur mesure qui doivent établir une déclaration obligatoire de leur activité, les fabricants, mandataires ou distributeurs de dispositifs des autres classes, doivent effectuer obligatoirement une communication à l'ANSM.

Cette communication, préalable à la mise sur le marché sur le territoire français, permet de connaître les dispositifs utilisés sur le territoire national, ainsi que les acteurs du marché.

- ♦ **Non renouvellement du marquage CE des implants mammaires texturés** de la marque Allergan (Microcell et Biocell) par l'organisme notifié LNE-GMED (décembre).
- ♦ **Point d'étape sur les investigations en cours** concernant les dispositifs d'aphérèse Haemonetics (décembre).
- ♦ **Audition publique concernant l'utilisation des implants mammaires** et recommandation d'utiliser de préférence des implants lisses (novembre)⁽¹⁾.
- ♦ **Suspension de distribution et de mise sur le marché** des préservatifs personnalisés de la marque Calvin (mai).

données
2018

ENREGISTREMENT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX



[1] Lire aussi le focus "Implants mammaires : investigations de l'ANSM sur le risque de LAGC", page 63.

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

PRINCIPALES CAMPAGNES THÉMATIQUES PAR GAMME DE PRODUITS ENGAGÉES ET/OU POURSUIVIES EN 2018

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

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



données
2018

CAMPAGNES THÉMATIQUES PAR GAMME DE PRODUITS ENGAGÉES ET/OU POURSUIVIES EN 2018

- ◆ Prothèses mammaires : LAGC-AIM, texturation 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)



Une surveillance renforcée pour certaines catégories de dispositifs médicaux

Stents intracrâniens “flow diverter”

Les stents “flow diverter” sont des dispositifs médicaux implantables commercialisés depuis 2008, destinés au traitement des anévrismes intracrâniens. Ils constituent une évolution technologique grâce à un maillage plus dense que les stents traditionnels.

En raison du manque de données cliniques recueillies sur ces stents, l'ANSM a mis en place une surveillance particulière de ces dispositifs médicaux depuis 2010.

Dans le cadre de cette surveillance, l'ANSM a publié en 2018 un rapport synthétique qui dresse notamment un état des lieux de ces dispositifs médicaux distribués en France et présente une analyse des données de matériovigilance et des résultats du contrôle réglementaire des dossiers de conception des fabricants (données réglementaires, précliniques et cliniques).

Les premiers résultats du registre Diversion, mis en place par la Société française de neuro-radiologie (SFNR) en 2012 avec l'appui de l'ANSM, sont également présentés.

Enfin, l'ANSM a également publié en 2018 un bilan de la campagne d'inspections menée chez quatre fabricants de stents “flow diverter”.

Les travaux réalisés jusqu'alors par l'ANSM n'ont pas mis en évidence de problématique justifiant à ce stade la prise de mesure particulière sur les stents “flow diverter” mais un suivi attentif en matériovigilance est maintenu.

Implants mammaires : investigations de l'ANSM sur le risque de LAGC

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

En février 2018, l'ANSM a ainsi réuni un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) pour statuer sur l'ensemble des investigations et études sur les mécanismes d'apparition du LAGC en lien avec un implant mammaire.

Ce CSST était composé d'experts compétents en chimie des polymères, biocompatibilité des matériaux, chirurgie plastique et reconstructrice, immunologie, toxicologie, anatomopathologie et tribologie. Il a conduit ses travaux sur la base d'auditions de représentants de professionnels de santé et d'association de patients. Il s'est également appuyé sur les données des études disponibles (étude sur le mécanisme de lymphomagénèse sur la souris, étude du LYSA) et les déclarations de matériovigilance.

Une étude permettant de caractériser la surface des implants mammaires réalisée par l'Institut européen des membranes de Montpellier (IEM) à la demande de l'ANSM a également été présentée lors de ce CSST.

Suite à ces investigations, l'ANSM a annoncé, en novembre 2018, la tenue d'auditions publiques début 2019 sur la place des implants mammaires en chirurgie esthétique et reconstructrice. Dans cette attente, l'ANSM a recommandé aux professionnels de santé d'utiliser de préférence des implants mammaires à enveloppe lisse.

Les auditions ont eu lieu en février 2019.

Au regard de l'ensemble des informations dont elle dispose, dont des avis d'experts indépendants, l'ANSM considère que la texturation de certains implants macrotexurés et implants à surface recouverte de polyuréthane constitue un facteur de risque dans l'apparition de LAGC-AIM. Ainsi, par mesure de précaution, l'ANSM a pris la décision en avril 2019, de retirer du marché ces implants afin de réduire l'exposition des femmes au risque de LAGC qui reste un risque rare mais grave. Compte tenu de la rareté de ce risque, l'ANSM n'a pas recommandé d'explantation préventive pour les femmes porteuses de ces implants. Un numéro vert a été mis en place pour répondre aux interrogations des patientes.

Un suivi de l'ensemble de ces actions est présenté lors du comité de suivi des femmes porteuses d'implants mammaires qui se réunit sous l'égide de la Direction générale de la santé. Une réunion s'est tenue en 2018.

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

Les dispositifs médicaux pour le traitement du prolapsus (descente d'organes) et de l'incontinence urinaire, aussi appelés “mesh”, se présentent sous la forme de bandelettes et d'implants de renfort pelvien implantables.

L'ANSM surveille depuis plusieurs années ces dispositifs implantables. L'Agence dispose à ce stade des investigations de peu de remontées de signalements et demande aux patients et aux professionnels de santé de déclarer les éventuels effets indésirables sur le portail des signalements.

L'ANSM a également décidé de réunir en 2019 les patients et les professionnels de santé (urologues, gynécologues, médecins généralistes, infirmiers, sages-femmes ...) en vue d'une réflexion partagée sur l'intérêt de ces dispositifs médicaux et les risques liés à leur utilisation. Cette rencontre sera suivie d'un plan d'actions adapté à la situation en France.

Une surveillance renforcée pour certaines catégories de dispositifs médicaux

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

♦ Surveillance du marché :

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

♦ Matériorivigilance :

- Un suivi rapproché des incidents reçus dans le cadre de la matériorivigilance est réalisé. Des complications en peropératoire et après implantation ont été rapportées à l'ANSM en 2018 pour une soixantaine de patients en France, dont à peu près un cinquième ont été déclarées en décembre 2018.
- Les résultats de l'enquête de matériorivigilance réalisée par l'ANSM ont été publiés en 2018 : le taux de complications observé sur la période du 1^{er} octobre au 31 décembre 2016 est de 1,43%.

♦ Inspection :

Une campagne d'inspection des fabricants mettant sur le marché ce type de dispositifs en France a été initiée en 2018 afin de vérifier la conformité des processus de fabrication et des produits.

♦ Étude clinique :

À la suite d'un appel à projet, l'ANSM finance l'étude clinique VIGIMESH coordonnée par le CHU de Poitiers. Il s'agit d'un observatoire pour recenser dans plusieurs établissements de santé les complications à court et long termes après chirurgie, avec ou sans pose d'implants. Les résultats finaux sont attendus pour fin 2019.

Une page consacrée aux implants de renfort pour le traitement de l'incontinence urinaire et pour le traitement des prolapsus pelviens a été mise en ligne sur le site internet de l'ANSM afin de retracer les moments clés de ce dossier.



Dispositifs médicaux d'aphérèse

Dans la continuité de ses actions engagées en 2017 sur la réévaluation du bénéfice/risque des procédures d'aphérèse, l'ANSM a recommandé un certain nombre de mesures visant notamment à poursuivre une surveillance renforcée des dispositifs médicaux d'aphérèse et à compléter l'information générale des donneurs sur l'aphérèse en y intégrant les risques liés aux particules.

L'ANSM réalise ainsi un suivi périodique des signalements de matériorivigilance sur la présence de particules dans les circuits d'aphérèse. S'agissant des actions menées vis-à-vis des fabricants de dispositifs d'aphérèse, ceux-ci ont engagé des actions d'amélioration sur leurs machines et ont complété leurs études comme demandé par l'ANSM. Concernant la diversification du parc de l'EFS et du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA), l'ANSM, dans son rapport, a recommandé la diversification du parc des machines et dans le cadre de cette transition maintient une surveillance renforcée des machines.

Enfin, plusieurs réunions avec les parties prenantes rassemblant l'EFS, le CTSA, l'ANSM, les associations de donneurs de sang et de patients, ont eu lieu sous l'égide de la Direction générale de la santé afin de suivre l'état d'avancement de l'ensemble des mesures préconisées par l'ANSM.

Dans le cadre de cette surveillance renforcée, plusieurs incidents de matériorivigilance ont été déclarés à l'ANSM fin août 2018 impliquant des machines d'aphérèse de la société Haemonetics.

Un incident survenu à l'EFS de Tarbes fin août 2018 a révélé pour la première fois la présence en grande quantité de particules à l'intérieur du séparateur d'aphérèse et également à l'intérieur de la poche de plasma. Cet incident n'a pas eu de conséquences pour le donneur, les dispositifs étant munis de filtres lorsque les globules rouges sont retournés au donneur et ils sont à usage unique. Une première mesure de suspension sur le lot de matériels concernés par cet incident a été prise le 30 août 2018 par l'ANSM et une inspection a été diligentée auprès de l'EFS Occitanie.

Le 11 septembre 2018, un autre incident, sur le site EFS d'Annonay, de nature proche de celui de Tarbes concernant les mêmes dispositifs d'aphérèse Haemonetics a été déclaré à l'ANSM. Cet incident a donné lieu à une nouvelle inspection de l'ANSM. Il a été également sans conséquence pour le donneur.

Face à ces incidents et à l'absence d'explication de leurs causes, l'ANSM a décidé le 12 septembre 2018 de suspendre la mise sur le marché en France des dispositifs médicaux à usage unique d'aphérèse de référence 782HS-P-SL fabriqués et mis sur le marché par la société Haemonetics ainsi que l'utilisation de ses séparateurs MCS + et PCS2.

L'ANSM a poursuivi ses investigations sur les dispositifs Haemonetics notamment par d'autres inspections et, en lien avec le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), par des analyses des produits d'aphérèse concernés par ces incidents afin de déterminer l'origine des

particules retrouvées. L'objectif des analyses était la capacité à identifier et qualifier les particules présentes et prélevées lors des incidents.

Le CEA a réalisé des analyses destinées à obtenir des informations sur les tailles et morphologies des particules retrouvées lors de ces incidents. Des analyses élémentaires qualitatives ont aussi été faites ainsi que des analyses moléculaires par spectrométrie de masse pour une comparaison avec les parties du joint d'un DMU de référence 782HS-P-SL.

L'ensemble des analyses réalisées par les laboratoires de l'ANSM et du CEA sont en faveur d'une origine organique des particules générées au cours de ces incidents, probablement en lien avec les différents éléments sanguins contenus dans le dispositif. Aucune particule issue d'un joint du dispositif ou d'un autre élément du dispositif n'a été mise en évidence. Ces rapports sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Par ailleurs, l'ANSM a consulté l'ensemble des autorités compétentes européennes notamment afin de déterminer si des signalements de matériovigilance mettant en cause des dysfonctionnements des machines d'aphérèse Haemonetics

avec libération de particules leur étaient signalés. Les différentes réponses reçues à ce jour ne font état d'aucun dysfonctionnement de cette nature.

À ce stade des investigations, il n'existe pas de risque avéré pour les donneurs de plasma et de plaquettes prélevés par un dispositif d'aphérèse en France, ni pour les patients qui reçoivent ces produits ou les professionnels qui manipulent les machines.

Pour autant, l'ANSM poursuit ses investigations sur les dispositifs Haemonetics afin de déterminer l'origine des dysfonctionnements constatés. Ceux-ci sont probablement d'origine multifactorielle incluant notamment des sujets de maintenance et de fréquence d'utilisation des machines.

L'ANSM veille d'une part à mettre tous les moyens en place pour que l'approvisionnement des patients soit assuré et d'autre part, pour garantir la sécurité des donneurs lors de l'utilisation des machines d'aphérèse.

L'ensemble de ces moyens permet de satisfaire les besoins du marché français, dans l'intérêt des patients.



Protocole Standard Prion (PSP)

Suite à l'apparition des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et à l'identification des agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables de ces maladies, des mesures spécifiques pour le traitement des dispositifs médicaux réutilisables ont été mises en place en France entre 1994 et 2011 dans les établissements de santé afin de limiter le risque de transmission de ces agents.

Les produits utilisés pour l'inactivation des ATNC doivent être testés selon une méthode de référence : le Protocole standard prion (PSP). Une nouvelle version du PSP a été publiée le 15 mai 2018 par l'ANSM. Cette version sera la seule en vigueur à compter du 15 mai 2021.

La première version du PSP, publiée en novembre 2011, avait été établie conformément à l'état de l'art en 2011, en l'absence de référentiel normatif. Son actualisation en fonction de l'évolution des connaissances était prévue dès sa publication.

L'objectif de cette actualisation est d'assurer un niveau d'exigence conforme à l'état des connaissances actuelles, en introduisant par exemple des tests in vivo sur souche humaine et les nouvelles techniques in vitro disponibles, mais également en garantissant une transparence sur les données scientifiques étayant la conformité au PSP.

Le PSP version 2018 a été écrit après auditions des différents acteurs, une consultation publique et un avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l'ANSM. Ce nouveau protocole importe une étude in vivo supplémentaire sur une souche prion humain sur animal adapté, une 3^{ème} souche étudiée en in vitro, un seuil de sensibilité accru et revoit les modalités de publication sur le site de l'ANSM.

LE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ÉMETTEURS DE RAYONNEMENTS

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux (décrets 2018-434 et 2018-436 remplaçant le décret 2001-1154 relatif à la maintenance et au contrôle de qualité depuis le 01/07/2018) 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 Directeur général de l'ANSM.

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 établis par l'ANSM. 70 agréments sont en vigueur fin 2018.

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 17 168 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.

données
2018

CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de nouveaux référentiels	0	2	2	0	0
Nombre d'agréments délivrés	10	25	12	14	9
Nombre de non-conformités déclarées	1 255	1 335	1 176	726	730

Faits marquants

2018

- ◆ **3 réunions plénières du Comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux (CQDM).** Le CQDM participe à l'évolution et à l'harmonisation des pratiques de contrôle de qualité des dispositifs médicaux en France. Il s'applique actuellement aux dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants.
- ◆ **5 réunions de sous-groupes dédiés du Comité** (4 réunions relatives à la mammographie numérique et 1 à la radiologie interventionnelle).
- ◆ **Publication du bilan d'activité 2017 des organismes de contrôle de qualité externe** (août).
- ◆ **Transposition Euratom et adaptation de la réglementation CQDM** : entrée en vigueur de 2 décrets (juin et juillet).
- ◆ **Publication de recommandations relatives à la recette des dispositifs médicaux utilisés pour les procédures interventionnelles radioguidées** (avril).

Faits marquants

2018

LE CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ DES EXAMENS DE BIOLOGIE MÉDICALE

Le contrôle national de qualité des examens de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 800 laboratoires de biologie médicale (LBM) exerçant en France. Ce contrôle permet l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire ainsi que l'évaluation de la performance globale des laboratoires interrogés sur la réalisation d'un examen. Il permet également de contrôler les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés dans les laboratoires.

- ◆ Réunion du groupe de travail "Relations contrôle national de qualité" dans le cadre du Comité d'interface avec les industriels DM/DMDIV (octobre).
- ◆ Publication du rapport annuel d'activité du contrôle national de qualité (juillet).
- ◆ Publication de la synthèse des rapports annuels des organismes d'évaluation externe de la qualité (mai).



données 2018

En 2018, l'ANSM poursuit 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** : dépistage néonatal, identification par empreintes génétiques à des fins judiciaires(2), plombémie et trisomie 21(2).

En raison d'un problème d'approvisionnement en échantillons, l'opération concernant la sérologie du virus Epstein-Barr (EBV) a été reportée au second semestre 2019. Dans ces conditions, les données d'activité relatives aux LBM ne sont plus tenues à jour de manière systématique, mais opération par opération.

NOMBRE DE LABORATOIRES AYANT PARTICIPÉ À CHAQUE OPÉRATION

Discipline	Opération	Mois	Examen contrôlé	Nombre maximum de laboratoires / experts contrôlés par opération
Dépistage néonatal	18DNN-1	Déc.	T181 et T182 : TSH ; H181 et H182 : 17 OH-progestérone ; P181 et P182 : Phénylalanine ; M181 et M182 : Trypsine IR ; D181 et D182 : dépistage néonatal de la drépanocytose	20
Empreintes génétiques	18IEG-1	Avril	IEGAQ1, IEGAQ2, IEGAQ3, IEGAQ4 : profil génétique	90
	18IEG-2	Oct.	IEGAR1, IEGAR2, IEGAR3, IEGAR4 : profil génétique	90
Plombémie	18PLO-1	Sept.	PLO18-01, PLO18-02, PLO18-03, PLO18-04, PLO18-05 : Plomb	26
Trisomie 21	18T21-1	Sept.	18TA : dépistage MSM2T : AFP, hCG, hCGb, Estriol libre ; 18TA : dépistage séquentiel intégré 2 ^e trimestre (MSM2T + CN) : AFP, hCG, hCGb, Estriol libre ; 18TB : dépistage combiné premier trimestre (MSM1T) : hCGb, PAPP-A	87
	18T21-2	Déc.	18TA : dépistage MSM2T : dépistage MSM2T : AFP, hCG, hCGb, Estriol libre ; 18TB : dépistage combiné premier trimestre (MSM1T) : hCGb, PAPP-A	86

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. La première synthèse a été rendue publique sur le site internet de l'ANSM en mai 2018. Par ailleurs, les données de l'activité 2017 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 s'est tenue en décembre 2017 et de nombreux échanges ont eu lieu en 2018 pour les modalités de réalisation et de mise à jour de la table de codage. Une première enquête a été réalisée auprès de ces organismes pour, dans un premier temps, lister les examens de biologie médicale mis sous contrôle par ces organismes.

Sur la base du travail initié en 2017, une mise à jour des données a été réalisée en 2018 sur les domaines suivants : hormonologie, marqueurs tumoraux, sérologies bactérienne et parasitaire.

Le contrôle de la publicité

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 et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. C'est un outil complémentaire pour encadrer leur sécurité d'emploi.

La publicité doit présenter le DM/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 IIb 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
2018

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

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de dossiers déposés	414	405	506	339	396
Dont refus	28	63	49	26	43

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. Il encadre les modalités de leur mise sur le marché qui se fait :

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

Les opérateurs, notamment les fabricants et les responsables de la mise sur le marché, sont tenus de constituer un dossier comprenant une évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, tenant compte du profil toxicologique des substances entrant dans sa composition et de leur niveau d'exposition. Ce dossier doit être tenu en permanence à la disposition des autorités, l'ANSM 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. Cependant, 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'ANSM 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 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^[1].

[1] Substances chimiques qui présentent un caractère cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction.

données
2018

231 signalements de cosmétovigilance traités par l'ANSM (contre 234 en 2017), dont près de la moitié classés graves

Faits marquants
2018

- ♦ **Cire Divine Nair** : rappel des précautions d'emploi à l'attention des utilisateurs (juin).
- ♦ **Publication du rapport du CSST** sur l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques (mai).

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.

LE CONTRÔLE DU MARCHÉ DES PRODUITS COSMÉTIQUES

L'ANSM assure 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.

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 de ces produits et prend les mesures néces-

saires destinées à mieux encadrer leur utilisation et les 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

L'ANSM veille à la qualité des pratiques conduisant à la mise sur le marché et à la surveillance des produits de santé :

- ♦ elle contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques ou les normes applicables),
- ♦ elle gère les établissements correspondants (autorisations, agréments, déclarations, sanctions...),
- ♦ elle s'assure, par des inspections sur le terrain, que les dispositions réglementaires opposables sont bien mises en œuvre. Ces inspections se font dans le cadre du programme annuel d'inspections et peuvent être inopinées.

L'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs...). Les opérateurs sont 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 des matières premières entrant dans les compositions.

L'inspection vise à :

- ♦ apprécier la conformité des pratiques des opérateurs aux bonnes pratiques ou aux référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique,
- ♦ s'assurer de la capacité des opérateurs à produire des données et/ou des produits de santé de qualité,
- ♦ mener des investigations techniques à la suite du signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement particulièrement significatif,
- ♦ recueillir des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives telles que des avis techniques, des certificats (émission, renouvellement ou retrait), des injonctions, des décisions de police sanitaire sur des produits de santé ou sur une activité à l'origine d'un risque.

Le programme annuel d'inspection est organisé selon une approche par le risque qui associe :

- ♦ les requis réglementaires,
- ♦ le risque intrinsèque lié aux activités exercées par les opérateurs,
- ♦ l'historique d'inspection des opérateurs,
- ♦ les signalements reçus par l'ANSM,
- ♦ les saisines internes (des autres directions) ou externes (autres agences, services déconcentrés...),
- ♦ des campagnes sur une thématique,
- ♦ le suivi des suites administratives.



Faits marquants

2018

- ◆ Lancement, avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP), d'une **plate-forme de détection des ventes anormales de certains médicaments** (novembre).
- ◆ **Reconduction de l'accréditation COFRAC** selon le référentiel ISO 17020 de la direction de l'inspection (avril).

Synthèse d'inspection et autres documents 2018 :

- ◆ **La répartition pharmaceutique** : état des lieux et enjeux (novembre).
- ◆ **Stents intracrâniens de type "flow diverters"** : synthèse d'inspections (juin).
- ◆ **État des lieux des inspections de vérification de la conformité aux BPL de 1994 à 2017** (juin).
- ◆ **Lignes directrices relatives aux suites d'inspection** - version bilingue français/anglais (mai).

La direction de l'inspection de l'ANSM est accréditée par le COFRAC (Comité français d'accréditation) selon le référentiel ISO/CEI 17020. Cette accréditation constitue une reconnaissance de la qualité des activités d'inspection de l'ANSM, de leur conformité à la déontologie et aux règles internationales d'impartialité, d'indépendance et de compétence. La direction a été audité en avril 2018 et son accréditation a été reconduite.

données 2018

677 inspections réalisées par l'ANSM
(667 en 2017)

11% de ces inspections ont été inopinées

6% de ces inspections ont été réalisées à l'étranger

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

65 injonctions prononcées par l'ANSM
(53 en 2017). 10 % des inspections ont donné lieu à ce type de mesures

8 décisions de police sanitaire (6 en 2017)

5 sanctions financières

1 procédure transmise au Procureur de la République

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

L'INSPECTION DES ESSAIS PRÉCLINIQUES

Les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent le référentiel appliqué par l'ensemble des installations d'essais des pays membres de l'OCDE pour assurer la qualité et l'acceptation mutuelle des données des essais de sécurité non cliniques.

L'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

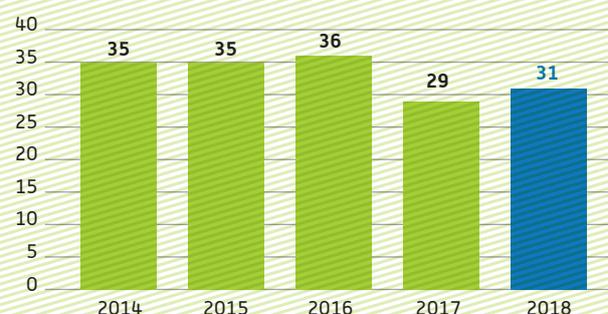
L'ANSM inspecte les sites où sont réalisés les essais cliniques (établissements de santé, lieux de recherche autorisés...) ainsi que les promoteurs de ces recherches ou les sous-traitants de ces promoteurs (CRO). Ces inspections portent sur la sécurité et les droits des personnes qui participent à des essais et sur la vérification de la qualité et la crédibilité des données obtenues au cours de ces essais.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) 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.

données
2018

INSPECTION SUR SITE DES ESSAIS PRÉCLINIQUES



INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

	2014	2015	2016	2017	2018
Inspections sur site	47	33	38	41	37
♦ dont en France	32	18	28	32	26
♦ dont à l'étranger	15	15	10	9	11
Injonctions/ mises en demeure	1	0	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	1	2	0

L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

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

L'inspection des établissements pharmaceutiques permet de vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments ainsi que la conformité aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV).

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

Les opérateurs qui exercent des activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives sont soumis à un régime d'autorisation par l'ANSM. Les opérateurs qui exercent ces mêmes activités pour les excipients sont soumis à un régime déclaratif.

Les inspections de ces opérateurs visent notamment à vérifier la conformité aux BPF et aux bonnes pratiques de distribution (BPD).

données
2018

922 ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES
RECENSÉS PAR L'ANSM EN FRANCE DONT⁽¹⁾ :

419 fabricants et/ou importateurs

413 distributeurs en gros

265 exploitants

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

+ de 750 établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France

43 autorisations d'ouverture d'établissement pharmaceutique délivrées (48 en 2017)

110 autorisations de modification d'établissement pharmaceutique délivrées (133 en 2017)

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

227 établissements pharmaceutiques localisés en France inspectés par l'ANSM

Sur la base de ces inspections et de celles réalisées par les ARS, 25 établissements ont reçu une lettre préalable à injonction et 24 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.

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

20 inspections à l'étranger, soit **18%** du nombre total d'inspections

Faits marquants

2018

- ◆ **Participation de l'ANSM à l'opération PANGEA**, aux côtés des autres services d'investigations, dont l'objectif est de lutter contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur internet (octobre).
- ◆ **Publication d'une "foire aux questions"** (FAQ) qui apporte des précisions sur le chapitre 4 de la nouvelle version des bonnes pratiques de pharmacovigilance, rôle du titulaire et de l'exploitant d'AMM (juin).

(1) Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

données 2018

INSPECTION DES OPÉRATEURS MATIÈRES PREMIÈRES

	2014	2015	2016	2017	2018
Inspections sur site	104	87	96	98	110
♦ dont en France	80	70	81	81	90
♦ dont à l'étranger	24	17	15	17	20
Injonctions	1	3	2	3	3
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	4	5	2	0	2
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES *(exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)*

	2014	2015	2016	2017	2018
Inspections sur site	245	201	209	231	238
♦ dont en France	227	186	191	211	227
♦ dont à l'étranger	18	15	18	20	11
Injonctions	9	10	19	19	24
Décisions de police sanitaire/suspensions	6	6	4	1	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	3	2	5	4	1

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS

	2014	2015	2016	2017	2018
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	41	56	59	48	43
Décisions de fermeture	46	72	70	60	44
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	226	168	267	288	197
Établissements de "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	118	93	61	111	79

INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE

	2014	2015	2016	2017	2018
Inspections sur site	18	7	27	29	27
♦ dont en France	18	7	27	29	27
♦ dont à l'étranger	0	0	0	0	0
Injonctions	2	3	5	0	3
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

Les grossistes-répartiteurs, établissements pharmaceutiques se livrant à l'achat et au stockage de médicaments en vue de leur distribution en gros, sont soumis à des obligations de service public (OSP). À ce titre, ils doivent :

- ◆ disposer d'un assortiment comportant au moins les 9/10^{ème} des présentations des spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France,
- ◆ livrer toute commande dans les 24 heures aux officines de leur territoire de répartition,
- ◆ constituer un stock correspondant à au moins 2 semaines de consommation de leur clientèle,
- ◆ participer à un système d'astreinte le week-end (samedi à partir de 14 heures) et les jours fériés.

Ces obligations sont renforcées par le fait que ces établissements doivent assurer un approvisionnement approprié et continu des pharmacies d'officine de manière à couvrir les besoins des patients en France.

Par ailleurs, les grossistes-répartiteurs ne peuvent vendre en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation que dès lors qu'ils ont rempli leurs OSP.

Toutefois, malgré ces obligations, certains établissements pharmaceutiques grossistes-répartiteurs, dénommés "short-liners", acquièrent, sous couvert de leur autorisation d'ouverture, un stock de médicament constitué d'un assortiment très limité de spécialités pour les revendre à d'autres distributeurs en gros notamment au sein de l'Union européenne. Ils assèchent ainsi les stocks destinés aux patients situés en France et augmentent le risque de ruptures de spécialités sur le terri-

toire national. Ces flux de médicaments, relatifs au commerce parallèle et légaux au sein de l'Union européenne, se sont développés ces dernières années du fait du moindre coût des médicaments en France.

Sur la base des constats relevés au cours des inspections, dont la réalisation est confiée dans le cadre des orientations nationales de contrôle aux ARS, l'ANSM a renforcé ses actions vis-à-vis de ces opérateurs par :

- ◆ une vigilance renforcée sur la qualité et la complétude des dossiers soumis dans le cadre de la demande d'ouverture de l'établissement,
- ◆ la publication sur son site internet d'un avis aux pharmaciens responsables des grossistes-répartiteurs qui précise les modalités d'ouverture effective et de démarrage des opérations de distribution,
- ◆ la systématisation d'une inspection menée dans l'établissement durant l'année suivant l'ouverture effective au cours de laquelle est vérifiée notamment la mise en œuvre des engagements pris par le pharmacien responsable au moment de la demande d'ouverture,
- ◆ des mesures administratives : injonctions, décisions de police sanitaire,
- ◆ la prise de sanctions financières.

L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

La préparation, l'importation et la conservation de produits issus du corps humain (produits sanguins, tissus, cellules, lait maternel) et des autres produits biologiques (micro-organismes et toxines) font l'objet d'un encadrement par un régime d'agrément ou d'autorisation préalable pour les établissements concernés.

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 et 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.

Fait marquant

2018

- ◆ **Révision de la décision fixant le contenu du dossier de demande d'autorisation pour réaliser des opérations** (production, fabrication, transport, importation, exportation, détention, offre, cession, acquisition et emploi) sur les micro-organismes et toxines après concertation avec les opérateurs du secteur lors d'une journée d'information organisée à l'Agence en octobre 2017 [décision du 10 janvier].

données 2018

ACTIVITÉ D'INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

	2014	2015	2016	2017	2018
Activité d'inspection des unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus	26	22	37	28	26
Activité d'inspection des produits sanguins labiles	41	38	26	17	27
Activité d'inspection des lactariums	12	16	15	7	10
Injonctions	2	1	5	5	6
Décisions de police sanitaire/suspensions	0	1	0	0	2
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0 ⁽¹⁾	0	0	0	0

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

	2014	2015	2016	2017	2018
Unités de thérapie génique/cellulaire, banques de tissus et établissements MTI-PP					
Autorisations et renouvellements	8	9	30	38	5
Modifications	17	22	23	50	111
Fermetures	3	5	2	4	0
Produits sanguins labiles					
Autorisations et renouvellements	0	2	0	3	13
Modifications	43	32	30	36	50
Fermetures	0	0	0	0	0

MICRO-ORGANISMES ET TOXINES

	2014	2015	2016	2017	2018
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	899	1 236	662 ⁽²⁾	827	1 069
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	1	1	0	0	0
Laboratoires et établissements					
Nombre d'entités (équipes pouvant travailler au sein du même établissement)	138	ND	138	141	130
Nombre d'établissements	102	ND	110	109	112
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT	153	161	152	146	129
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	21	28	32	30	33
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires (hors consignations)	1	2	1	1	0

SURVEILLANCE DES LACTARIUMS

	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de dossiers instruits	4	1	26	3	3

(1) Une erreur s'est glissée dans le rapport d'activité 2017 : le nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires en 2014 est de 0 et non 2.

(2) 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*

L'ANSM inspecte les différents acteurs intervenant dans le domaine des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) : organismes notifiés, fabricants, mandataires et distributeurs, afin de veiller au respect des exigences réglementaires applicables. Ces entreprises sont environ au nombre de 2 500.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2018, il a porté sur les produits de comblement des rides, les dispositifs pour traitement du prolapsus et de l'incontinence urinaire, les implants dentaires et les fabricants de DM de classe III.

- ◆ **Transfert des habilitations du LNE/G-MED comme organisme chargé des procédures de certification** en vue de la mise sur le marché des DM et des DMDIV à sa filiale nouvellement créée, GMED SAS, par décision du Directeur général de l'ANSM (20 juillet 2018). Ce transfert a été réalisé tout en conservant le même numéro d'identification en tant qu'organisme notifié (NB 0459).

données 2018

106 inspections dans le domaine des DM, de la matériovigilance et des DMDIV, soit 16 % du nombre total d'inspections

8 établissements dans le domaine des DM et 3 dans le domaine des DMDIV ont fait l'objet d'une injonction

3 décisions de police sanitaire 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, 3 inspections du LNE/G-MED ont été réalisées en 2018.

Les inspecteurs de l'ANSM ont participé à l'évaluation conjointe sur site d'un autre organisme notifié européen.

INSPECTION DES FABRICANTS

	2014	2015	2016	2017	2018
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)					
Inspections	74	77	79	79	73
◆ dont en France	63	63	68	69	64
◆ dont à l'étranger	11	14	11	10	9
Injonctions	8	7	9	9	8
Décisions de police sanitaire	6	7	2	4	3
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	0	1	0	0
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>					
Inspections	36	39	44	33	19
◆ dont en France	33	37	44	32	18
◆ dont à l'étranger	3	2	0	1	1
Injonctions	5	7	8	7	3
Décisions de police sanitaire	2	3	0	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	2	0	0	0

INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE

	2014	2015	2016	2017	2018
Inspections sur site	9	15	17	20	14
◆ dont en France	8	12	17	19	13
◆ dont à l'étranger	1	3	0	1	1
Injonctions	1	3	2	0	2
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

L'inspection des produits cosmétiques

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

L'ANSM inspecte les personnes responsables de la mise sur le marché de produits cosmétiques ainsi que les fabricants afin de vérifier la conformité :

- ♦ des dossiers justifiant 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.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2018, il a porté sur les produits cosmétiques utilisés par les professionnels de la beauté.

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
2018

32 inspections dans le domaine des produits cosmétiques en France

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

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS DE PRODUITS COSMÉTIQUES

	2014	2015	2016	2017	2018
Inspections	32	32	36	26	32
Injonctions	9	9	8	9	16
Décisions de police sanitaire	0	1	1	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	0	0



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^[1],
- ◆ 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 dans un contexte dit "d'urgence" pouvant émaner de différentes entrées (intra ou hors ANSM) et notamment dans le cadre de situations à risque élevé,
- ◆ 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 stratégiques d'autre part,
- ◆ la participation à de nombreuses études collaboratives à l'échelon national mais également, le plus souvent, à l'échelon européen voire international,
- ◆ la participation à la mise en œuvre du nouveau Règlement européen sur les dispositifs médicaux.

Par ailleurs, l'ANSM joue un rôle majeur au sein du réseau européen des OMCL piloté par l'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament).

[1] Lire aussi "La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang", page 112.

[2] Lire aussi le focus "Défaut qualité de médicaments à base de sartans", page 45.

Faits marquants

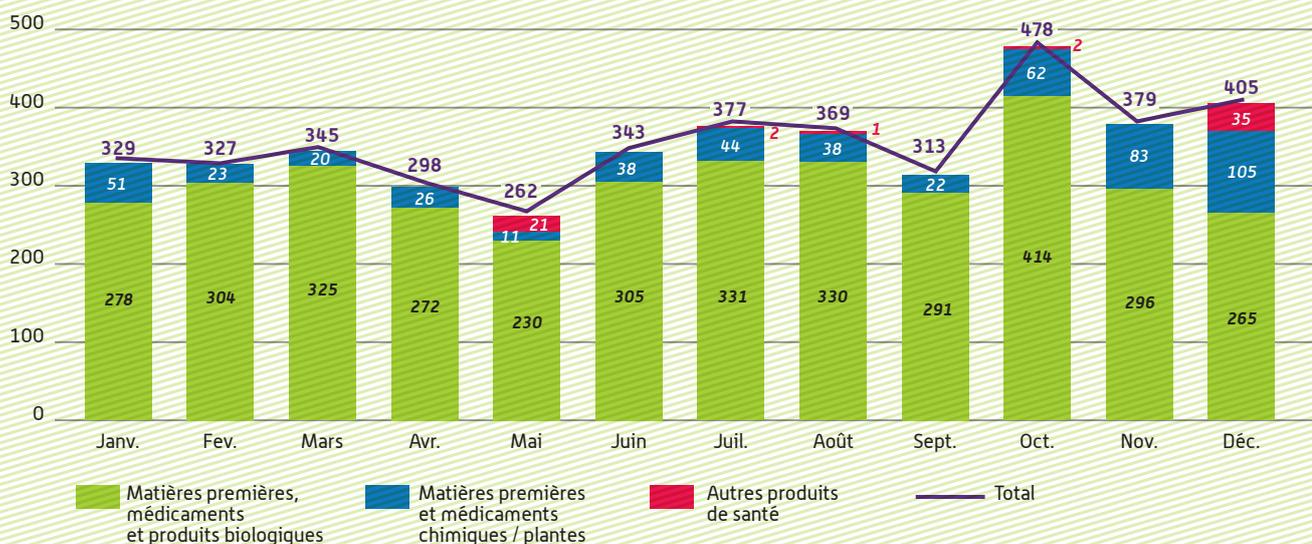
2018

- ◆ Forte implication de l'ANSM dans la mise au point de méthodes et le **contrôle de matières premières et de produits finis contenant des principes actifs de la famille des sartans** (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) dans le cadre de l'alerte faisant suite à la contamination de certaines sources par des nitrosamines^[2]. Implication au niveau européen en collaboration avec les instances EMA et EDQM.
- ◆ **Nouvelles analyses de la spécialité Levothyrox** (dans le cadre de son changement de formule en 2017) démontrant sa bonne qualité pharmaceutique.
- ◆ Suite à des réclamations, **réalisation d'une enquête en lien avec la direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMCDIV)** sur la qualité des diffuseurs portables. Leur qualité (en particulier leur débit) a globalement été trouvée satisfaisante.
- ◆ **Mise en place de la libération du vaccin Mosquirix** (Paludisme + Hep B) et du **vaccin Tetravac**.
- ◆ **Forte implication dans le domaine des biotechnologies** : nomination de la direction des contrôles comme chef de projet pour l'étude des biosimilaires de l'étanercept.

données 2018

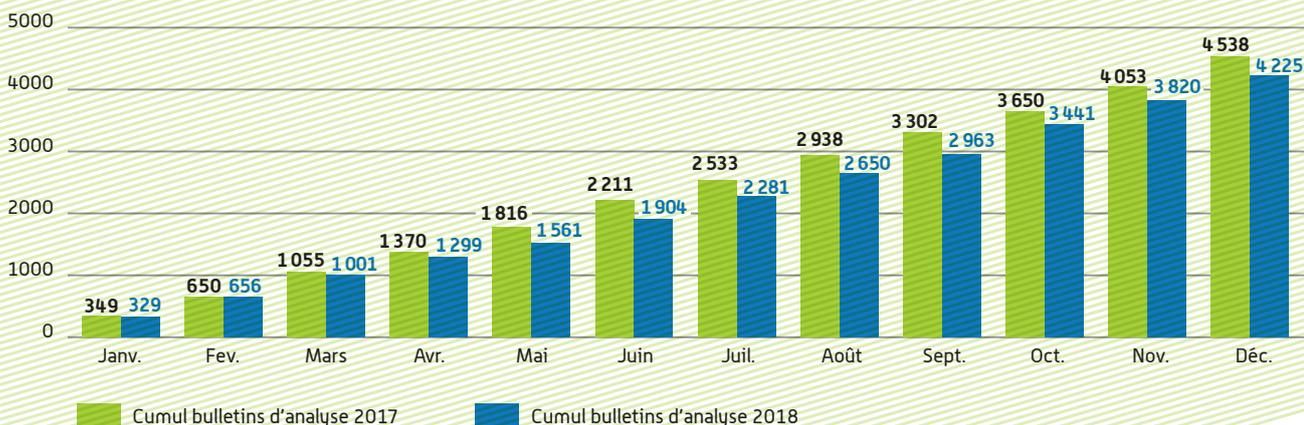
BULLETINS D'ANALYSE 2018

4 225 bulletins d'analyse publiés en 2018



BULLETINS D'ANALYSE

Comparaison des données cumulées 2017 vs 2018 (tous bulletins confondus)



La diminution du nombre de bulletins d'analyse constatée en 2018 par rapport à 2017 est liée au fort ralentissement des demandes de libération de lots de MDS⁽³⁾.

(3) Lire aussi le focus "Fortes tensions d'approvisionnement en médicaments dérivés du sang produits par LFB Biomédicaments", page 54.

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 et des contrôles réalisés en urgence.

LES ENQUÊTES PROGRAMMÉES

L'analyse de risque préalable 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).

données
2018

Au total, en 2018, le taux des non-conformités avec des médicaments chimiques s'est élevé à 6% environ pour les contrôles en situation programmée (dont celles liées aux mentions portées sur l'étiquetage et/ou la notice) et à 23 % environ pour les contrôles réalisés en condition d'urgence.

Un suivi adapté est systématiquement mis en place pour chaque non-conformité.

Faits marquants

2018

- ◆ **Forte implication dans le contrôle de médicaments européens**, avec l'analyse de 157 spécialités soit dans le cadre du programme de l'EMA soit dans le cadre du partage au sein du réseau des OMCLs.
- ◆ **Contrôle de plusieurs groupes génériques**, en particulier comportant de nouvelles spécialités présentant des indications en lien avec le système nerveux central (triptans, antiparkinsoniens, antiépileptiques, etc).
- ◆ **Réalisation d'une enquête exhaustive** portant sur la qualité des solutions pour nutrition parentérale avec AMM : 83 produits ont été contrôlés pour leur qualité microbiologique (trouvée conforme) et en complément un panel a fait l'objet de recherche d'aluminium.
- ◆ **Réalisation de 3 études dans le cadre de demandes d'AMM** avec exonération d'étude de bioéquivalence (biowaiver) à la demande de la direction des génériques.
- ◆ **Étude comparative de la stabilité des spécialités contenant du suxaméthonium** (adjuvant d'anesthésie générale) en raison de la mise en évidence d'impuretés par un fabricant.
- ◆ **Finalisation d'une large enquête portant sur les médicaments (39) à base de plante brute** (poudre en gélule ou tisane) démontrant la bonne qualité générale malgré la mise en évidence d'une contamination microbienne sur une spécialité.
- ◆ **Étude sur les Insulines et EPO** circulant sur le marché français : contrôle d'un produit en importation parallèle, le Granocyte.

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

- ◆ participation à l'enquête européenne (MSS) portant sur les spécialités à base d'acide zolédronique (et faisant suite au programme CAP générique 2017),
- ◆ participation au programme CAP chimique (EMA/EDQM) en contrôlant 3 spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché centralisée,
- ◆ participation à l'étude collaborative pour la mise en place de la première référence internationale Adalimumab (OMS),
- ◆ contrôle de 4 produits issus des biotechnologies en CAP (Repatha, Remsima, Inflectra et Flixabi).

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 ont récemment évolué avec une optimisation de la sélection des produits contrôlés afin d'éviter de contrôler des produits identiques malgré leur présentation/dénomination différente et une pratique analytique plus ciblée sur les paramètres spécifiques.

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.

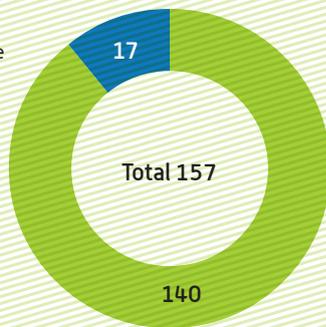
LES CONTRÔLES RÉALISÉS EN URGENCE

Ces contrôles ont lieu en cas de suspicions de défaut de qualité signalées au travers d'inspections, de saisines issues d'autorités judiciaires ou de signalements par les professionnels de santé ou les utilisateurs.

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DANS UN CONTEXTE EUROPÉEN

Médicaments chimiques

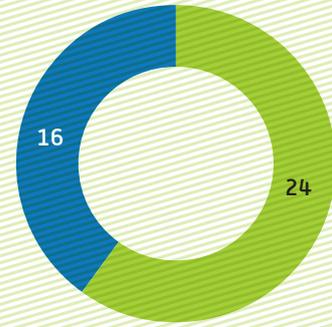
- 140** Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle
- 17** Médicaments en procédure européenne centralisée dont 10 contrôles réalisés pour la DEQM
- 0** Contrôle réalisé en urgence



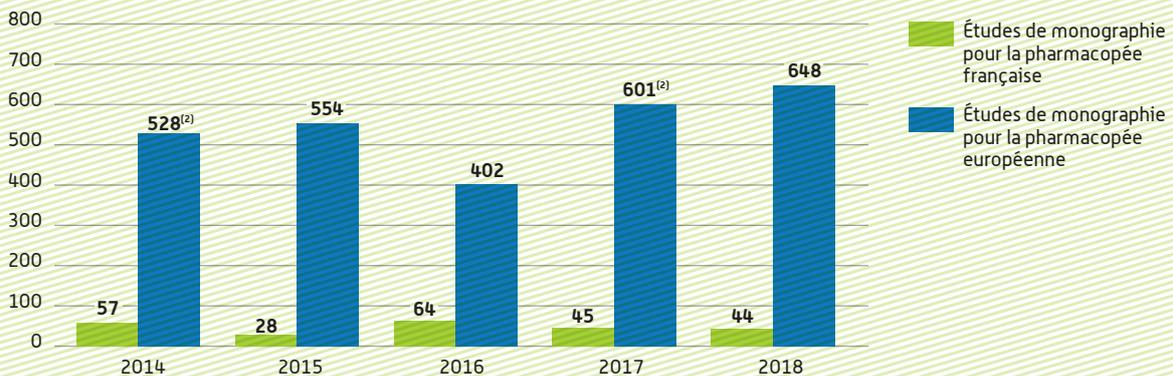
DÉTECTION DES NON-CONFORMITÉS⁽¹⁾

Médicaments chimiques

- 24** Contrôles effectués dans un contexte programmé
- 16** Contrôles réalisés en urgence

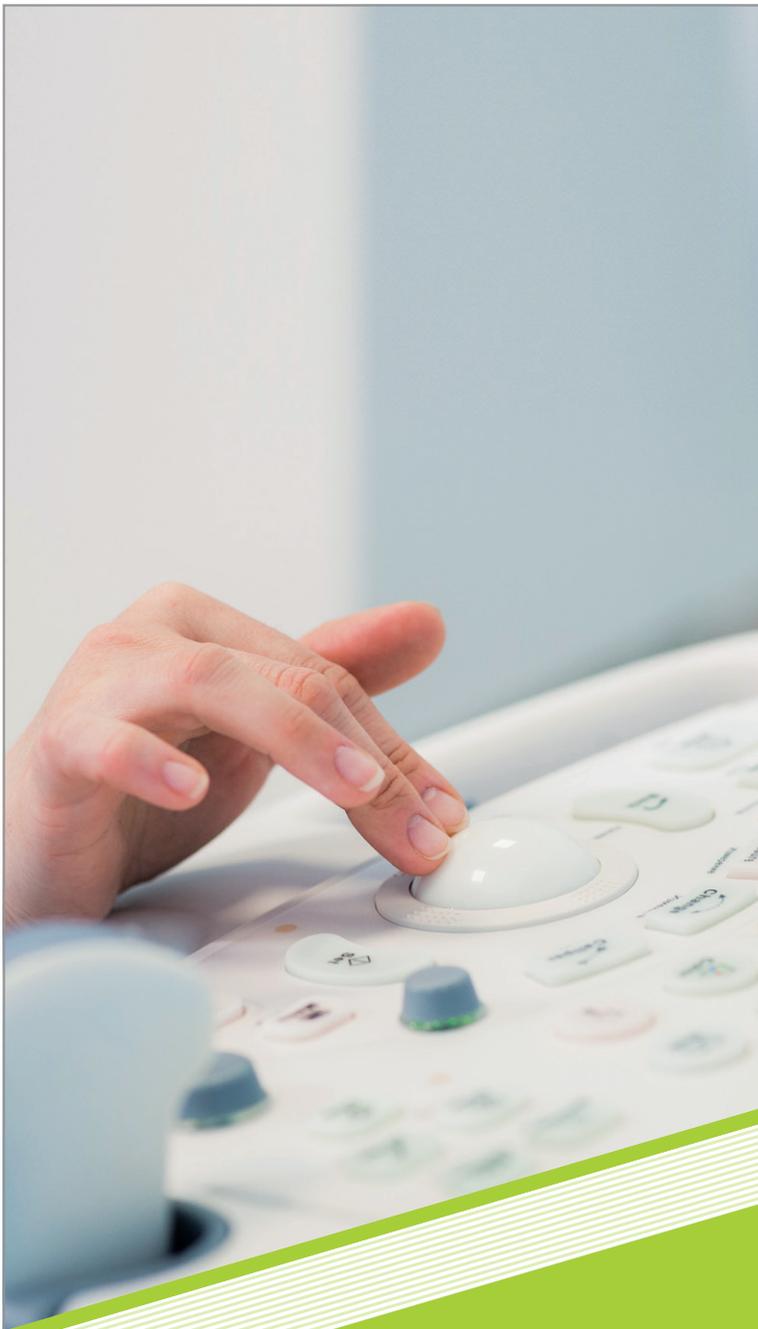


PHARMACOPÉE



[1] Dont 19 liées à des problèmes de notices/étiquetages.

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



Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux

Les contrôles en laboratoire des dispositifs médicaux sont réalisés dans le cadre d'enquêtes ciblées à la demande de directions de l'ANSM (direction de l'inspection et directions produits) ou lors de cas de suspicion de défaut de qualité (en particulier suite à une inspection).

La surveillance du marché des dispositifs médicaux représente un sujet d'intérêt majeur au niveau de l'ANSM pour lequel la direction des contrôles souhaite renforcer ses capacités de contrôles en étroite collaboration avec la Direction DMCDIV. Un plan d'actions est actuellement en cours d'élaboration.

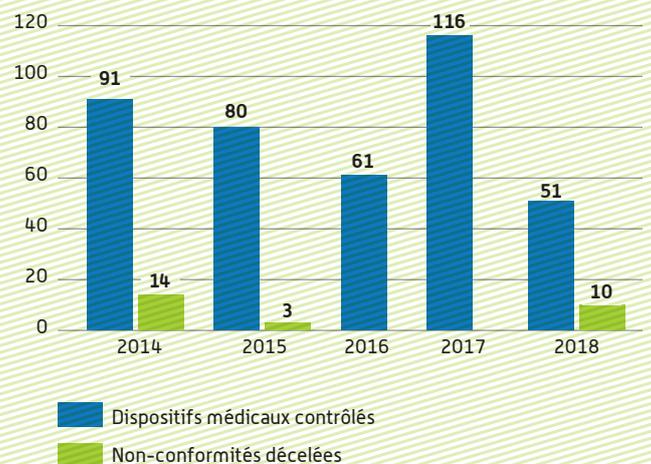
données
2018

Faits marquants

2018

- ◆ En complément de l'enquête réalisée en 2017 sur les produits de compléments de rides (à base d'acide hyaluronique), des analyses ont été réalisées portant sur la recherche de particules visibles suite à une sollicitation de la direction de l'inspection.
- ◆ Réalisation d'une enquête sur la qualité des diffuseurs portables, en particulier portant sur le respect du débit annoncé, à la demande de la DMCDIV.
- ◆ Réalisation en urgence d'une analyse de stérilité portant sur 33 tubulures de liaison (issues de 2 lots), à la demande de la DMCDIV, en raison d'une suspicion de défaut de stérilité. Les résultats ont confirmé l'absence de stérilité de certaines tubulures, dont une n'avait pas atteint sa date de péremption.

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX



Fait marquant

2018

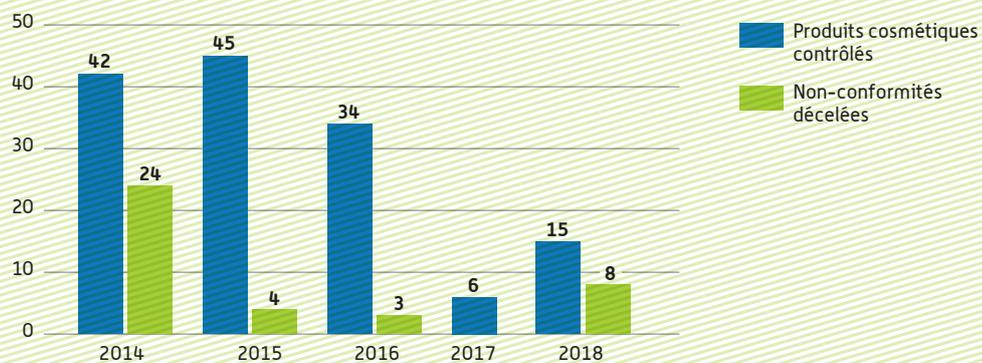
Les campagnes de contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et des produits de tatouage

Les contrôles en laboratoire des produits cosmétiques et des produits de tatouage sont réalisés dans le cadre d'enquêtes ciblées à la demande de directions de l'ANSM (direction de l'inspection et directions produits) ou lors de cas de suspicion de défaut de qualité (en particulier suite à une inspection).

- ◆ **Contrôle en urgence de 8 lots de produits de lissage brésilien à la demande la DMCDIV en raison de signaux de cosmétovigilance.** Les taux de formaldéhyde ont été trouvés conformes à la réglementation (en revanche, leur étiquetage a été trouvé non conforme à cette même réglementation).

données
2018

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DES PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE



2

**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 90**

- ◆ Les avis scientifiques p 90
- ◆ Les essais cliniques..... p 92
- ◆ Les autorisations temporaires d'utilisation..... p 94
- ◆ Les recommandations temporaires d'utilisation p 98

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments **p 100**

- ◆ Les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.....p 100
- ◆ L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques.....p 102
- ◆ Les médicaments génériquesp 104
- ◆ Les médicaments biosimilairesp 107
- ◆ Les médicaments à base de plantesp 110
- ◆ Les préparations de médicamentsp 110
- ◆ Autorisation et réévaluation des médicaments homéopathiques.....p 111

La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang **p 112**

L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques **p 114**

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 5% des membres du Scientific advice working party (SAWP) soit 4/78. Ses représentants assurent 12.4% des avis européens.

données
2018

AVIS NATIONAUX

8 avis nationaux ont été rendus par l'ANSM, dont :

3 avis concernaient des médicaments de thérapie innovante (2 thérapies géniques, 1 thérapie cellulaire)

2 avis concernaient des maladies rares dans le domaine de la pédiatrie

3 avis concernaient la cancérologie

AVIS EUROPÉENS

79 avis européens ont été rendus avec la participation de l'ANSM, dont :

32 avis concernaient le domaine de l'oncologie / hématologie

25 avis concernaient des maladies génétiques rares (13 neuro-développementales)

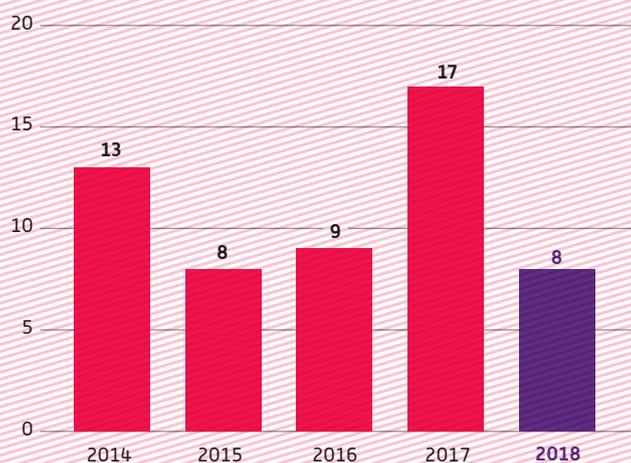
25 avis portaient sur la pédiatrie

Fait marquant

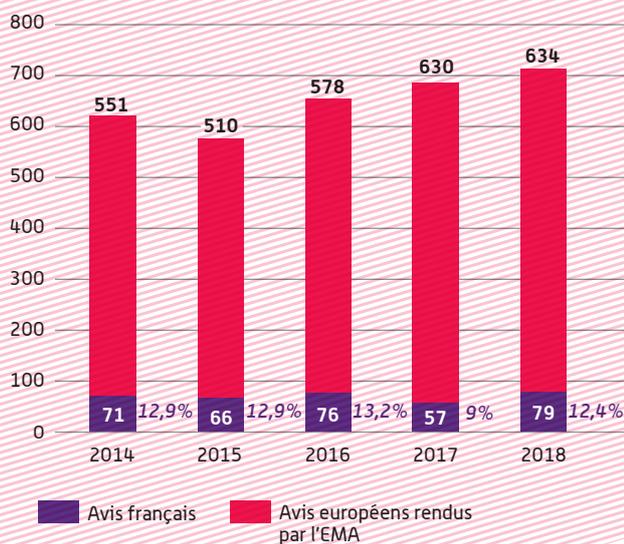
2018

- ◆ Nomination d'un représentant français supplémentaire au SAWP, ce qui porte à 4 le nombre de représentants français.

AVIS SCIENTIFIQUES NATIONAUX RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS



AVIS SCIENTIFIQUES EUROPÉENS RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS



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'Agence 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⁾.

Depuis le 15 octobre 2018, l'ANSM a mis en place deux circuits courts (Fast Track 1 et Fast Track 2) visant à réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments et permettant ainsi un accès plus rapide aux patients à des traitements innovants tout en garantissant leur sécurité⁽²⁾.

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.

LES 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 DE 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 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.

[1] Lire aussi "L'inspection des essais cliniques et non-cliniques", page 74.

[2] Lire aussi le focus "L'ANSM met en place un dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track)", page 96.

données 2018

14 essais autorisés dans le domaine de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique (76 MSA)

83 autorisations d'essais cliniques de dispositifs médicaux délivrées dont 6 pour les DMDIV

- 51% sont des promoteurs industriels
- 49% sont des promoteurs institutionnels

12 refus prononcés

En 2018, 90% des essais MTI et médicaments ont été autorisés dans des délais inférieurs aux délais réglementaires. Pour les médicaments :

2017
DERNIER TRIMESTRE
Délai moyen
d'évaluation : 78 jours



Décisions rendues hors délais

2018
DERNIER TRIMESTRE
Délai moyen
d'évaluation : 46 jours



Décisions rendues dans les délais

Fait marquant

2018

- ◆ Mise en place d'un dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques de médicaments : Fast Track (octobre).

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 onco-hématologie et en ingénierie cellulaire.

LES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DE DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

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.

ESSAIS CLINIQUES MÉDICAMENTS

	2014	2015	2016	2017	2018
Autorisations délivrées (demandes initiales)	821	928	756	727	741
Autorisations délivrées (demandes de modifications substantielles)	NA	NA	NA	2 682	2 234

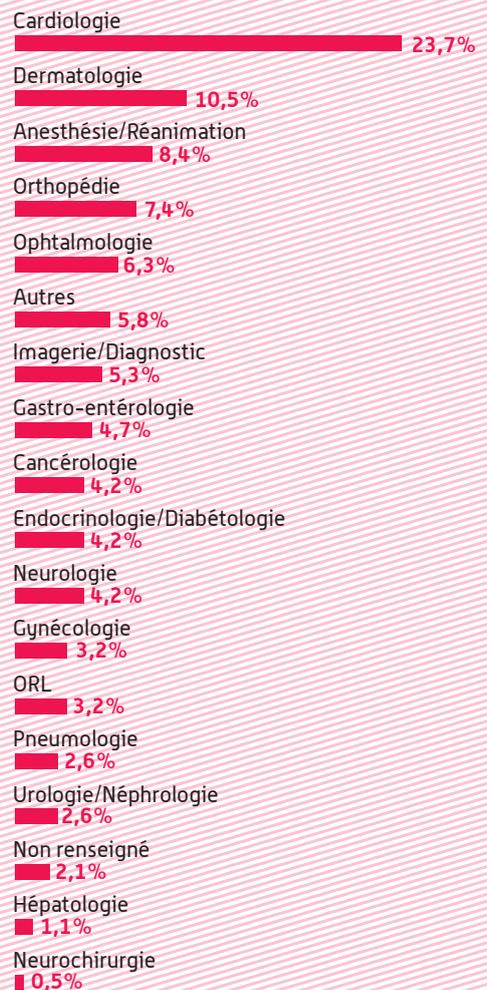
ESSAIS CLINIQUES "HORS PRODUITS DE SANTÉ" (HPS)

	2014	2015	2016	2017	2018
Autorisations délivrées (demandes initiales)	690	653	681	165 ^[3]	190
Autorisations délivrées (demandes de modifications substantielles)	NA	NA	NA	636	485

ESSAIS CLINIQUES DM ET DMDIV

	2014	2015	2016	2017	2018
Autorisations délivrées (demandes initiales)	276	236	227	93	83
Autorisations délivrées (demandes de modifications substantielles)	NA	NA	NA	215	168

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE



[3] 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 16/11/2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (J.O 17/11/2016), une diminution du nombre de demandes d'autorisation 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.

Les autorisations temporaires d'utilisation

L'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) 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 sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- ♦ les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,
- ♦ il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,

♦ leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

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

données
2018

BILAN DES ATU NOMINATIVES

	2014	2015	2016	2017	2018
Octrois d'ATUn	25 521	24 791	27 095	22 295	21 633
Médicaments mis à disposition par an	208	219	205	253	217
Patients inclus	18 831 <i>dont 12 822 en initiation de traitement</i>	17 829 <i>dont 12 175 en initiation de traitement</i>	19 625 <i>dont 14 029 en initiation de traitement</i>	16 621 <i>dont 11 390 en initiation de traitement</i>	15 987 <i>dont 11 342 en initiation de traitement</i>

BILAN DES ATU DE COHORTE

	2014	2015	2016	2017	2018
Nouvelles substances ayant obtenu une ATUc	25	13	10	11	20
Médicaments sous ATUc ayant obtenu l'AMM	24	12	9	8	16
Patients nouvellement inclus	12 111	10 216	11 909	8 250	5 642

Faits marquants

2018

- ♦ Mise en place de nouvelles modalités de traitement des ATU nominatives (septembre)^[1].
- ♦ Thérapie génique : accès précoce aux premiers médicaments innovants "CAR T-Cells" dans le traitement de certains cancers hématologiques - délivrance de deux ATU de cohorte (juillet).

[1] Lire aussi le focus "L'ANSM met en place de nouvelles modalités de traitement des ATU nominatives", page 96.

SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES FAISANT L'OBJET D'UNE ATUc OCTROYÉES EN 2018

En 2018, 26 spécialités pharmaceutiques correspondant à 20 substances actives ont été autorisées dans le cadre des ATU de cohorte, dont 13 nouvelles substances dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie.

SPÉCIALITÉ	Substance active
Apalutamide 60 mg comprimé pelliculé	apalutamide
Atgam 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	immunoglobuline équine anti-thymocytes humains
Brigatinib 30 mg, comprimé pelliculé Brigatinib 90 mg, comprimé pelliculé Brigatinib 180 mg, comprimé pelliculé	brigatinib
Caplacizumab 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable	caplacizumab
Crysvita 10 mg, solution injectable Crysvita 30 mg, solution injectable	burosumab
Durvalumab 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	durvalumab
Emicizumab 30 mg/ml, solution injectable Emicizumab 150 mg/ml, solution injectable	emicizumab
Kymriah 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cellules, dispersion pour perfusion	tisagenlecleucel
Lorviqua 25 mg, comprimé pelliculé Lorviqua 100 mg, comprimé pelliculé	lorlatinib
Luxturna 5 x 10 ¹² génomes de vecteur/ml, solution à diluer injectable	voretigene neparovec
Myalepta 11,3 mg, poudre pour solution injectable	metreleptin
Patisiran 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	patisiran
Poteligeo 4 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	mogamulizumab
Takhzyro 300 mg/2 ml, solution injectable	lanadelumab
Tegsedi 248 mg/1.5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie	inotersen
Ursofalk 250 mg/5ml, suspension buvable	acide ursodésoxycholique
Vonvendi 650 UI, poudre et solvant pour solution injectable Vonvendi 1300 UI, poudre et solvant pour solution injectable	vonicoq alfa, facteur VW humain recombinant
Vyxeos 44 mg/100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	daunaurubicine-cytarabine
Yescarta 1 x 10 ⁶ - 2 x 10 ⁶ cellules/kg dispersion pour perfusion	axicabtagene ciloleucel

**FOCUS**

L'ANSM met en place de nouvelles modalités de traitement des ATU nominatives

Dans le cadre de son programme de modernisation et de transparence, l'ANSM a transformé son dispositif de traitement des demandes d'ATUn.

Depuis septembre 2018, un guichet unique a été mis à la disposition des professionnels de santé de façon à simplifier les modalités de demandes et d'échanges.

L'ANSM a également publié sur son site internet un référentiel des spécialités délivrées dans le cadre des ATUn avec, pour la grande majorité des spécialités, les critères permettant l'octroi rapide de ces ATUn. Ces critères sont issus des situations cliniques couramment rencontrées par les praticiens.

Lors des demandes (initiation ou renouvellement du traitement), les professionnels de santé peuvent désormais s'engager à se conformer aux critères d'octroi affichés en fonction de la situation clinique du patient. Les demandes comportant cet engagement sont ainsi traitées plus rapidement.

Enfin, en mars 2019, une application web, e-Saturne, a été mise à disposition des professionnels de santé pour permettre la télétransmission des demandes d'ATUn (en remplacement du système par fax).

L'application e-Saturne permet une dématérialisation complète de la saisie des demandes d'ATUn par les professionnels de santé et des autorisations. Elle sécurise les échanges entre les prescripteurs, les pharmaciens et l'ANSM, et réduit les délais de réponse, en particulier pour les demandes de renouvellement.

Ce nouveau dispositif vise à simplifier les modalités d'échanges entre les professionnels de santé et l'Agence et à garantir aux patients un accès transparent, rapide et équitable à l'innovation thérapeutique. Il a vocation à être la seule voie d'octroi d'une ATU nominative à partir de janvier 2020.

**FOCUS**

L'ANSM met en place un dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track)

Afin de permettre un accès plus rapide aux traitements innovants pour les patients, l'ANSM a mis en place deux circuits courts (Fast Track) qui permettent de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments dans le respect de la sécurité des patients.

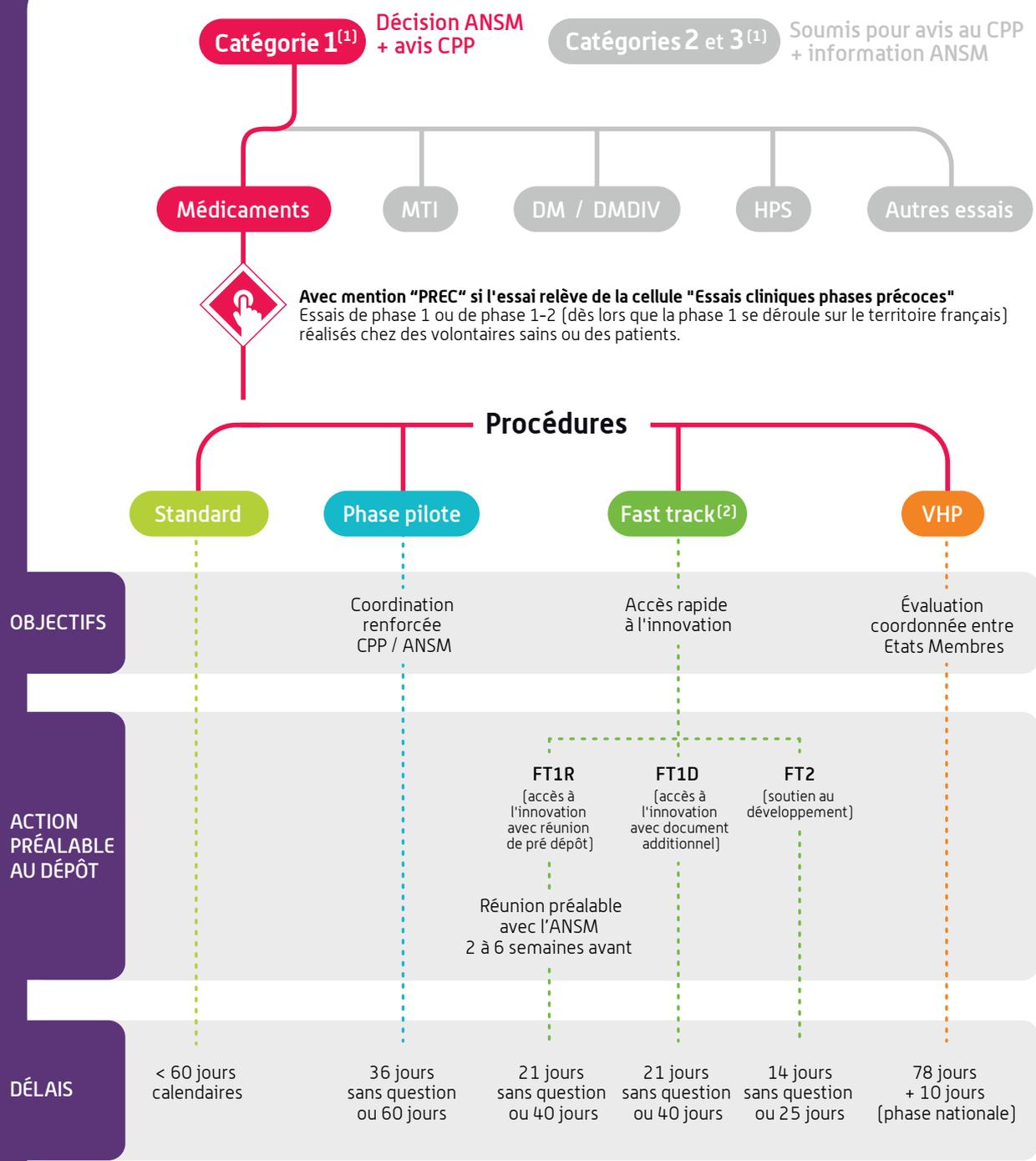
Ce nouveau dispositif, qui a été lancé le 15 octobre 2018, concerne les essais cliniques de traitements innovants ["Accès à l'innovation" => Fast Track 1] et les nouveaux essais avec une molécule connue ["Soutien au développement" => Fast Track 2].

Les délais d'instruction seront au maximum de 40 ou 25 jours selon le type d'essai, contre 60 jours prévus actuellement par la réglementation.

Ce dispositif a également pour objectif de préparer l'ANSM à être plus réactive en prévision de l'entrée en vigueur du futur règlement européen sur les essais cliniques prévue au plus tard en 2020 et d'améliorer la qualité et la sécurité des dossiers déposés.

À partir du 18 février 2019, ce dispositif sera également accessible pour les essais cliniques des médicaments à design complexe et des médicaments de thérapie innovante (MTI).

LES DIFFÉRENTES PROCÉDURES DE GESTION DES ESSAIS CLINIQUES DE CATÉGORIE 1 PORTANT SUR LES MÉDICAMENTS



CPP : Comité de protection des personnes
 MTI : Médicaments de thérapie innovante
 DM : Dispositifs médicaux

DMDIV : Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
 HPS : Hors produits de santé
 VHP : Voluntary harmonisation procedure

(1) Recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de catégorie 1 selon la loi Jardé [art. L. 1121-1 du CSP] : recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. RIPH de catégorie 2 : recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales. RIPH de catégorie 3 : recherches non interventionnelles ne comportant aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.
 (2) Éligibilité selon des critères définis.

Ref.: 1810 344

Les recommandations temporaires d'utilisation

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

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, 25 RTU ont été élaborées par l'ANSM.

Fait marquant

2018

- ◆ Mise en place de trois RTU dans le traitement adjuvant du mélanome (août).



FOCUS

Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France

Le 10 septembre 2018, l'ANSM a créé pour un an un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) ayant pour mission d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France.

Ce comité est composé d'experts choisis pour leurs compétences dans divers domaines tels que la pharmacologie, la neurologie, la cancérologie, le traitement de la douleur, les sciences humaines et l'éthique médicale. Sont également nommés des usagers du système de santé.

Les 3 séances de ce CSST qui se sont tenues entre septembre et décembre 2018 ont permis de faire un état des lieux des connaissances médicales et scientifiques disponibles sur les bénéfices et les risques concernant le cannabis, d'entendre les différentes parties prenantes pour recueillir notamment les témoignages et points de vue des professionnels de santé et des représentants de patients et de faire le point sur l'utilisation du cannabis thérapeutique dans certains pays européens comme les Pays-Bas et l'Allemagne où il est déjà en place. Ces auditions ont été filmées et leur retransmission est disponible sur la chaîne YouTube de l'ANSM.

Le CSST a rendu la première partie de ses conclusions en décembre : il a ainsi estimé qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à visée thérapeutique pour les patients dans certaines situations cliniques et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques accessibles, médicamenteuses ou non.

Les situations thérapeutiques retenues par les experts pour l'usage de cannabis à des fins médicales sont les suivantes :

- ♦ dans les douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles,
- ♦ dans certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes,
- ♦ dans le cadre des soins de support en oncologie,
- ♦ dans les situations palliatives,
- ♦ dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques.

Le comité a exclu d'emblée la voie d'administration fumée, compte tenu des risques pour la santé.

L'ANSM a souscrit à ces conclusions.

Le CSST continuera ses travaux en 2019 et il devra émettre un avis sur les modalités de prise en charge médicale des patients et de leur suivi. Seront notamment définis les types de prescripteurs, le circuit de distribution et de délivrance, les modalités d'administration et les formes pharmaceutiques, des dosages et des concentrations en principes actifs.

L'accès à l'usage du cannabis à visée thérapeutique devrait faire l'objet dans un premier temps d'une expérimentation afin d'ajuster le cadre ainsi que, si nécessaire, les modalités de prise en charge et de suivi des patients.

L'Autorisation de mise sur le marché des médicaments

Les procédures d'Autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)

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 pour 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.

À l'issue de la procédure, l'AMM est délivrée par la Commission européenne pour l'ensemble des États membres.

♦ **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.

données
2018

Fait marquant

2018

♦ Délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance (octobre).

1 162 AMM délivrées par l'ANSM en 2018, (procédure nationale et procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle) contre 955 en 2017

♦ **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.

Ⓜ Au terme de la phase européenne de ces deux dernières procédures (décentralisée et de reconnaissance mutuelle), ce sont les autorités nationales compétentes qui délivrent les AMM dans la langue nationale avec leurs annexes (le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage).

Au niveau national

La procédure nationale concerne les médicaments uniquement autorisés en France. La majorité des demandes d'AMM soumises selon la procédure nationale concerne des médicaments génériques.

L'ANSM délivre donc les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes : décentralisée et de reconnaissance mutuelle. Les décisions mentionneront également les conditions de prescription et de délivrance, spécifiques à chaque pays.

MÉDICAMENTS AUTORISÉS AU NIVEAU EUROPÉEN

	2014	2015	2016	2017	2018
PROCÉDURES CENTRALISÉES					
Nombre de dossiers soumis	100	111	114	90	84
Dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur, multi-team)	8	10	14	12	16
PROCÉDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET DÉCENTRALISÉE					
Dossiers dans lesquels la France est impliquée	307	334	320	650	817
Dossiers France État de référence	18	13	7	7	16

MÉDICAMENTS AUTORISÉS AU NIVEAU DE L'ANSM

	2014	2015	2016	2017	2018
BILAN DES AMM EN FRANCE					
Décisions sur AMM ⁽¹⁾ (octrois)	576	507	565	955	1 162
♦ dont AMM nationales	269	168	245	305	345
♦ dont AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	36	339	25	44	63
♦ dont AMM en procédure européenne décentralisée	271		295	606	754
Modifications ⁽²⁾ d'AMM	6 363	8 507	7 239	4 412	5 470

[1] Données exprimées en nombre de spécialités.

[2] Données exprimées 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.

Depuis 2005, en parallèle de la politique européenne de développement de médicaments pour le traitement des maladies rares, la France a mis en œuvre deux plans maladies rares (2011-2014). Le 3^e plan, lancé en juillet 2018, porte sur la période 2018-2024.

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 occupent une place importante dans l'évaluation des dossiers de Plans d'investigation pédiatrique (PIPs) qui détaillent 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 et sa réalisation doit précéder toute nouvelle demande d'AMM ou d'extension d'AMM, quel que soit le type de procédure,

centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou nationale, excepté les dérogations de PIP et les reports de certains essais cliniques accordés par le Comité pédiatrique (PDCO), avant la demande d'autorisation des médicaments en Europe.

Les dossiers PIPs et leur suivi, ainsi que d'autres questions pédiatriques, dont les avis scientifiques, sont évalués par les membres au sein du Comité pédiatrique (PDCO) à l'EMA, qui inclut des représentants de chaque État membre, des associations de médecins et de patients, et où la France occupe un rang important (70 PIPs évalués en 2018). Elle participe également activement à plusieurs groupes de travail du PDCO contribuant directement à l'évaluation des PIPs tels que le "Non-clinical working group" (pour les études juvéniles pré-cliniques), le "Formulation Working Group" (pour la formulation) ainsi que le "Modelling and simulation working group" (pour la modélisation et la simulation).

La France participe à des groupes de travail en lien avec le PDCO et l'EMA, en neurologie, en oncopédiatrie et en

FOCUS

Délivrance d'une Autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance

L'ANSM a accordé en octobre 2018 une Autorisation de mise sur le marché (AMM) à la spécialité Baclocur (baclofène) dans le traitement de l'alcool-dépendance. L'évaluation de cette AMM s'est notamment appuyée sur des avis d'experts indépendants ainsi que sur l'expérience clinique rapportée par les professionnels de santé et par les patients et qui utilisent ce médicament.

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B et un relaxant musculaire d'action centrale. Deux spécialités pharmaceutiques contenant du baclofène disponibles à ce jour en France, Lioresal 10 mg et Baclofène Zentiva 10 mg, sont indiquées dans le traitement des contractures spastiques d'origine neurologique.

En mars 2014, au vu de résultats d'études suggérant que le baclofène aurait un effet sur la dépendance et sur l'appétence à l'alcool et prenant en compte son utilisation grandissante par les patients, l'ANSM a mis en place une recommandation temporaire d'utilisation pour encadrer cette utilisation.

En avril 2017, le laboratoire Ethypharm a déposé une demande d'AMM auprès de l'ANSM pour la spécialité Baclocur (baclofène) dans le traitement de l'alcool-dépendance. Il s'agit alors de la seule demande d'AMM déposée en Europe dans cette indication.

En complément de son évaluation interne de cette demande d'AMM, l'ANSM a mobilisé une expertise externe pour appuyer le bien-fondé

de sa décision. L'ANSM a ainsi mis en place un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) afin de disposer d'un avis sur le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, et une Commission ad hoc. Cette Commission, regroupant des membres des trois commissions consultatives actuelles de l'Agence, était destinée à apporter un éclairage pluridisciplinaire, scientifique et sociétal sur ce dossier, notamment au travers d'auditions publiques de professionnels de santé et d'associations de patients utilisant ce médicament dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Ainsi, en octobre 2018, au regard des données disponibles, dont cette expérience clinique rapportée par les différents acteurs concernés, et compte-tenu du problème de santé publique majeur que représente l'alcoolisme, l'ANSM a octroyé l'AMM à la spécialité Baclocur (baclofène) dans l'alcool-dépendance, en raison de l'intérêt pour la prise en charge des patients en échec thérapeutique et donc d'un bénéfice pour la santé publique.

Un suivi renforcé est prévu dès la commercialisation de Baclocur et sur la base de cette surveillance et de l'évolution des données scientifiques, l'ANSM pourra être amenée à réviser les conditions d'utilisation du baclofène dans cette indication.

La recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans la prise en charge de patients alcool-dépendants est prolongée jusqu'à la commercialisation effective de la spécialité Baclocur.

Faits marquants

2018

- ◆ Révision du guideline de l'EMA sur l'épilepsie, publié pour consultation en 2018.
- ◆ Participation à la rédaction des bonnes pratiques de pharmacovigilance en ce qui concerne la population pédiatrique (EMA GVP IV), finalisé en 2018.

néonatalogie. Elle contribue également à l'élaboration des recommandations générales ou d'avis au niveau européen, scientifiques voire réglementaires, nécessaires au développement des médicaments en pédiatrie. En particulier pour 2018, l'élaboration de recommandations ou d'avis pour les développements dans des axes thérapeutiques cliniques (dont les maladies neuromusculaires, l'épilepsie et l'hémophilie) et concernant la pharmacovigilance (dont les recommandations publiées fin 2018 GVP sur la population pédiatrique) sont à noter.

Une contribution au Formulaire européen a également été apportée.

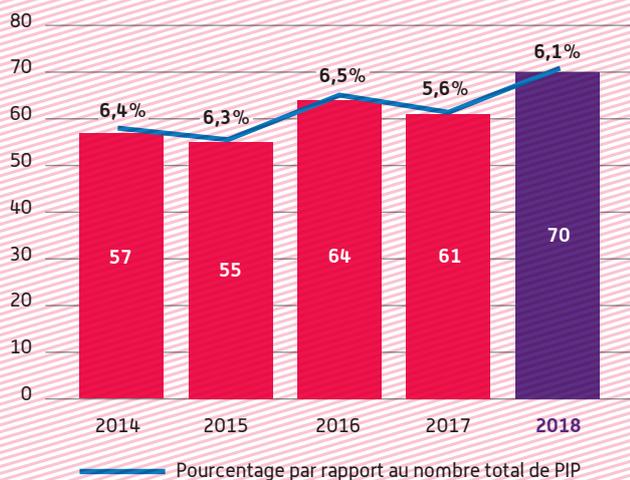
données 2018

En 2018, dans le domaine de la pédiatrie, la France a été rapporteur ou co-rapporteur pour **70 PIPs** et leurs modifications, dont **21 nouveaux dossiers (+15% par rapport à 2017)**, en plus des vérifications de réalisation de PIPs précédant leur demande d'AMM ou d'extension pédiatrique d'AMM.

Elle occupe ainsi le **6^{ème} rang en Europe** en termes d'évaluation de développements pédiatriques PIPs.

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

Nombre de dossiers Plans d'investigations pédiatriques (PIP) France rapporteur ou peer-reviewer



MÉDICAMENTS ORPHELINS AUTORISÉS

AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée^[1]

	2014	2015	2016	2017	2018
	15/74	15/93	14/114	14/92	22/164

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

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 génériques 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 SUR LA BIOÉQUIVALENCE

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



MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET CONTRÔLE EN LABORATOIRE

Le contrôle en laboratoire a pour objet de vérifier la pureté du principe actif, la qualité du produit fini ainsi que la conformité aux spécifications jusqu'à la péremption. Dès 1999, l'Agence a organisé un contrôle annuel des médicaments génériques dans ses laboratoires. 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 plus orientée sur les paramètres critiques a été mise en place.

Ce programme est également réalisé au niveau européen. Il est fondé sur le partage des ressources entre laboratoires officiels de contrôle et piloté par la Direction européenne de qualité du médicament et soins de santé avec les autres instances européennes (Agence européenne du médicament et réseau des chefs d'Agence). Il 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 2018, le taux moyen des non-conformités est de 5 % pour les génériques, alors qu'il est de 6 % pour l'ensemble des médicaments contrôlés en 2018. 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.

Dès 1999, l'ANSM a organisé un contrôle annuel des médicaments génériques dans ses laboratoires.

Faits marquants

2018

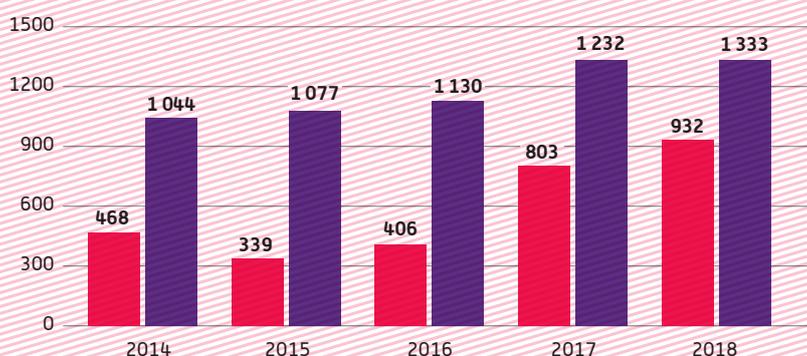
- ◆ Mise en place de **contrôles réalisés en pré-AMM pour 3 molécules** dans le cadre de demandes d'exonération d'étude de bioéquivalence (biowaiver).
- ◆ Participation à une **étude collaborative européenne portant sur les génériques comportant de l'acide zolédronique**.
- ◆ Participation à la mise au point de **méthodes et au contrôle de nombreux génériques comportant un principe actif de la famille des sartans** (à noyau tétrazole) dans un cadre national et européen⁽¹⁾.
- ◆ **Contrôles de séries génériques comportant des spécialités récentes et avec des indications sensibles** (en lien avec le SNC en particulier).
- ◆ **Contrôles de matières premières** entrant dans la composition de génériques et d'origine mondiale.

[1] Lire aussi le focus "Défaut qualité de médicaments à base de sartans", page 45.

données
2018

BILAN DES AUTORISATIONS DE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

- AMM délivrées pour des médicaments génériques
- Nombre de groupes génériques inscrits au répertoire



CONTRÔLES PROGRAMMÉS

Bilan 2018

	Lots contrôlés	% non conformités détectées
Spécialités non génériques	221	16 soit 7%
Spécialités génériques	159	8 soit 5%
Matières premières génériques	35	0

CONTRÔLES EN URGENCE DANS LE CADRE DE L'AFFAIRE DES SARTANS

Bilan 2018

	Lots contrôlés	% non conformités détectées
Matières premières génériques	22	12

GROUPES GÉNÉRIQUES CONTRÔLÉS EN 2018

Acide zolédronique

Almotriptan

Duloxétine

Elétriptan

Exemestane

Lévodopa/carbidopa/entacapone

Oxycodone

Quétiapine

Sertraline

Valproate de sodium

Voriconazole

Zolmitriptan

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 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 minimales 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 cinquantaine de spécialités biosimilaires sont autorisées et/ou commercialisées en Europe (avril 2019). 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.

SURVEILLANCE

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

Le réseau de pharmacovigilance n'a identifié aucune différence dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des douze dernières années.

LISTE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

La liste des médicaments biosimilaires autorisés en Europe est publiée sur le site internet de l'ANSM. Cette liste permet le cas échéant d'identifier clairement quel dosage ou forme pharmaceutique du médicament biologique de référence à un médicament biologique similaire correspondant, ou inversement.

Les médicaments figurant sur 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 son RCP et sa notice.



Pour en savoir plus, un dossier "les médicaments biosimilaires" est disponible sur le site de l'ANSM.

Faits marquants

2018

- ◆ Publication d'un guide à l'attention des professionnels de santé et des patients (CE).
- ◆ AMM européennes pour les premiers biosimilaires au bevacizumab et au pegfilgrastim.

PRODUITS BIOSIMILAIRES AUTORISÉS EN EUROPE [avril 2019]

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date autorisation
Genotropin	Omnitrope	somatropine	Sandoz GmbH	12/04/2006
	Binocrit		Sandoz GmbH	28/08/2007
Eprex	Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	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	Tevagrastim		Teva GmbH	15/09/2008
	Ratiograstim		Ratiopharm GmbH	15/09/2008
	Filgrastim Hexal		Hexal AG	06/02/2009
	Zarzio	filgrastim	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		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
	Inflectra	infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
	Flixabi		Samsung Bioepis UK Limited	26/05/2016
	Zessly		Sandoz GmbH	17/05/2018
GONAL-f	Ovaleap		Teva Pharma B.V.	27/09/2013
	Bemfola	follitropin alfa	Finox Biotech AG	27/03/2014
Lantus	Abasaglar	insuline glargine	Eli Lilly Regional Operations	09/09/2014
	Semglee		Mylan S.A.S	22/03/2018
Enbrel	Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
	Erelzi		Sandoz GmbH	23/06/2017
Humira	Amgevita		Amgen Europe B.V.	21/03/2017
	Imraldi		Samsung Bioepis UK Limited Amgen Europe B.V.	24/08/2017
	Hulio	adalimumab	Mylan S.A.S.	15/09/2018
	Hefiya		Sandoz GmbH	25/07/2018
	Hyrimoz		Sandoz GmbH	25/07/2018
	Halimatoz		Sandoz GmbH	25/07/2018
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
Humalog	Insulin lispro Sanofi	insuline lispro	Sanofi-Aventis groupe	19/07/2017
MabThera	Truxima		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
	Rixathon		Sandoz GmbH	15/06/2017
	Riximyo	rituximab	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
Herceptin	Ontruzant		Samsung Bioepis NL B.V.	14/11/2017
	Kanjinti		Amgen Europe B.V., Breda	15/05/2018
	Herzuma	trastuzumab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	7/02/2018
	Ogivri		Mylan S.A.S	11/12/2018
	Trazimera		Pfizer Europe MA EEIG	26/07/2018
Avastin	Mvasi	bevacizumab	Amgen Europe B.V.	14/01/2018
Neulasta	Ziextenzo		Sandoz GmbH	21/11/2018
	Pelgraz		Accord Healthcare Limited	19/09/2018
	Fulphila	pegfilgrastim	Mylan S.A.S	19/11/2018
	Pelmeg		Cinfa Biotech S.L.	20/11/2018
	Udenyca		ERA Consulting GmbH	19/09/2018

Les médicaments à base de plantes

L'ANSM publie depuis 2017 un répertoire de groupes génériques de médicaments à base de plantes. Ces groupes, au nombre de 10, 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 10 groupes concernent 7 substances actives végétales : le Ginkgo, l'Isapgul, le Lierre grimpant, le Millepertuis, le Palmier de Floride, le Séné et la Vigne rouge.

Un dossier, "Les médicaments à base de plantes", 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...).

Dans le cadre de retour d'expérience sur des alertes, l'ANSM réalise des mises en garde sur certaines préparations. Dans ce cadre, l'année 2018 a porté sur :

- ♦ le rappel du cadre réglementaire sur la réalisation de préparations à base de mélatonine (avril),
- ♦ des recommandations sur les matières premières à base de vitamine D et les risques de confusion de dosages (août).



L'année 2018 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 18 réunions du CSST créé depuis 2016.

Enfin, l'ANSM a poursuivi la participation aux travaux du ministère chargé de la Santé sur le sujet de la nutrition parentérale avec notamment la réalisation par la direction des contrôles de l'ANSM d'essais de stabilité sur des formules binaires de NP préalablement définies par un groupe de travail en réanimation néonatale du ministère.

Un dossier, "Préparations hospitalières, magistrales et officinales" est disponible sur le site de l'ANSM.



Autorisation et réévaluation des médicaments homéopathiques

Les médicaments homéopathiques, comme les autres médicaments, ne peuvent être commercialisés sans avoir reçu une autorisation, garante de leur qualité, de leur innocuité (sécurité) et de la reconnaissance de leur usage homéopathique (usage traditionnel). Cette autorisation est délivrée par l'ANSM.

Depuis 2001, la Directive européenne 2001/83/CE relative à l'ensemble des médicaments à usage humain définit pour les médicaments homéopathiques les conditions de mise sur le marché en différenciant deux procédures d'autorisation :

- ♦ une procédure d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) qui concerne les médicaments pour lesquels une indication, une posologie, une population cible, une durée de traitement et une voie d'administration sont revendiquées,
- ♦ une procédure d'enregistrement spécifique pour les médicaments répondant aux conditions suivantes : administration par voie orale ou externe, absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au produit, degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament [article L.5121-13].

L'ANSM réévalue l'ensemble des médicaments homéopathiques sur le marché possédant des autorisations antérieures au 18 Janvier 1994 (visas, autorisations de mise sur le marché - dispositions prévues par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994).

Le ministère chargé de la Santé avait émis, le 21 juin 1984, un visa pour 1 163 médicaments homéopathiques unitaires. Ces 1 163 souches sont donc réévaluées pour plusieurs laboratoires.

La réévaluation porte une attention particulière aux aspects relatifs à la sécurité, la qualité, sur la base d'une évaluation de risques liée à la composition de la matière première intégrée dans chaque souche. L'évaluation non-clinique permet d'estimer l'innocuité de la souche en définissant un niveau de dilution approprié sans risque pour la santé. La reconnaissance de la tradition homéopathique doit également être justifiée.

Au terme de cette évaluation, une décision d'enregistrement ou d'AMM est octroyée selon les exigences de la réglementation actuelle.

Les médicaments soumis au régime de l'AMM bénéficient, une fois le processus de validation finalisé, d'un étiquetage et d'une notice spécifiques visant à renforcer la sécurité et l'information du patient. Elle permet de garantir l'absence de perte de chances le cas échéant.

Les décisions d'enregistrement peuvent inclure, pour chacune des souches homéopathiques, l'ensemble des dilutions autorisées et les différentes formes pharmaceutiques autorisées (granules, granules en récipient unidose, comprimés, solutions buvables en ampoules, solutions buvables en gouttes, pommades et poudre orale).

L'ANSM évalue en parallèle toutes les nouvelles demandes d'enregistrement de souches ou d'AMM homéopathique.

L'ANSM publie au fur et à mesure de leur octroi :

- ♦ les décisions d'enregistrements,
- ♦ les autorisations de mise sur le marché des médicaments homéopathiques.

Ces autorisations (enregistrements et AMM) sont consultables dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques ou la base publique des médicaments du site de l'ANSM.

Entre 2017 et 2018 : 115 dossiers d'enregistrement et 25 AMMs de médicaments homéopathiques ont été autorisés.

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.

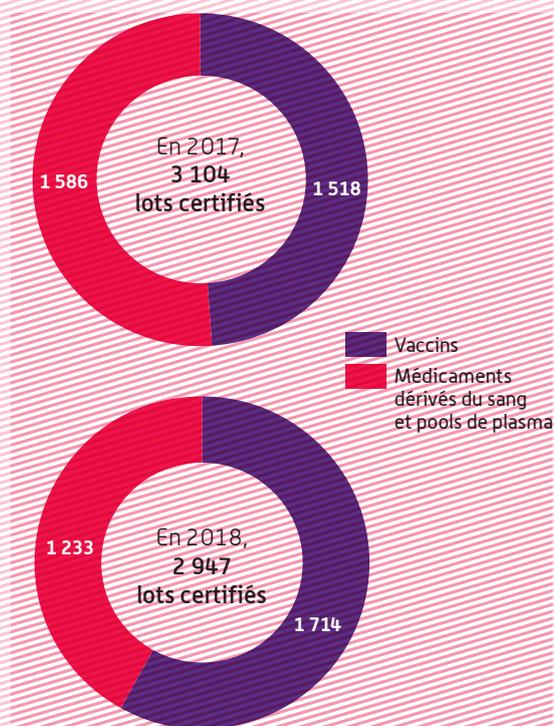
Depuis déjà plusieurs années, la France se positionne au premier rang parmi les pays européens assurant la libération de lots de vaccins. Cette place prépondérante s'explique par sa réactivité et sa compétence reconnue, tant au niveau européen qu'international. Selon les années, elle libère 35 à 40 % 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) et se situe également en bonne position au niveau européen. L'année 2018 est toutefois particulière compte tenu de la situation spécifique liée au principal producteur de MDS au niveau national qui approvisionne une grande partie des besoins^[1].

[1] Lire aussi le focus "Fortes tensions d'approvisionnement en médicaments dérivés du sang produits par LFB Biomédicaments", page 54.

données
2018

LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS ET DE MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG

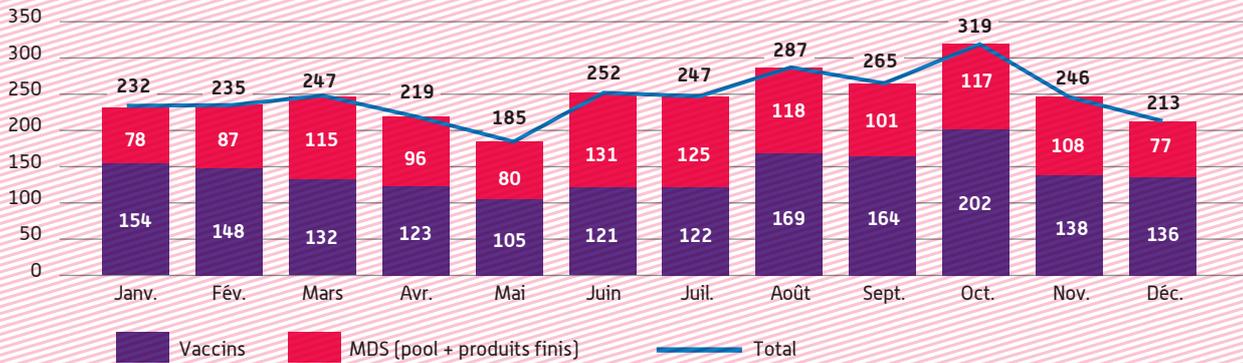


Fait marquant

2018

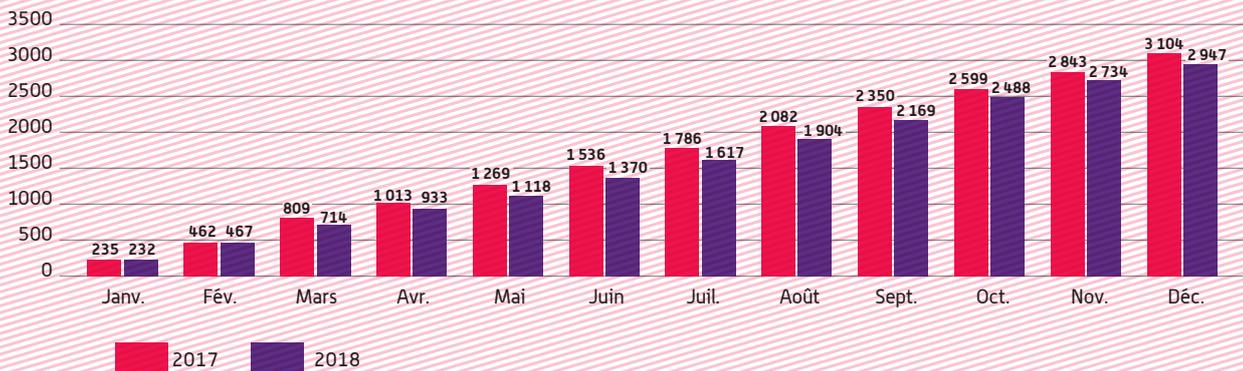
◆ Mise en place de la libération des vaccins Mosquirix et Tetravac.

CERTIFICATIONS DE LIBÉRATION DE LOTS



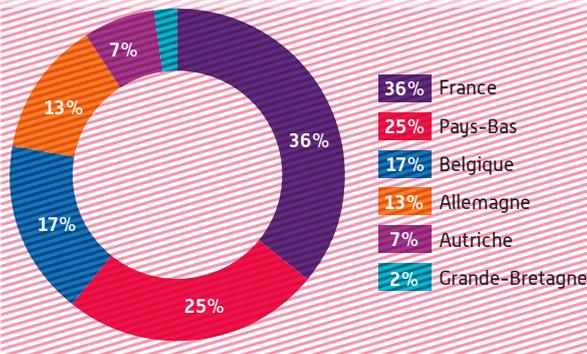
CERTIFICATIONS DE LOTS

Comparaison des données cumulées 2017 vs 2018



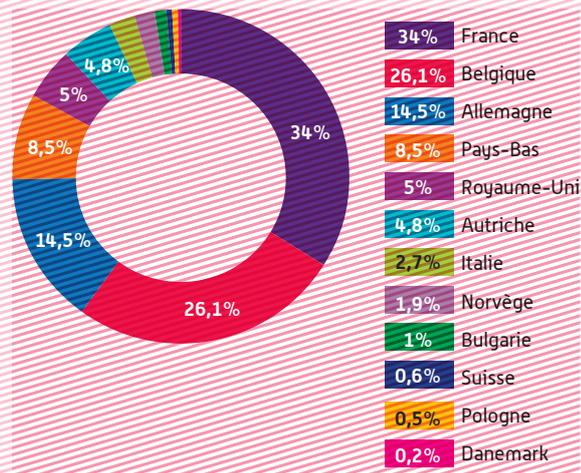
RÉPARTITION DES DOSES DE VACCINS CIRCULANT EN FRANCE LIBÉRÉES PAR LES OMCLS

La France est le 1^{er} pays libérateur de doses de vaccins circulant en France.



IMPLICATION DES ÉTATS MEMBRES DANS LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS EN EUROPE

La France occupe le 1^{er} rang.



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 bénéfique 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].

[1] Lire aussi le chapitre "La surveillance des produits sanguins", page 52.

Faits marquants

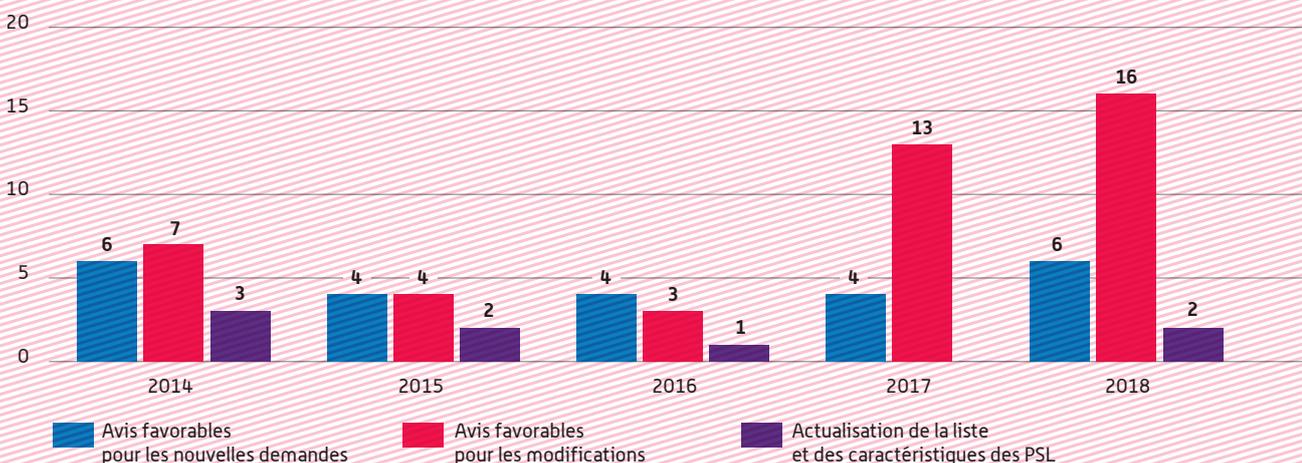
2018

- ♦ **Avis favorable pour la préparation et la délivrance des mélanges de concentrés de granulocytes issus d'unités de sang total** (juillet).
- ♦ **Autorisation de la prolongation à 7 jours de la durée maximale de conservation des concentrés de plaquettes traités par amotosalen-UVA** pour inactivation d'agents pathogènes (Décision du 3 mai 2018 modifiant la décision du 8 février 2018 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles, JORF du 5 mai 2018).
- ♦ **Autorisation d'utilisation du plasma frais congelé sécurisé par quarantaine jusqu'à 24h au maximum après décongélation si le plasma décongelé est conservé au réfrigérateur pendant cette durée** (Décision du 8 février 2018 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles, JORF du 13 mars 2018).
- ♦ **Avis favorable pour la préparation et la délivrance des concentrés de plaquettes traités par amotosalen-UVA** pour inactivation d'agents pathogènes recueillis dans des poches en nouveau plastique ne contenant pas de DEHP (phtalates) (février).
- ♦ **Avis favorable pour le premier dispositif médical** permettant la préparation de mélange de concentrés de plaquettes à partir de 8 couches leucoplaquettaires (5 juillet).

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
2018

AVIS RENDUS POUR DES PRODUITS SANGUINS LABILES



3

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 118

Les travaux des instances consultatives p 120

- ◆ Les Commissions consultatives p 120
- ◆ Les Comités techniques avec les réseaux des vigilances p 121
- ◆ Les Comités scientifiques spécialisés temporaires p 122
- ◆ Les Groupes de travail p 124

Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques p 126

- ◆ Mesures de prévention des situations de conflits d'intérêt et contrôle du respect des obligations de déclaration d'intérêt p 127
- ◆ Le programme de contrôle interne de l'application des règles déontologiques p 128
- ◆ Le Comité de déontologie p 129

Dialogue et partage de l'information avec les parties prenantes p 130

- ◆ Information et pédagogie sur la sécurité des produits de santé p 130
- ◆ Une information relayée auprès des professionnels de santé, des patients et du public p 131
- ◆ Les relations avec la presse p 132
- ◆ L'information des parlementaires p 133
- ◆ L'information des patients et leur implication dans les travaux de l'Agence p 133
- ◆ Échanges dans le cadre des Comités d'interface p 134

L'ancrage national auprès des acteurs de la santé et de la recherche p 140

- ◆ La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'ANSM p 140
- ◆ Les relations avec les autres opérateurs du système de santé p 142
- ◆ Les activités juridiques et réglementaires p 144

Les travaux européens p 146

- ◆ La stratégie européenne p 146
- ◆ La représentation de l'ANSM dans les instances européennes p 148

Les actions de coopération internationale p 150

- ◆ Les activités de coopération multilatérale p 150
- ◆ Les activités de coopération avec les agences du réseau européen p 151
- ◆ Les activités de coopération bilatérale p 151

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 nécessite l'avis collégial d'experts externes. Les instances rendent des avis consultatifs qui constituent un élément supplémentaire pour éclairer le Directeur général de l'ANSM dans le processus de décision, notamment au regard de l'utilisation en "vie réelle" et de terrain des produits.

L'ANSM s'appuie sur l'expertise de **3 Commissions consultatives** :

- ♦ la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé,
- ♦ la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé,
- ♦ la Commission des stupéfiants et psychotropes.

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 et techniques soulevées par l'évaluation préalable des dossiers réalisée en interne.

Les Comités techniques assurent l'interface avec les réseaux de terrain des vigilances : les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les Centres d'évaluation et d'information sur

la pharmacodépendance (CEIP), 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.

Dès la constitution de ces instances consultatives, afin de limiter et de gérer les risques liés aux liens d'intérêts, l'ANSM a renforcé en 2013 ses niveaux d'exigence 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.

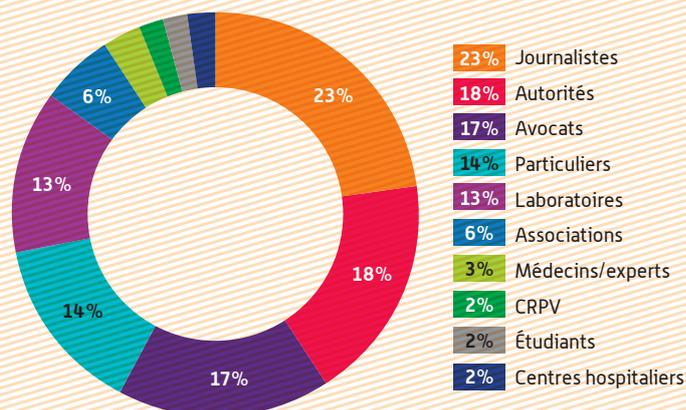
De plus, les éventuels liens d'intérêts subsistants sont croisés avec l'ordre du jour de chaque réunion.

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 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.

données
2018

TYPES DE DEMANDEURS



FOCUS

La réforme des instances consultatives de l'ANSM

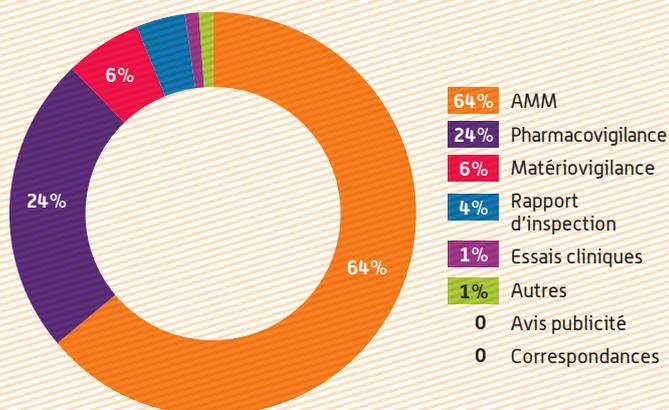
Par ailleurs, les ordres du jour et les comptes rendus des Comités techniques et Groupes de travail sont mis en ligne.

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. Les conditions de déontologie pour ceux-ci sont les mêmes que pour les autres experts.

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 161 demandes de transmission de documents administratifs. Le nombre de demandes est en augmentation comparé à 2017 où elles étaient de 143. Le délai de traitement d'une demande est de 27 jours.

DOMAINES CONCERNÉS



Dans le cadre de sa stratégie d'ouverture et de prise en compte de la pluralité des expertises, l'ANSM a décidé de réformer ses instances consultatives. Cette réforme vise notamment à systématiser la participation des usagers du système de santé à toutes les instances et à mieux prendre en compte toutes les dimensions, notamment sociétales, des dossiers étudiés. Elle doit également rendre le dispositif des instances consultatives plus efficient, réactif et lisible.

Cette réforme a été approuvée à l'unanimité par le Conseil d'administration du 29 novembre 2018.

Les nouvelles instances seront constituées ainsi :

- ♦ 15 Comités permanents qui se substituent aux commissions et groupes de travail actuels, chargés de donner un avis sur des sujets pérennes ou récurrents,
- ♦ des Comités scientifiques temporaires (actuels comités scientifiques spécialisés temporaires) destinés à traiter des sujets ponctuels ou spécifiques,
- ♦ des Comités d'interface pour la relation avec les parties prenantes et les Comités français de la pharmacopée.

Par ailleurs, un Comité d'information des produits de santé sera dédié aux questions d'information et de communication.

La volonté d'ouverture vers l'ensemble de la société et d'accès à la pluralité des points de vue et des expertises qui alimentent les débats des instances se traduira également par la mobilisation d'auditions publiques en fonction des thèmes, filmées et diffusées en direct sur les chaînes YouTube et Dailymotion de l'Agence.

Ces instances seront soumises aux règles déontologiques de l'ANSM.

Les nouveaux Comités permanents seront installés à partir de l'été 2019. Les experts qui y siègeront seront nommés pour une durée de 4 ans. Ils pourront siéger au maximum dans 3 Comités.

Les travaux des instances consultatives

Les 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 membres	Nombre de réunions en 2018
Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice / risque des produits de santé	Marc Bardou	Albert Trinh-Duc	10 mars 2016	11 membres	6
Commission de suivi du rapport bénéfice / risque des produits de santé	Pierre Ambrosi	Joël Ancellin	5 avril 2016	17 membres (1 démission en mai 2018)	2
Commission des stupéfiants et psychotropes	Nicolas Authier	Michel Mallaret	14 avril 2016	14 membres	5

En Commission de suivi sont présentés les sujets d'actualité ainsi que les dossiers examinés lors des séances du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC⁽¹⁾).

[1] Lire aussi le chapitre "Les travaux européens", page 146.

données 2018

Les commissions consultatives ont été amenées à donner un avis sur des dossiers tels que :

- ♦ **des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte** (14 dossiers en 2018),
- ♦ **des recommandations temporaires d'utilisation** (1 dossier en 2018 : Misoprostol),
- ♦ **des demandes d'AMM ou d'extension d'AMM** (3 dossiers en 2018) : Zoryon (méthadone), Clinimix (N9 G15 E), *Gynophilus* (culture lyophilisée de *Lactobacillus rhamnosus*),
- ♦ **des dossiers de révision/réévaluation du rapport bénéfice / risque** (6 dossiers en 2018),
- ♦ **des dossiers relatifs à la vigilance et la surveillance des produits de santé** tels que des modifications de conditions de prescription et délivrance de spécialités pharmaceutiques,
- ♦ **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, tels que le plan de réduction du nombre d'overdoses aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses.

Faits marquants

2018

- ◆ **Discussions sur l'AMM de la méthadone** indiquée dans la prise en charge des douleurs chez les patients atteints d'un cancer.
- ◆ **La Commission des stupéfiants et psychotropes a organisé le 21 juin 2018 une journée d'échange avec les principaux acteurs du champ de l'addiction**, afin de présenter un projet de plan de réduction du nombre d'overdoses aux traitements de substitution aux opioïdes (TSO) qui permettra d'assurer le maintien d'un accès suffisamment large à ces médicaments essentiels dans la prise en charge de l'addiction aux opioïdes, dont l'héroïne. Cette journée a été retransmise en direct sur internet.
- ◆ **En 2018, pour la première fois, l'ANSM s'est appuyée sur les travaux d'une Commission mixte *ad hoc* pour l'instruction de la demande d'AMM du baclofène dans l'alcool-dépendance.** Cette Commission, composée de membres issus des trois Commissions consultatives de l'ANSM, s'est réunie les 3 et 4 juillet 2018. À cette occasion, ont été auditionnés des experts, des représentants des patients et des professionnels de santé dont les témoignages et retours d'expérience ont permis à la Commission de disposer de l'éclairage de l'ensemble des parties prenantes avant de rendre un avis au Directeur général de l'ANSM. La Commission *ad hoc* s'est également appuyée sur les conclusions du CSST chargé d'évaluer le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement des patients alcool-dépendants. L'ensemble des auditions a été retransmis en direct sur internet⁽²⁾.

Les Comités techniques 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'ANSM.

données
2018

Comité	Date de création	Nombre de réunions en 2018
Comité technique de pharmacovigilance ⁽²⁾	15 mars 2013	9
Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance	27 mars 2013	4
Comité technique d'hémovigilance	21 mai 2013	4
Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance	1 ^{er} août 2013	3

⁽²⁾ Lire aussi "La pharmacovigilance", page 18.

Les Comités scientifiques spécialisés temporaires

Les Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) sont constitués expressément pour répondre à une problématique donnée (*ad hoc*) si un groupe de travail pérenne ne peut pas répondre à la question qui lui est posée. Ils sont composés d'experts externes et ne se réunissent qu'un nombre de fois limité et sur une période déterminée.

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. La diffusion des auditions en direct sur la chaîne YouTube de l'Agence a été introduite en 2017 et s'est généralisée en 2018.

- ◆ Suite au dépôt d'une demande d'AMM par le laboratoire Ethypharm pour l'utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance, l'ANSM a créé un CSST chargé d'évaluer le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcool-dépendants^[1].
- ◆ Afin d'accompagner la mise en œuvre de l'extension de l'obligation vaccinale portée par la ministre des Solidarités et de la Santé, l'ANSM a décidé de mettre à disposition des professionnels de santé et du grand public une information régulièrement actualisée sur les données de sécurité, issues notamment de la pharmacovigilance, sur les onze valences vaccinales qui sont obligatoires depuis le 1^{er} janvier 2018 chez les enfants de moins de 2 ans. Dans l'objectif de proposer une information répondant à la fois à l'attente des professionnels de santé et des patients, l'Agence a mis en place une consultation publique sous la forme d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) comprenant des auditions publiques. L'objectif de ce Comité était de recueillir un avis collégial sur les catégories d'informations à mettre à disposition et sur les modalités de communication envers le grand public et les professionnels de santé. Ce CSST a fait suite à des réunions de concertation préalables avec des professionnels de santé, des associations de patients et des industriels. Suite aux recommandations du CSST, un rapport annuel sur les données de sécurité des vaccins chez les enfants de moins de 2 ans sera publié chaque année.
- ◆ L'ANSM étant sollicitée sur la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France, un CSST a été mis en place pour un an afin de définir l'intérêt de mettre en place un accès au cannabis thérapeutique^[2].

[1] Lire aussi le focus "Délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance", page 102.

[2] Lire aussi le focus "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France", page 99.

données 2018

10 CSST ont été créés en 2018 et 3 CSST créés en 2017 ont poursuivi leurs travaux

Comité scientifique spécialisé temporaire	Date de création	Nombre de réunions en 2018
CSST "Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance"	28/11/2017	2
CSST "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France"	10/09/2018	3
CSST " Consultation publique sur la communication des données de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans"	29/06/2018	1
CSST "Méningiome et acétate de cyproterone"	12/06/2018	2
CSST "Cyber sécurité des logiciels dispositifs médicaux"	8/06/2017 Prolongé le 22/06/2018	2
CSST "Révision des bonnes pratiques de préparation - Poursuite des travaux"	10/08/2018	8
CSST "Inclusion dans les essais cliniques de patients asymptomatiques à risque de développer une maladie d'Alzheimer"	16/03/2018	1
CSST "Dispositifs médicaux de contention physique"	05/02/2018	2
CSST "Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes en situation de forte tension d'approvisionnement"	09/01/2018	1
CSST " Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules et port d'implant mammaire, bilan des actions et actualisation des recommandations"	12/01/2018	1
CSST "RTU Misoprostol"	30/01/2018	1
CSST "Greffes dérogatoires d'organes issus de donneurs VIH+"	23/06/2017	1
CSST "Utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques"	06/11/2017	Rapport publié le 28/05/2018

Les Groupes de travail

Les Groupes de travail (GT) 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 2018.

Les ordres du jour et les comptes rendus des groupes de travail sont publiés sur le site internet de l'Agence.



données 2018

LES 23 GROUPES DE TRAVAIL CONSTITUÉS

			2016	2017	2018
1	2016-29 GT produits sanguins labiles et donneurs de sang	22/02/2016	0	5	4
2	2016-32 GT vaccins	22/02/2016	0	0	0
3	2016-33 GT médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie	22/02/2016	1	0	0
4	2016-34 GT thérapie et risque cardiovasculaire	22/02/2016	0	5	4
5	2016-35 GT études épidémiologiques des produits de santé	22/02/2016	0	3	4
6	2016-36 GT méthodologie clinique	22/02/2016	0	0	0
7	2016-37 GT pédiatrie	22/02/2016	3	4	3
8	2016-38 GT sécurité non clinique	22/02/2016	1	1	0
9	2016-39 GT sécurité virale et sécurité microbiologique des produits de santé	22/02/2016	4	4	2
10	2016-40 GT qualité pharmaceutique des médicaments chimiques	22/02/2016	0	8	6
11	2016-41 GT interactions médicamenteuses	22/02/2016	4	3	1
12	2016-42 GT médicaments de prescription médicale facultative	22/02/2016	0	2	3
13	2016-43 GT médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques	22/02/2016	0	3	2
14	2017-184 GT médicaments de dermatologie et produits cosmétiques	15/03/2017	0	2	1
15	2016-45 GT médicaments des maladies infectieuses (non virales)	22/02/2016	0	0	0
16	2016-4206 GT médicaments des maladies infectieuses virales	22/02/2016	0	0	0
17	2016-47 GT médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares	22/02/2016	2	1	0
18	2016-48 GT gaz à usage médical	22/02/2016	1	0	0
19	2016-49 GT médicaments de diagnostic et médecine nucléaire	22/02/2016	7	8	7
20	2016-50 GT médicaments utilisés en oncologie et hématologie	22/02/2016	0	7	6
21	2016-51 GT reproduction, grossesse et allaitement	22/02/2016	4	5	5
22	2016-52 GT interface avec le réseau de toxicovigilance des médicaments	22/02/2016	0	0	0
23	2016-53 GT sur les erreurs médicamenteuses	22/02/2016	0	0	0
Total annuel des réunions des Groupes de travail			27	61	48

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,
- ♦ un Comité de déontologie indépendant de l'exécutif de l'établissement.

Le service de déontologie est placé directement auprès du Directeur général.

Fait marquant

2018

- ♦ Mise à jour de la Charte de déontologie de l'ANSM [août].

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**Charte
de déontologie**

Mai 2016
Mises à jour :
♦ mars 2017
♦ août 2018

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

En 2018, l'effectivité de l'application des règles déontologiques est toujours 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.

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.

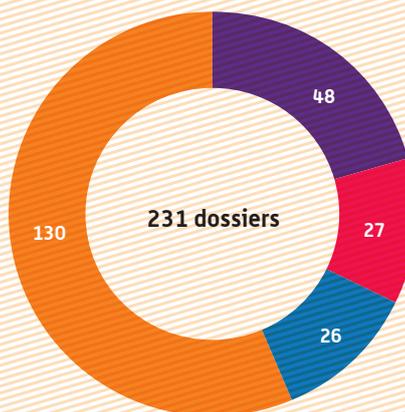
De plus, dans le cadre du départ d'agents vers le secteur privé, une analyse du risque déontologique lié aux nouvelles fonctions envisagées est effectuée, accompagnée des réserves éventuelles quant aux conditions d'exercice de l'emploi envisagé. Cette analyse est portée à la connaissance de la Commission de déontologie de la fonction publique lors de sa saisine par l'Agence.

LE RECOURS À L'EXPERTISE EXTERNE COLLÉGIALE

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

données
2018

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



- 130 Candidatures d'experts
- 48 Dossiers de candidats lors de la phase de pré-recrutement
- 27 Dossiers d'internes en pharmacie ou de stagiaires
- 26 Dossiers de départ d'agents de l'ANSM

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,

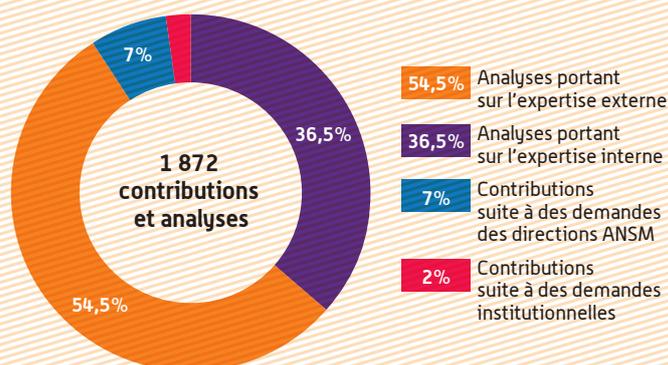
- ♦ la cohérence du contenu de ces déclarations au regard des informations rendues publiques en particulier via la base de données "Transparence santé".

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
2018

- 14** opérations de contrôle de conformité ont porté sur 1 265 DPI au total
- 4** audits portaient sur le fonctionnement des instances consultatives
- 5** audits de processus décisionnels relatifs à des essais cliniques sur des médicaments ont également été menés

RÉPARTITION CUMULÉE DES ANALYSES



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.

Le Comité de déontologie, dont le secrétariat est assuré par le service de déontologie de l'expertise, s'est réuni deux fois en 2018. Une recommandation ainsi qu'un avis y faisant suite ont été adoptés et sont relatifs aux nouvelles modalités de contrôle interne exercé par l'ANSM en matière de déontologie et destiné à assurer le respect des règles déontologiques s'imposant à l'ensemble des experts et des agents de l'ANSM.

- ♦ Ces recommandations formulées par le Comité de déontologie, lors de sa séance du 28 février 2018, rejoignent celles formulées par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) dans le cadre de l'audit réalisé par celle-ci en 2018 et portant sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM. Elles conduisent à modifier l'organisation du contrôle interne visant à s'assurer du respect des règles déontologiques au sein de l'Agence.
- ♦ En application de ces recommandations, les directions concernées devront désormais assurer une traçabilité de toutes les opérations de contrôle auxquelles elles se sont livrées (contrôle interne dit de premier niveau) visant d'une part, à s'assurer du respect des obligations déclaratives de leurs experts, et d'autre part, à vérifier que préalablement à toute réunion d'instance ou à toute dévolution de mission d'expertise ponctuelle, a bien été effectuée une analyse des liens d'intérêts et qu'ont bien été identifiées les mesures de gestion qu'appelleraient d'éventuelles situations de conflits d'intérêts.

- ♦ Le service de déontologie s'assurera quant à lui (contrôle par échantillonnage dit de 2^e niveau) de la bonne exécution par les directions des contrôles de premier niveau ainsi que du bon fonctionnement du dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts.
- ♦ Un ensemble de modes opératoires et de documents de traçabilité destinés à l'ensemble des directions a d'ores et déjà été établi par le service de déontologie de l'expertise et présenté devant le Comité de déontologie au cours de sa séance du 24 octobre 2018 afin de permettre une mise en place de ces nouvelles modalités de contrôle en avril 2019.

Fait marquant

2018

- ♦ **Renforcement des règles concernant la détention à titre personnel par des agents de l'ANSM d'actifs financiers auprès d'entreprises qu'elle contrôle.**

Afin de mettre les règles déontologiques de l'ANSM concernant son personnel en conformité avec les dispositions adoptées par l'EMA et sur la base des recommandations formulées en novembre 2017 par le Comité de déontologie, une note du Directeur général été adressée aux agents le 28 août 2018 les informant qu'ils ne peuvent désormais plus détenir personnellement ou acquérir aucun actif financier au sein des entreprises ou organismes relevant du champ de compétence de l'ANSM.

À noter que depuis 2012, pour les nouveaux arrivants, un tel dispositif était déjà mis en place. Pour le personnel en poste avant cette date, la détention d'actifs financiers était possible mais au-delà d'un montant de 5 000 euros, elle entraînait l'exclusion de participation aux travaux de l'ANSM pour tous les dossiers de l'entreprise concernée. Ces nouvelles mesures concernant la détention d'actifs financiers par le personnel ont été introduites dans la charte de déontologie 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, etc), 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 "ANSM Actu", compte Twitter... Le compte Twitter a accompagné plusieurs manifestations comme les petits-déjeuners de presse à travers des "Live Tweet" ou les Comités scientifiques spécialisés temporaires.

Faits marquants

2018

- ◆ **Production de documents d'information synthétiques** à destination des patients et des professionnels de santé sur des sujets d'actualité (nouvelles modalités de traitement des ATU, défaut de qualité de certains médicaments à base de valsartan, rupture de stock prolongée de Sinemet, arrêt des initiations de traitement de Préviscan).
- ◆ **Développement d'infographies pour offrir davantage de pédagogie sur les activités de l'Agence** (nouvelle procédure pour les essais cliniques, le système de pharmacovigilance et le circuit de signalement des erreurs médicamenteuses).
- ◆ **Réalisation de 3 vidéographies pédagogiques** sur les dispositifs médicaux et 1 vidéographie sur les erreurs médicamenteuses.

données 2018

129 points d'information et 18 communiqués de presse publiés

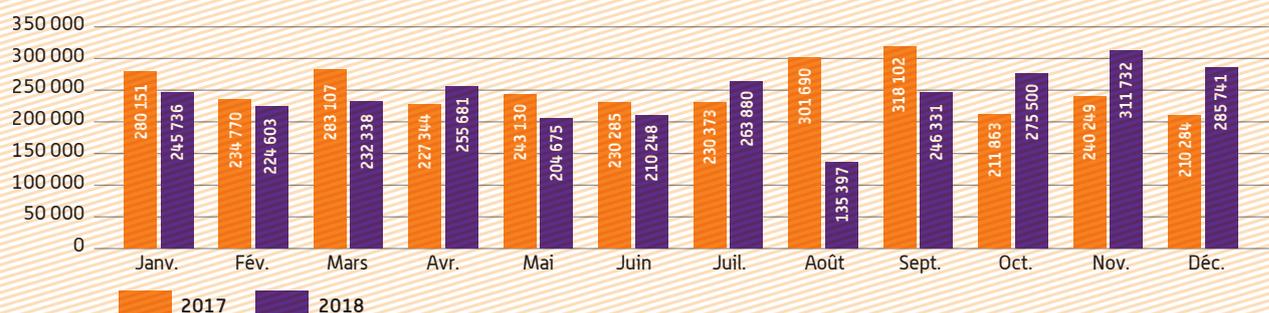
6 newsletters "ANSM actu" diffusées

16 617 abonnés Twitter fin décembre 2018, dont environ **5 000** nouveaux abonnés⁽¹⁾

2 891 862 visiteurs uniques sur ansm.sante.fr, soit près de **100 000** de plus qu'en 2017

+ de 23 M de visites enregistrées sur la Base de données publique des médicaments, avec une moyenne de **+ de 1 M** de visiteurs uniques par mois

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE VISITEURS DIFFÉRENTS⁽²⁾ SUR LE SITE INTERNET DE L'ANSM



[1] Le compte Twitter de l'ANSM a été ouvert en 2014.

[2] Un visiteur différent = une adresse IP.

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'utilisateurs 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 phar-

maciens 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.

Un partenariat existe également avec le Collège de la médecine générale (CMG), au travers d'un Comité d'interface se réunissant 3 à 4 fois par an⁽³⁾, d'une présence de l'Agence à leur congrès annuel et, depuis 2018, d'une participation de l'ANSM aux réunions du Collège en régions (Les Régionales).

(3) Lire aussi "Le Comité d'interface avec le Collège de la médecine générale", page 134.

Faits marquants

2018

Afin de renforcer ses échanges avec les médecins généralistes, l'ANSM a participé en 2018 à 3 congrès :

- ◆ **12^e Congrès médecine générale France (CMGF)** à Paris du 5 au 7 avril, avec une participation à la table-ronde sur "Même pas mal : le patient douloureux et les médicaments".
- ◆ **18^e Congrès annuel du Collège national des généralistes enseignants (CNGE)** à Tours du 21 au 23 novembre, avec une participation à la table-ronde sur "L'état des lieux de la contraception en France en 2018, quelques années après la crise de la pilule".
- ◆ **Les Régionales du Collège de la médecine générale** à Nice (30 juin), Toulouse (15 septembre) et Rennes (8 décembre) avec une co-organisation de la session "Grossesse ou médicament : faut-il choisir ?"

L'Agence a également organisé en 2018 des réunions pour des publics spécifiques :

- ◆ une réunion d'information sur le **nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux** le 13 avril,
- ◆ une réunion d'information sur le **nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*** le 19 juin,
- ◆ une réunion d'information sur la **mise en place de l'application e-Saturne** le 18 octobre.

Les relations avec la presse

L'ANSM est en contact permanent avec les médias 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 2018, l'ANSM a répondu à 860 sollicitations de média (en moyenne 71 chaque mois).

Par rapport à l'année précédente, le nombre de retombées médiatiques concernant l'ANSM a diminué de 26 % avec un total de près de 7 340 retombées (presse écrite, web, radio, télévision). La presse écrite représentait près de 40 % et le web 49 % de l'ensemble des reprises médiatiques.

En 2018, les représentants de l'ANSM ont pris plus souvent la parole : 36 % des retombées médiatiques contiennent une intervention d'un agent de l'ANSM (vs 31 % en 2017), avec notamment une augmentation notable des interventions des directeurs.

Par ailleurs, l'ANSM a organisé des événements réguliers avec la presse notamment des conférences de presse et petits déjeuners presse ainsi que des rencontres avec différentes rédactions afin de renforcer ses relations avec les journalistes.

données
2018

860 sollicitations de média

71 chaque mois en moyenne

7 340 retombées médiatiques

- ◆ **Participation à 2 conférences de presse** avec le ministère des Solidarités et de la Santé sur l'extension de l'obligation vaccinale (janvier) et sur la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière (octobre).
- ◆ **Organisation d'un point presse** lors de la venue de la ministre des Solidarités et de la Santé à l'ANSM pour rendre public le rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament (septembre).
- ◆ **Organisation de 4 petits déjeuners presse** avec un point sur les sujets d'actualité et un éclairage pédagogique sur une activité de l'ANSM :
 - en février sur le plan d'action pour assurer la continuité de traitement en prévision de l'arrêt de la commercialisation du Cytotec (misoprostol), l'instruction de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) du baclofène dans l'alcoolodépendance et les ruptures de stocks des médicaments,
 - en juin sur les nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ainsi que sur le renforcement des mesures de réduction des risques du valproate, l'évaluation de l'AMM baclofène, la surveillance renforcée du Prolia, les recommandations sur les noms et l'étiquetage des médicaments,
 - en septembre sur les médicaments à base de valsartan, sur acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) et risque de méningiome ainsi que sur la création d'un comité d'expert CSST "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France"^[1],
 - en octobre sur la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance^[2] et sur les dispositifs d'aphérèse Hæmonetics.

[1] Lire aussi le focus "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France", page 99.
[2] Lire aussi le focus "Délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance", page 102.

L'information des Parlementaires

Trois sénateurs et trois députés siègent au Conseil d'administration de l'ANSM⁽³⁾. Les échanges avec les parlementaires sont également alimentés à travers la contribution de l'Agence aux réponses apportées aux courriers et aux questions écrites adressés au ministre chargé de la Santé ou directement à l'Agence.

données
2018

En 2018, l'Agence a répondu à 67 questions écrites et 22 courriers parlementaires. Les principales questions des Parlementaires ont porté sur :

- ♦ les ruptures de stocks de certains médicaments/ vaccins et les difficultés d'approvisionnement
- ♦ les spécialités Lévothyrox et Androcur
- ♦ la sécurisation des dons de plasma (machines d'aphérèse Hæmonetics)
- ♦ les implants mammaires et risques de lymphomes anaplasiques à grandes cellules
- ♦ l'accès aux traitements de maladies rares ou traitements innovants
- ♦ les médicaments biologiques similaires
- ♦ le renouvellement de la certification de certains dispositifs médicaux

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.

Les contacts avec les associations de patients se sont multipliés en 2018, au travers de rencontres et d'échanges téléphoniques pour répondre à leurs interrogations mais aussi de plus en plus pour les alerter et les mobiliser sur des dossiers sensibles.

Une centaine d'échanges avec les représentants des patients ont été réalisés en 2018.

LE SOUTIEN AUX PROJETS ASSOCIATIFS

En 2018, l'ANSM a lancé le septième 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 15 projets éligibles, la procédure de sélection a permis d'en retenir 2 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 30 000 euros.

[3] Lire aussi "Les instances de gouvernance", page 12.

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'ANSM.

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, 7 membres titulaires pour l'Agence, ainsi que 14 suppléants. Sa composition a été renouvelée en 2016 pour 3 ans.

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.

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.

L'ordre du jour ainsi que les comptes rendus des réunions sont publiés sur le site internet de l'ANSM.

Le Comité d'interface s'est réuni 3 fois en 2018.

LE COMITÉ D'INTERFACE AVEC LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

Le Collège de la médecine générale (CMG) et l'ANSM partagent un objectif commun : assurer la sécurité des patients. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de s'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 CMG 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, etc.

Le Comité d'interface s'est réuni 3 fois en 2018. Il a notamment travaillé tout au long de l'année sur la thématique "Erreurs médicamenteuses". Cette collaboration a donné lieu à l'organisation d'une journée d'échanges commune ANSM et CMG.

Fait marquant

2018

- ♦ Organisation d'une journée ANSM et CMG sur "Les erreurs médicamenteuses en ville" (novembre)⁽¹⁾.

(1) Lire aussi le focus "Une journée d'échange ANSM et CMG sur les erreurs médicamenteuses en ville", page 136.

LES COMITÉS D'INTERFACE AVEC LES REPRÉSENTANTS DES INDUSTRIELS

Ces Comités permettent d'assurer l'interface entre l'ANSM et les industriels 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.

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 en 2018	Liste des Groupes de travail	Nombre total de réunions des Groupes de travail en 2018
Comité d'interface avec les représentants des industries des médicaments	4	<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 	16
Comité d'interface avec les représentants des industries des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	1	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Pratiques industrielles ◆ Vigilance ◆ Accès à l'innovation ◆ Règlements européens relatifs aux DM et DMDIV ◆ Relations contrôle national qualité 	5

FOCUS

Une journée d'échange ANSM et CMG sur les erreurs médicamenteuses en ville

Dans le cadre de la semaine de la Sécurité des patients "Les médicaments ? À bon escient !", le CMG et l'ANSM ont organisé le 28 novembre 2018 une journée consacrée aux erreurs médicamenteuses en ville.

L'objectif de cette journée était de sensibiliser les professionnels de santé libéraux à la problématique des erreurs médicamenteuses et d'encourager le partage d'expériences en donnant la parole aux médecins généralistes et à l'ensemble des acteurs de ville (pharmaciens, infirmiers et patients).

La journée, ponctuée d'interventions et de débats avec la salle, était articulée autour de trois axes de travail :

- ♦ un état des lieux des erreurs médicamenteuses et la cartographie des situations à risque,
- ♦ une présentation des expériences régionales et nationales,
- ♦ une table ronde avec les acteurs de la chaîne de soins pour un retour d'expériences et des propositions de solutions de prévention.

Cette journée a mis en évidence la nécessité d'un partage d'information et d'une démarche concertée, globale, avec une sensibilisation de chacun des acteurs de la chaîne. L'accompagnement du patient, facilitant son adhésion au traitement, est en effet essentiel pour une meilleure observance de sa prescription et ainsi prévenir les erreurs médicamenteuses.

À l'issue des échanges, le CMG et l'ANSM ont établi un plan d'actions commun, avec notamment :

- ♦ la volonté d'intégrer la thématique "gestion des erreurs médicamenteuses" dans la formation initiale et dans la formation continue pluri-professionnelle (pharmacien, médecin, infirmier...),
- ♦ la mise en œuvre d'une aide méthodologique aux équipes de terrain souhaitant s'engager dans une démarche d'identification des erreurs médicamenteuses,

- ♦ l'organisation d'un concours, au cours du second semestre 2019, qui pourrait prendre la forme d'un hackathon, afin d'aider au développement d'outils numériques permettant de faciliter la déclaration, l'analyse et le retour d'information sur les erreurs médicamenteuses. Pour ce faire, l'ANSM propose de partager ses données sur les déclarations d'erreurs médicamenteuses,
- ♦ le développement de documents d'information ou d'actions de communication pour une meilleure sensibilisation de tous les acteurs (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers et grand public) : la généralisation de fiches patient pour accompagner le changement dans l'utilisation d'une spécialité ou encore la création de guides pour chacun des acteurs, etc,
- ♦ le renforcement de l'accompagnement du patient à sa sortie de l'hôpital via notamment l'utilisation systématique d'une fiche de conciliation permettant d'apporter des informations nécessaires pour le suivi du traitement (dé-prescription, changement de dosage au cours de l'hospitalisation...),
- ♦ la valorisation de l'usage du dossier pharmaceutique permettant le partage de l'historique des prescriptions et de délivrance nécessaire à un bon suivi du patient,
- ♦ l'organisation d'une session plénière sur les erreurs médicamenteuses lors du congrès du CMG en avril 2019.

Pour en savoir plus, vous pouvez consulter la vidéo de la journée sur la chaîne YouTube de l'ANSM :





FOCUS

L'ANSM poursuit sa stratégie d'ouverture avec un projet de publication de ses données

En 2018, l'ANSM a ouvert un chantier prioritaire pour définir une stratégie et préparer les conditions de la publication de ses données.

Cette mise à disposition est une nouvelle étape clé de la politique d'ouverture de l'ANSM, dans la continuité des actions engagées depuis 2017 avec le lancement des auditions publiques et en 2018 avec le développement de la stratégie digitale. Elle répond pleinement aux objectifs du 2^e Contrat d'objectifs et de performance 2019-2023, dont le premier axe est consacré à l'ouverture aux parties prenantes et au renforcement de la transparence sur ses travaux. La publication des données est aussi inscrite dans le Schéma directeur des systèmes d'informations et de la donnée de l'ANSM. Enfin, elle s'inscrit plus largement dans la politique gouvernementale de valorisation des données avec, en matière de données de santé, la création du Health Data hub.

La stratégie d'ouverture des données, qui sera déployée à partir de 2019, poursuit les objectifs suivants :

- ♦ publier les documents prévus par la réglementation, en commençant par les documents administratifs transmis aux demandes effectuées au titre de l'accès aux documents administratifs (demandes CADA),
- ♦ publier progressivement les bases de données de l'Agence sur data.gouv.fr,
- ♦ communiquer sur le contenu des dossiers gérés par l'Agence, en publiant des documents d'instruction.

Cette mise à disposition s'exercera dans le respect des secrets et des droits légalement protégés, qu'ils soient personnels ou collectifs.

L'ANSM est accompagnée dans cette démarche par des experts externes, notamment Etalab (des services du Premier Ministre) pour la méthode, et la CADA pour les questions juridiques.

FOCUS

L'ANSM poursuit sa stratégie d'ouverture

2012 ▶ 2017

En interne, lancement des **conférences et ateliers philosophiques**

Renforcement des liens avec les **médecins généralistes, le CNOP et le CNOM**

Réalisation d'études épidémiologiques fondées sur **l'identification d'un risque prioritaire en santé publique**

En interne, affirmation de la nouvelle posture de communication et d'ouverture à la société. Lettre du Directeur général au personnel (janvier)

CSST Essure : **Première audition publique** ouverte aux professionnels de santé, aux associations de patients et à la presse

2015
2016

1^{er} semestre
2017

2^e semestre
2017

2014

En interne, lancement des **conférences Décryptage**
Renforcement de la **Stratégie digitale et de l'information**

Pilotage et financement de **deux plateformes externes d'épidémiologie**

Ouverture du **compte Twitter de l'ANSM**

2013

2012

Création des **Comités d'interface** avec les professionnels de santé et les associations de patients

Nouvelle gouvernance : le **Conseil d'administration** se compose de représentants des associations de patients et d'usagers, et de 3 députés et 3 sénateurs

2018 ▶ 2019

Stratégie digitale :
renforcement de la veille
sociétale et d'opinion

**Lancement d'une
étude sociologique**
sur la surveillance
des produits de santé.
Convention ANSM,
Centre de Sociologie
des Organisations,
CNRS - Sciences Po

**Création de
EPI-PHARE, GIS**
(Groupement
d'intérêt
scientifique)
ANSM/CNAM

**Certification de l'ANSM sur le périmètre
de la gestion du risque (ISO 9001)**



Déploiement de la stratégie digitale :

- ◆ refonte du site internet
- ◆ montée en puissance sur les réseaux sociaux
- ◆ acculturation en interne

Groupe de réflexion sur la publication des données

Juillet-octobre
2018

Décembre
2018

Janvier-mars
2019

Avril-septembre
2019

Février
2018

Mars
2018

**Renforcement de l'implication
des associations de patients
et des usagers** dans les processus
de décision

Multiplication des **auditions
publiques** dans le cadre
de CSST ou de Commissions
pluridisciplinaires thématiques
(baclofène, vaccins, étiquetage...)
avec retransmission en direct

Adoption de la
Politique Qualité

**Inscription de la démarche
d'ouverture :**

- ◆ concilier Santé publique
et Service public
- ◆ conjuguer performance
et qualité de vie au travail
- ◆ affirmer une volonté de
partage des informations
- ◆ faire de la gestion du
risque le principe d'action
commun à toutes les
décisions de l'Agence

**Contrat d'objectifs
et de performance**
2019-2023

Ouverture de l'ensemble des
instances consultatives aux
représentants de la société

**Renforcement des relations
avec les parties prenantes**
à tous les niveaux de
l'instruction des dossiers

Création du **Comité
d'information sur les
produits de santé**

L'ancrage national auprès des acteurs de la santé et de la recherche

données
2018

La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'ANSM

En 2018, l'ANSM a ouvert son septième 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.

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.

En 2018, l'ANSM a souhaité recentrer son appel à projets sur 3 enjeux majeurs auxquels l'établissement est confronté. L'ANSM a donc proposé de **financer un réseau structurant au niveau national** sur chacune des thématiques suivantes :

- ◆ "Produits de santé et grossesse"
- ◆ "Nouvelles approches translationnelles en toxicologie clinique"
- ◆ "Société et produits de santé"

Pour cette 7^e édition, deux dossiers de candidature portant sur la création d'un réseau national "Produits de santé et grossesse" et deux dossiers de candidature portant sur la création d'un réseau national "Nouvelles approches translationnelles en toxicologie clinique" ont été déposés à l'ANSM. Aucun dossier de candidature n'a été déposé dans l'axe "Société et produits de santé".

Pour chaque thématique, un jury composé de personnalités scientifiques indépendantes a été constitué, a évalué les dossiers de candidature et auditionné les porteurs de projets. À l'issue de cette sélection, l'ANSM a financé le réseau "Produits de santé et grossesse" piloté par Isabelle Lacroix (CHU de Toulouse) et le réseau "Nouvelles approches translationnelles en toxicologie clinique" piloté par Bruno Clément (Inserm).

Parallèlement, l'Agence a réalisé un suivi des projets sélectionnés sur la période 2012-2017. 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 intermédiaires à mi-parcours. Une cinquantaine de projets sont ainsi régulièrement suivis.

Faits marquants

2018

- ◆ **Publication du deuxième rapport de synthèse** sur les projets de recherche financés par l'ANSM depuis 2012 sur la sécurité des produits de santé (décembre).
- ◆ **Financement de 2 réseaux académiques nationaux** : "Produits de santé et grossesse" et "Nouvelles approches translationnelles en toxicologie clinique".

**FOCUS****Les publications de l'ANSM dans des revues scientifiques internationales en 2018****Publications scientifiques du pôle épidémiologie des produits de santé**

- ♦ BOUILLON K., BERTRAND M., BADER G., LUCOT J.P., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M.
Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA*, 2018, vol. 319(4), p. 375-387. doi:10.1001/jama.2017.21269.
- ♦ KIRCHGESNER J., LEMAITRE M., CARRAT F., ZUREIK M., CARBONNEL F., DRAY-SPIRA R.
Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 2018, vol. 155(2), p. 337-346.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.012.
- ♦ LASSALLE M., COLAS S., RUDNICH A., ZUREIK M., DRAY-SPIRA R.
Is There a Cardiotoxicity Associated With Metallic Head Hip Prostheses? A Cohort Study in the French National Health Insurance Databases. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, vol. 476(7), p. 1441-1451. doi: 10.1097/01.blo.0000533617.64678.69.
- ♦ BLOTIÈRE P.O., WEILL A., DALICHAMPT M., BILLIONNET C., MEZZAROBBA M., RAGUIDEAU F., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M., COSTE J., ALLA F.
Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, vol. 27(7), p. 763-770. doi: 10.1002/pds.4556. [Epub 2018 May 15].
- ♦ COSTE J., BILLIONNET C., RUDNICH A., POUCHOT J., DRAY-SPIRA R., GIRAL P., ZUREIK M.
Statins for primary prevention and rhabdomyolysis: A nationwide cohort study in France. *Eur J Prev Cardiol.*, 2018, vol. 26(5), p. 512-521. doi: 10.1177/2047487318776831. [Epub 2018 May 15].
- ♦ BOUYER B., RUDNICH A., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M., COSTE J.
Thromboembolic risk after lumbar spine surgery: a cohort study of 325,000 French patients. *J Thromb Haemost*, 2018, vol. 16(8), p. 1537-1545. doi: 10.1111/jth.14205.
- ♦ BILLIOTI DE GAGE S., COLLIN C., LE-TRI T., PARIENTE A., BÉGAUD B., VERDOUX H., DRAY-SPIRA R., ZUREIK M.
Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs*, 2018, vol. 32(7), p. 673-684. doi: 10.1007/s40263-018-0537-1.
- ♦ CHAIGNOT C., ZUREIK M., REY G., DRAY-SPIRA R., COSTE J., WEILL A.
Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165,334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, vol. 27(11), p. 1239-1248. doi: 10.1002/pds.4635. [Epub 2018 Sep 25].
- ♦ LASSALLE M., COLAS S., ZUREIK M., DRAY-SPIRA R.
Reply to the Letter to the Editor: Is There a Cardiotoxicity Associated With Metallic Head Hip Prostheses? A Cohort Study in the French National Health Insurance Databases. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, vol. 476(12), p. 2462-2463. doi: 10.1097/CORR.0000000000000525.

Publications scientifiques de la direction des contrôles

- ♦ MORGEAUX S., KOY A., MANNIAM I., REGOURD E., VARIOT P., COSTANZO A.
Establishment of detection antibodies BRRs batch 4 for in vitro potency assay of hepatitis A vaccines by ELISA. *Pharmeur Bio Sci Notes*, 2018, 1-11.
- ♦ GIMENO P., AUGUSTE M.L., HANDLOS V., NIELSEN A.M., SCHMIDT S., LASSU N., VOGEL M., FISCHER A., BRENIER C., DUPERRAY F.
Identification and quantification of ethylene oxide in sterilized medical devices using multiple headspace GC/MS measurement. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, vol. 158, p. 119-127. doi: 10.1016/j.jpba.2018.05.035. [Epub 2018 May 22].

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 (DGS) a mis en place depuis plusieurs années différents plans de santé publique afin d'améliorer la prévention et la sécurité sanitaire.

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'ANSM est impliquée dans les volets Biotox (risque biologique), Piratox (risque chimique) et Piratom (risque radiologique).

Dans ce contexte, l'ANSM est membre du Conseil scientifique du réseau national des laboratoires Biotox-Piratox, qui regroupe les laboratoires en charge d'analyser les prélèvements humains, animaux ou provenant de l'environnement, en cas d'acte malveillant. L'ANSM a participé à l'organisation du réseau ainsi qu'à l'exercice qui a eu lieu en novembre 2018 et qui portait sur la recherche et l'identification de différents micro-organismes hautement pathogènes.

L'ANSM accompagne la politique de santé publique en participant à différents plans ou programmes nationaux

Fait marquant

2018

- ◆ Dans le cadre de la préparation à la gestion de situations sanitaires exceptionnelles, l'ANSM est membre de la Commission "Moyens sanitaires territoriaux en situation sanitaire exceptionnelle" mise en place par Santé publique France.

Cette commission émet des avis, formule des recommandations techniques et opérationnelles, définit les moyens nécessaires et établit des référentiels. Elle pilote des groupes de travail comme celui sur "L'évolution des postes sanitaires mobiles" qui a vocation à renforcer le potentiel d'intervention de l'aide médicale urgente, pour la prise en charge des victimes lors d'attentats ou de catastrophes d'origines naturelles ou accidentelles.



En outre, l'ANSM a apporté son expertise dans le suivi de la qualité de certains médicaments entrant dans les stocks stratégiques de l'État, dans le cadre d'une convention tripartite avec la DGS et Santé publique France. L'ANSM met en œuvre un programme de contrôle sur la qualité, la stabilité et la sécurité des produits de santé des stocks stratégiques. L'objectif est de vérifier le maintien de la conformité des médicaments contenus dans ces stocks. L'ANSM définit la stratégie de contrôles qui doit être appliquée et elle l'adapte à la périodicité des contrôles. Cette stratégie s'inscrit dans les recommandations du guideline européen sur le suivi des stocks stratégiques de médicament.

FOCUS

L'ANSM dans son environnement : une étude sociologique cofinancée par le CNRS et l'ANSM

L'ANSM et le laboratoire du Centre de sociologie des organisations du CNRS ont souhaité conduire un projet de recherche sur les pratiques de surveillance des produits de santé en dehors des situations de crise (dispositifs de vigilance, média, réseaux sociaux) dans un contexte de transformation du système de santé, d'évolution de la société et d'adaptation de l'ANSM face aux nouveaux enjeux sociétaux.

Cette étude a débuté en septembre 2018 pour une durée de 30 mois. Elle est pilotée par 4 chercheurs sociologues spécialistes des organisations et des questions de santé. Ils sont appuyés dans leurs travaux par un groupe de 7 étudiants en master de sociologie à Sciences Po.

Cette étude se déroule en trois temps :

- ♦ *une recherche exploratoire par les chercheurs de septembre à décembre 2018,*
- ♦ *une recherche collective par les étudiants en master de janvier à juin 2019,*
- ♦ *un élargissement et une analyse approfondie par les chercheurs de juin 2019 à février 2020.*

À l'issue de cette étude, un rapport, qui prendra la forme d'un diagnostic organisationnel, sera produit et rendu public.



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 aux niveaux national et européen^[1].

En 2018, l'Agence a contribué à l'élaboration de plusieurs textes européens (par exemple les textes relatifs aux médicaments biosimilaires, aux médicaments à base de plantes, aux dispositifs médicaux, aux substances utilisées dans les produits cosmétiques).

Au niveau national, l'Agence a participé à l'élaboration et à la publication de plus d'une trentaine de textes, portant notamment sur les médicaments (dont les bonnes pratiques de pharmacovigilance, les pictogrammes sur les conditionnements de médicaments), les produits biologiques, les dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro*, les cosmétiques.

LES CONTENTIEUX JUGÉS ET LES DÉCISIONS RENDUES

En 2018, l'ANSM a reçu 101 nouvelles requêtes liées aux décisions qu'elle prend.

55 décisions ont été rendues par le juge administratif. Ce chiffre était de 127 pour l'année 2017. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet (52 rejets, désistements ou non-lieux).

LES SANCTIONS FINANCIÈRES

Depuis sa mise en œuvre fin 2015, 46 procédures de sanction financière ont été initiées par l'ANSM dont 21 ont abouti au prononcé de sanctions à l'encontre d'opérateurs du dispositif médical et du médicament.

[1] Voir aussi le "Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2018" en annexe 5, page 187.

données
2018

9 décisions de police sanitaire prononcées, visant principalement des dispositifs médicaux

16 procédures de sanctions financières initiées

10 sanctions financières prononcées

Fait marquant

2018

- ◆ Première sanction financière prise dans le cadre du non-respect des dispositions réglementaires en matière de rupture de stock de médicaments (348 623 euros).

HISTORIQUE TOUS CONTENTIEUX CONFONDUS

Tous contentieux confondus	2015	2016	2017	2018
Rejet / désistement / non-lieu à statuer	46	37	122	52
Annulation / Condamnation	2	3	5	3

BILAN DES SANCTIONS PRISES DEPUIS LA MISE EN ŒUVRE DU PROCESSUS

Secteur	Domaine d'activité	2016	2017	2018
Dispositif médical	Publicité	2	0	3
	Mise sur le marché	0	4	0
	Matéiovigilance	0	0	0
Établissement pharmaceutique	Bonnes pratiques de distribution	1	0	0
	Obligations de service public	0	0	5
Médicament	Publicité	0	4	1
	Rupture de stock	0	0	1
Total		3	8	10
Montant total (euros)		58 102	526 983	989 123

Les travaux européens

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).

En 2018, l'EMA a dû s'adapter à l'hypothèse selon laquelle le Royaume-Uni non seulement quitterait l'Union européenne en 2019 mais cesserait également de participer aux travaux de l'EMA. En matière de procédures centralisées, le Royaume-Uni est rapporteur ou co-rapporteur au CHMP dans environ 20 % des dossiers attribués jusqu'en 2018.

Comme toutes les autres agences nationales, l'ANSM a été sollicitée pour prendre sa part de l'activité britannique et s'est portée volontaire pour devenir rapporteur ou co-rapporteur de 21 dossiers, ce qui représente 95 % des dossiers qui lui ont été proposés.

Pour maintenir son activité de fond et rester active dans les nouvelles procédures, l'ANSM a obtenu l'octroi de 10 emplois hors-plafond destinés à non seulement maintenir mais aussi renforcer sa présence dans la procédure centralisée.

Ces 10 emplois, recrutés entre septembre 2018 et janvier 2019, ont permis à l'ANSM de remplir et même de dépasser les objectifs qui lui avaient été assignés pour assurer la soutenabilité de cet effort de recrutement : 16 nouveaux dossiers centralisés CHMP ont été attribués à la France en 2018 (pour un objectif de 14, contre 12 en 2017). De même, le nombre d'avis scientifiques européens traités en France est passé de 57 en 2017 à 79 en 2018⁽¹⁾.

L'ANSM a décidé de regrouper le pilotage de l'activité et de la stratégie européenne dans une nouvelle structure rattachée à la Direction générale, le Centre de pilotage de la stratégie européenne (CPSE).

Ce centre coordonne l'activité des 10 nouvelles recrues, de trois emplois attribués en 2017, des délégués au CHMP et au PRAC et est placé sous la direction d'un Chef de Centre avec l'aide d'un coordonnateur et de gestionnaires.

[1] Lire aussi "Les avis scientifiques" page 90.

Fait marquant

2018

- ◆ Création du Centre de pilotage de la stratégie européenne (CPSE) [préparation en décembre 2018 pour installation en janvier 2019].



La préparation du Brexit

Dans le cadre de la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne, un travail d'anticipation a été réalisé dès octobre 2018 par l'ANSM et le ministère chargé de la Santé pour évaluer l'impact d'un "hard brexit" sur les médicaments et prévoir les mesures nécessaires entrant dans son champ de compétence pour éviter les ruptures d'approvisionnement en médicaments sur le territoire français, en particulier la mise en conformité réglementaire des autorisations de mise sur le marché des médicaments.

Plusieurs actions ont été menées :

- ♦ création d'une page internet dédiée au Brexit sur le site internet de l'ANSM,
- ♦ identification des médicaments potentiellement impactés (à savoir les médicaments dont l'AMM ne sera plus conforme à la réglementation européenne),
- ♦ envoi d'un courrier en décembre 2017 aux titulaires d'AMM pour leur rappeler leur obligation de disposer d'une AMM valide dans l'UE-27 à la date du Brexit prévue initialement le 30/03/2019,
- ♦ envoi d'un courrier en janvier 2019 à l'ensemble des titulaires et exploitants de médicaments commercialisés en France leur rappelant leur responsabilité d'assurer un approvisionnement approprié et continu du marché national et de les sensibiliser aux difficultés d'acheminement des marchandises transitant par le Royaume-Uni, du fait du potentiel rétablissement des contrôles aux frontières. Il a été demandé de signaler toutes difficultés d'approvisionnement du marché français et d'envisager si besoin, dans les meilleurs délais, la mise en place transitoire de flux alternatifs ou de stocks supplémentaires, hors Royaume-Uni par exemple,
- ♦ envoi d'un courrier en février 2019 à l'ensemble des promoteurs d'essais cliniques en France,
- ♦ organisation de points réguliers avec les représentants syndicaux des laboratoires pharmaceutiques sur les actions engagées et à mettre en œuvre ainsi que sur les difficultés éventuellement identifiées,
- ♦ échange avec les douanes et relais sur le site internet de l'ANSM d'informations sur les procédures douanières à anticiper.

Pour les médicaments identifiés comme à risque de rupture d'approvisionnement, l'ANSM s'est rapprochée de chaque laboratoire concerné pour confirmer ou infirmer ce risque et identifier au cas par cas les solutions à mettre en œuvre pour une remise en conformité de l'AMM et éviter ainsi toute rupture d'approvisionnement pour des raisons réglementaires.

Un travail similaire a été effectué pour les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, la problématique reposant sur la validité post-Brexit des certificats CE de conformité octroyés par un organisme notifié situé au Royaume-Uni. Cependant, au regard des données disponibles et de la spécificité du secteur, qu'il s'agisse de l'extrême variété des dispositifs médicaux ou de la diversité potentielle des étapes et modalités de fabrication, il est difficile d'établir une liste exhaustive des produits concernés.

À noter que les aspects réglementaires pour les médicaments enregistrés en procédure centralisée sont pris en charge par l'EMA.

Néanmoins, malgré ce travail d'anticipation, il est apparu difficile d'envisager l'ensemble des risques en matière de sécurité des produits de santé. À cet égard, notamment en matière de médicament, l'ANSM ne dispose pas d'un pouvoir permettant d'obliger les industriels pharmaceutiques à effectuer les démarches réglementaires nécessaires pour assurer la conformité de leur AMM et à se maintenir sur le marché français.

Par ailleurs, dans cet exercice de préparation, des priorités ont été établies au regard du risque pour la santé des patients. La priorité a été donnée au respect du principe de la perte de chance pour le patient.

En cas d'identification d'une difficulté d'approvisionnement d'un médicament, l'ANSM envisage de délivrer des autorisations d'importation (AI) qui se substitueront aux AMM devenues non conformes et qui trouvent leur base légale dans les textes européens et nationaux. Cette procédure est habituelle dans le cadre de rupture de stock. Il n'est donc pas nécessaire de prendre des mesures nationales complémentaires. En outre, comme indiqué par la Commission européenne dans sa communication du 21 février 2019, les autorités compétentes nationales peuvent autoriser, sous certaines conditions et dans des cas justifiés, un titulaire d'AMM à conserver un site de contrôle qualité au Royaume-Uni et ce, pour une durée limitée n'excédant pas le 31 décembre 2019. Dans ce contexte, l'ANSM, en accord avec l'autorité européenne, a organisé la mise en place de ces dérogations à l'attention des laboratoires pharmaceutiques.

Concernant les dispositifs médicaux, le Directeur général de l'ANSM pourra prendre une décision, au cas par cas, afin de garantir la continuité de disponibilité de certains dispositifs, essentiels pour la santé des patients ou pour la santé publique.

Par ailleurs, une attention particulière doit être portée sur les flux physiques des produits et les formalités douanières lors du passage de la frontière des produits (encombrement prévisible et potentiellement retardant la mise à disposition des produits).

La représentation de l'ANSM dans les instances européennes

L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS (EMA)

L'ANSM assure 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'EMA.

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'EMA.

L'ANSM est également partie prenante des différents comités européens de l'EMA 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 de l'ensemble des États membres, se réunit tous les mois pendant 4 jours et émet des avis sur la base desquels la Commission européenne prend les décisions (octroi d'AMM, etc). Les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales^[1],
- ♦ le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), mis en place dans le cadre de la législation européenne en matière de pharmacovigilance en juillet 2012, renforce le système de pharmacovigilance au niveau de l'Union européenne permettant de prendre des mesures efficaces et rapides face aux risques de sécurité sanitaire^[2].

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 en Bulgarie et en Autriche et a poursuivi divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de sa stratégie.

L'ANSM a participé avec l'EMA et la Commission européenne au suivi des activités de mise en conformité réglementaire d'autorisation de mise sur le marché des médicaments par les firmes titulaires dans le cadre du Brexit^[3].

L'ANSM assure 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 de la Coalition internationale d'agences réglementaires du médicament (ICMRA) et du Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S).

LE RÉSEAU EUROPÉEN DES AUTORITÉS COMPÉTENTES EN CHARGE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX (CAMD)

Le réseau s'est réuni à 2 reprises en 2018. Des discussions sur ses attributions, dont certaines sont encadrées à présent par les nouveaux règlements (surveillance post marché ou supervision des organismes notifiés), sont en cours.

Plusieurs Task Forces ont été mises en place pour aider les États membres à la mise en œuvre des nouveaux règlements.

[1] Lire aussi le chapitre "L'Autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)", page 100.

[2] Lire aussi "La contribution de la France à la pharmacovigilance européenne" page 26.

[3] Lire aussi le focus "La préparation du Brexit", page 147.

Comme prévu par les nouveaux règlements européens, le GCCDM (Groupe de coordination des dispositifs médicaux) a été installé en novembre 2017. 2 représentants de l'ANSM et 2 représentants de la DGS représentent la France. Le groupe s'est réuni 6 fois en 2018. Ses missions sont définies à l'art. 105 du règlement UE 2017/745. Dans ce cadre, il a contribué à l'évaluation du premier organisme notifié (ON) dans le cadre des règlements.

11 sous-groupes de travail sont rattachés au GCCDM : NBO (supervision des ON), Standards, CIE (WG on Clinical Investigation and Evaluation), PMSV (WG on Post Market Surveillance and vigilance), MS (Market Surveillance), B and C (classification / qualification), NET (New technologies), Eudamed, UDI (Identifiant unique du dispositif), International Matters (en lien avec IMDRF), IVD (*in vitro* diagnostic MD).

L'ANSM est représentée dans chacun des groupes qui seront présidés par la Commission et seront coprésidés par un État membre pour certains d'entre eux.

LA 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 de l'Union.

L'ANSM intervient, 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.

Pour le cas particulier des matières premières à usage pharmaceutique, un effort important de coordination est porté par le Conseil de l'Europe, et plus particulièrement la Direction européenne de la qualité des médicaments (DEQM).

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.

Fait marquant

2018

Les présidences bulgare et autrichienne ont poursuivi les travaux des présidences précédentes en se focalisant 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.

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 en 2018 lors de deux rencontres à Bâle et à Washington.

Plusieurs axes de travail ont été poursuivis notamment dans les domaines de l'innovation pharmaceutique et de la pharmacovigilance. Le projet ICMRA Innovation a examiné les méthodologies d'analyse prospective utilisées pour identifier les produits innovants et les tendances en matière de réglementation, et a évalué la manière dont les régulateurs peuvent bénéficier efficacement des résultats de l'analyse prospective.

Un Groupe de travail a été créé pour examiner les lacunes dans les pratiques de pharmacovigilance actuelles. Il a été chargé d'examiner les opportunités et les défis des initiatives d'utilisation des Données de vie réelle (Real World Data : RWD) en santé et de faciliter la collaboration internationale dans ce domaine. Un document d'orientation et un inventaire des initiatives en la matière ont été élaborés.

L'ANSM, en tant qu'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits à caractère stupéfiant et psychotrope, a participé en mars 2018, 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, du 4 au 7 juin 2018, l'OICS a effectué une mission en France ayant pour objectif d'approfondir le dialogue entre l'Organe et les autorités compétentes françaises et d'échanger avec les principales instances responsables de la mise en œuvre des traités internationaux applicables en matière contrôle de drogues et les représentants de la société civile. Dans ce cadre, l'Agence a reçu le 6 juin 2018 les membres de cette délégation.

ACTIVITÉS DE COOPÉRATION INTERNATIONALE

Plusieurs stagiaires provenant de laboratoires de contrôle des médicaments africains (Côte d'Ivoire, Burkina Faso et Afrique du Sud) ont été formés. La montée en compétences des stagiaires permet le développement et la mise en œuvre des nouvelles techniques de laboratoire afin de renforcer la surveillance de marché dans leur territoire national.

Une délégation des nouvelles autorités de l'agence du médicament chinoise (la NMPA) a été reçue par la Direction générale de l'ANSM afin d'explorer les opportunités d'échange sur des thématiques d'intérêt commun.

Dans le cadre de la convention de coopération avec le Liban, le programme de travail s'est poursuivi concernant une assistance technique en appui des développements réalisés dans le domaine des médicaments génériques et des dispositifs médicaux.

Le Directeur général de l'ANSM a participé à une manifestation pour célébrer les 10 ans de la coopération avec le Liban dans le domaine de la qualité des médicaments et la traçabilité des dispositifs médicaux.

L'ANSM a participé en mars 2018, comme chaque année, à la Commission des stupéfiants de l'ONU

COOPÉRATIONS MULTILATÉRALES TECHNIQUES ET SCIENTIFIQUES

L'implication de l'ANSM dans les travaux Pharmaceutical inspection cooperation scheme (PIC/S) s'est poursuivie à un niveau soutenu, tant dans le domaine technique lié aux bonnes pratiques de fabrication (notamment des médicaments de thérapie innovante) que de la formation des inspecteurs (présidence du sous-comité formation et développement de la PIC/S Inspection Academy) et de l'évaluation des demandes d'adhésion/ réévaluation des autorités participantes (Arabie Saoudite, Argentine, Fédération de Russie). Fin 2018, PIC/S comprenait 52 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 2018, les laboratoires de l'ANSM ont participé à 22 études collaboratives dont 10 études de performance. L'ANSM a également participé à 4 audits qualité conjoints avec d'autres OMCLs respectivement en Belgique, Bulgarie, Serbie et au Maroc.

Les activités de coopération avec les agences du réseau européen

Plusieurs visites de "Benchmarking" ont été menées en Suède, Espagne, Allemagne et Belgique afin d'échanger sur les bonnes pratiques d'évaluation d'essais cliniques et des

dossiers d'enregistrement de médicaments et leurs structures organisationnelles avec pour but d'identifier des gains d'efficacité possibles.

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.).



4

Renforcer l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation





Optimisation des processus internes et système de management intégré **p 154**

- ◆ L'adoption d'une politique qualité..... p 154
- ◆ La cartographie des processus p 156
- ◆ La politique de modernisation de l'Agence..... p 158
- ◆ L'activité d'audit interne..... p 158

La mise en œuvre du Schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) **p 160**

Les ressources humaines **p 162**

- ◆ Le schéma directeur des emplois et compétences
structure la politique RH..... p 162
- ◆ L'évolution des emplois..... p 163
- ◆ La formation et la conception
de parcours professionnels par métier..... p 165
- ◆ L'amélioration de la qualité de vie au travail..... p 166
- ◆ Le dialogue social..... p 168
- ◆ La communication interne : donner du sens et accompagner..... p 169

Le budget de l'Agence **p 170**

- ◆ Les recettes..... p 170
- ◆ Les dépenses..... p 172
- ◆ Les marchés..... p 174
- ◆ Le renforcement des démarches achats..... p 175
- ◆ Le déploiement du contrôle interne comptable et budgétaire..... p 175

Optimisation des processus internes et système de management intégré

L'adoption d'une politique qualité

Les actions menées en 2018 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" soit 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 au cours de l'année 2018.

Le déploiement et l'animation du système de management de la qualité de l'Agence se sont appuyés sur la norme ISO 9001. Ce système est basé sur l'identification des risques et des opportunités, à tous les niveaux de l'organisation.

Avec la mise en place de sa politique qualité, l'Agence s'est engagée à mieux maîtriser les risques, à promouvoir et à développer une dynamique d'amélioration continue de ses pratiques, de son organisation et de ses résultats.

Afin d'aider les managers et les agents à bien appréhender les enjeux de cette politique qualité et à la décliner en objectifs opérationnels, un plan d'accompagnement a été mis en place dès le mois de mars. Des réunions, ateliers et conférences ont été organisés au cours de l'année afin d'accompagner en interne le déploiement de ce système de management de la qualité.

GESTION DU RISQUE

La gestion du risque est au cœur de la politique qualité de l'ANSM. En l'intégrant comme principe d'action commun à toutes ses décisions, l'Agence cherche ainsi à réduire les risques pour tout patient exposé aux produits de santé.

Pour répondre à cette nouvelle dimension, l'ANSM a créé fin 2017 son Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques [CASAR] pour faciliter la gestion des alertes les plus sensibles, et ainsi favoriser la capacité de réponse de l'Agence tant en interne qu'en externe, notamment au vu de son exposition grandissante dans un environnement en santé national et européen en profonde mutation^[1].

Fin 2017, l'ANSM a créé le CASAR, pour faciliter la gestion des alertes les plus sensibles

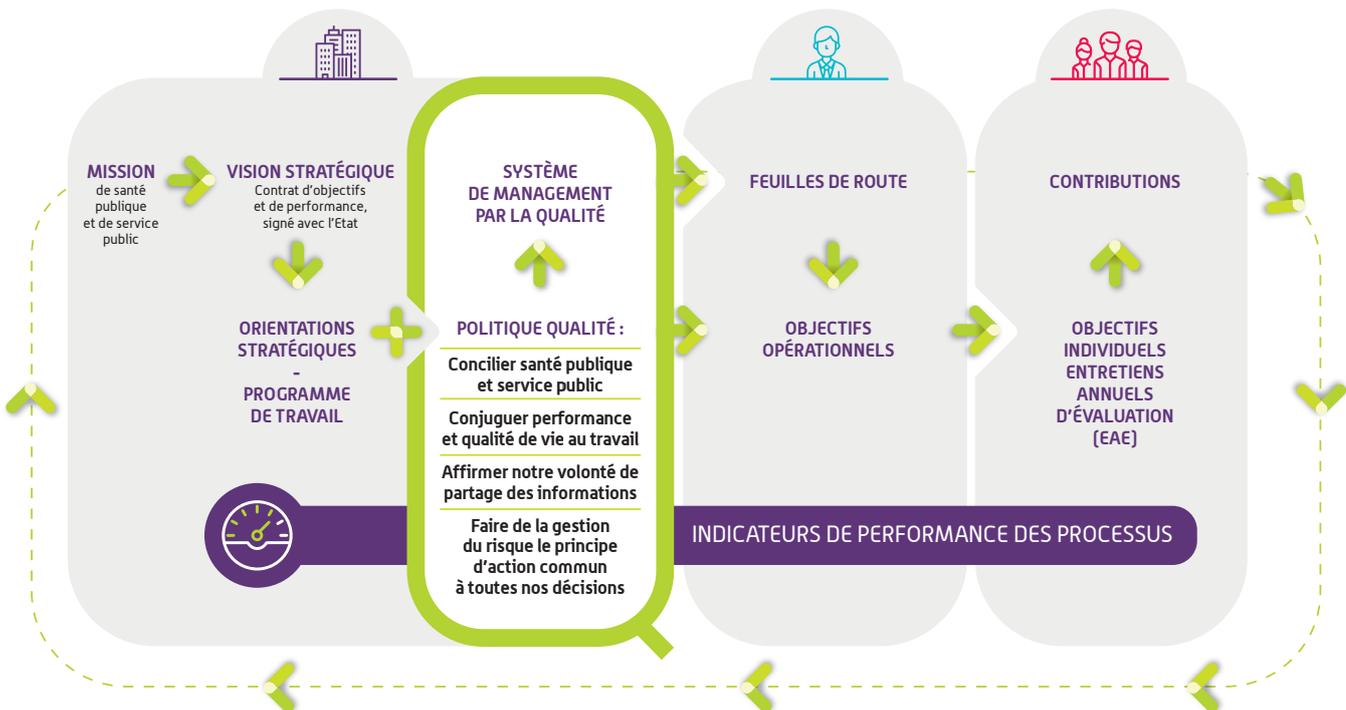
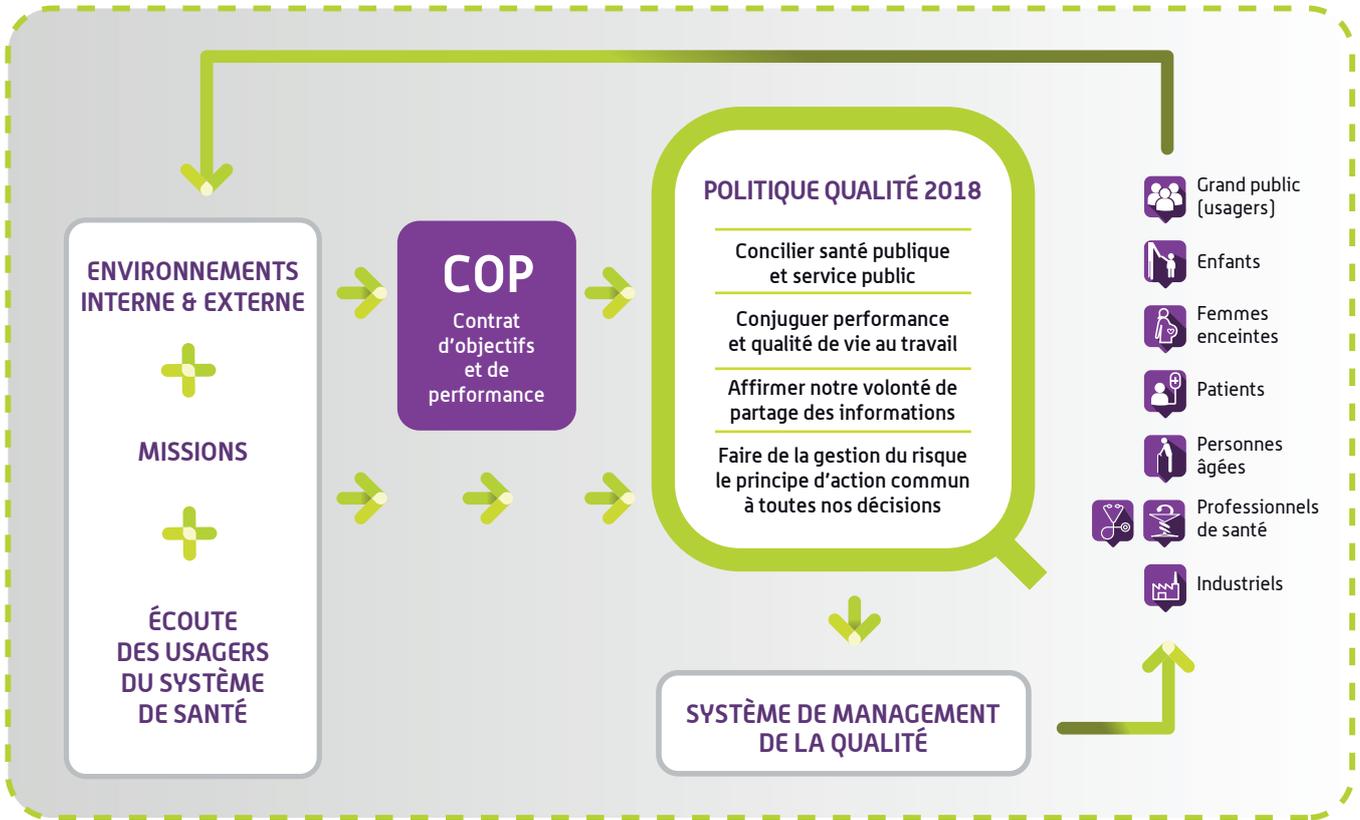
Faits marquants

2018

- ◆ Obtention de la certification ISO 9001 (janvier 2019).
- ◆ Audit de certification sur le périmètre de la gestion du risque (du 17 au 20 décembre 2018).
- ◆ Adoption de la politique qualité (mars 2018).

[1] Lire aussi le chapitre "Gestion du risque", page 16.

DE LA STRATÉGIE À L'ENTRETIEN ANNUEL D'ÉVALUATION



La cartographie des processus

Le système de management par la qualité s'appuie sur 9 macro-processus (macro-processus de pilotage, métiers et supports) et sur 23 processus regroupés dans une cartographie.

Les axes de la politique qualité se déclinent au travers des objectifs opérationnels et des indicateurs de performance portés par ces processus qui concernent à la fois le pilotage, les métiers et les ressources.

Les 23 processus ont tous été finalisés et adoptés en 2018.



ÉVOLUTION DE LA CARTOGRAPHIE DES MACRO PROCESSUS - 14/03/2018

MACRO PROCESSUS DE PILOTAGE

↓	↓	↓
DÉFINIR LA STRATÉGIE ET PILOTER L'ÉTABLISSEMENT	ASSURER UNE SÉCURITÉ JURIDIQUE, RÉGLEMENTAIRE ET DÉONTOLOGIQUE	PILOTER LA POLITIQUE DE COMMUNICATION ET DE L'INFORMATION
Définir les orientations stratégiques de l'Agence (MPCI)	Assurer une sécurité juridique et réglementaire (DAJR)	Piloter la politique de communication (DIRCOM)
Piloter l'établissement (MPCI)	Veiller à une prise en compte de la déontologie dans les processus (DEONTO)	
Piloter la politique scientifique (DSSE)		
Piloter la politique européenne (DSSE)		

MACRO PROCESSUS MÉTIERS

↓	↓	↓
MAÎTRISER LES FLUX	AUTORISER ET/OU ENREGISTRER ET/OU DONNER UN AVIS	GÉRER LE RISQUE
Piloter et prioriser les flux (DMFR)	Autoriser les essais cliniques (DPAI)	Surveiller les produits de santé (SURV)
Conserver l'information (DMFR)	Autoriser les nouvelles demandes et modifications et/ou enregistrer les produits et/ou donner un avis (DPAI)	Traiter les situations à risque élevé (DSSE)
	Autoriser les établissements (DI)	Contrôler les produits de santé (CTROL)
		Inspecter (DI)

MACRO PROCESSUS SUPPORT

↓	↓	↓
GÉRER LES RESSOURCES	GÉRER LES SYSTÈMES D'INFORMATION	ASSURER LA SÛRETÉ ET LA SÉCURITÉ
Gérer les ressources humaines (RH)	Urbaniser les systèmes d'information (DSI)	Assurer la sûreté et la sécurité des sites (DAF)
Gérer les ressources techniques (DAF)	Construire et maintenir les systèmes d'information (DSI)	Assurer la sécurité informatique (DSI)
Gérer les finances (DAF)		

La politique de modernisation de l'Agence

La politique de modernisation de l'Agence, lancée en 2015, s'est poursuivie en 2018 avec le prolongement de certains projets prioritaires et le lancement de nouveaux. Les projets prioritaires sont destinés à sécuriser les processus de travail. Ils garantissent l'harmonisation des pratiques entre les direc-

tions, améliorent la traçabilité des dossiers et créent de meilleures conditions de travail.

Ainsi, le portefeuille de 2018 était constitué de 9 projets prioritaires, dont 4 issus des précédents portefeuilles :

Projets prioritaires		Statut
Optimiser le processus des nouvelles demandes d'AMM	Lancé en août 2017	À poursuivre en 2019
Optimiser le processus de pharmacovigilance	Lancé en 2015	Projet clos
Optimiser le processus de surveillance des dispositifs médicaux	Lancé en 2016	Projet clos
Optimiser le recours à l'expertise externe	Lancé en 2015	À poursuivre en 2019
Centraliser le traitement des ATU nominatives	Lancé en octobre 2017	Projet clos
Organiser le traitement des essais cliniques	Lancé en 2015, suspendu en 2016 et relancé en 2018	Projet clos
Mutualiser l'appui administratif	Nouveau projet 2018	Projet clos
Gestion des lanceurs d'alerte	Nouveau projet 2018	Projet clos
Avis scientifiques / techniques / réglementaires : modalités d'échange avec les opérateurs	Nouveau projet 2018	Projet clos

L'activité d'audit interne

L'activité d'audit interne couvre depuis 2018 la partie organisationnelle, processus de travail et métier, mais aussi la partie financière, budgétaire et comptable. C'est pourquoi il a été décidé d'une nouvelle gouvernance de l'activité d'audit interne, au travers d'un Comité d'Audit Interne présidé par le Directeur général et dont la première mise en œuvre a été fixée en 2019. Ce comité valide et permet de faire régulièrement le point sur l'exécution du programme annuel d'audit interne.

Par ailleurs, l'activité s'organise autour d'un programme annuel intégrant l'ensemble des audits internes réalisés à l'Agence, et se pilote au travers de deux indicateurs de suivi et de performance :

- ◆ le taux de réalisation de l'activité d'audit interne,
- ◆ le taux des recommandations mises en œuvre.

Le taux de réalisation du programme annuel d'audit interne défini pour 2018 s'élève à 60 % avec 3 reports et 1 audit initialement non planifié dans le programme :

- ◆ processus du stock de modifications d'AMM,
- ◆ processus du CSST,
- ◆ processus de gestion des achats et marchés des Services Généraux,
- ◆ processus de gestion de crise : report en 2019 suite à l'audit IGAS,
- ◆ organisation du pilotage de l'activité européenne : report en 2019 suite au projet de redimensionnement de l'activité européenne dans le contexte du Brexit,
- ◆ organisation de la DPAI : report en 2020 suite au projet AMM en cours.

Par ailleurs, le pilotage du suivi des plans d'actions des audits, réalisés depuis 2016, a été mis en place en 2018 avec un taux de suivi des plans d'actions de 75% des audits réalisés depuis 2016.



Certification ISO 9001 sur le périmètre du macro-processus "Gérer le risque"



En 2018, l'ANSM s'est engagée dans une démarche de certification de son système de management de la qualité.

La certification permet une reconnaissance par un organisme tiers, indépendant et compétent que le système de management de la qualité mis en œuvre est conforme aux exigences métier définies par l'Agence et à celles de la norme choisie.

Pour l'ANSM, il s'agissait du référentiel international ISO 9001 version 2015. L'organisme certificateur, quant à lui, était AFNOR Certification.

Cette certification était une démarche volontaire de la part de l'ANSM.

L'audit de certification pour le périmètre de la gestion du risque s'est ainsi déroulé du 17 au 20 décembre 2018, mobilisant au total 110 agents. Il concernait les 20 processus compris dans le périmètre du macro-processus "Gérer le risque". Les résultats de cet audit ont été très positifs. Sur les sites de Saint-Denis et Montpellier, qui ont tous deux été audités, aucune non-conformité, ni majeure ni mineure, n'a été signalée. Huit points forts, huit points de progrès et deux points sensibles ont été relevés.

Les auditeurs ont établi que l'engagement dans la démarche qualité était clairement exprimé et démontré par la Direction

générale et qu'il était partagé à tous les échelons de l'organisme.

L'ANSM a finalement obtenu la certification initiale ISO 9001 en janvier 2019 sur le périmètre du macro-processus "Gérer le risque".

Cette certification atteste de la qualité des services que l'ANSM délivre aux usagers et aux acteurs du système de santé dans le cadre de ses activités de surveillance et de contrôle des produits de santé, de traitement des situations à risque élevé et de ses missions d'inspection. Elle démontre sa capacité à sécuriser et à piloter ses processus et à poursuivre sa transformation vers une organisation encore plus performante. Elle est une étape importante, positive et prometteuse pour l'établissement, en adéquation avec sa politique de modernisation, d'innovation et d'ouverture aux enjeux de la santé publique et de la société civile.



La mise en œuvre du Schéma directeur des systèmes d'information (SDSI)

L'année 2018 a eu pour ligne directrice le Schéma directeur des systèmes d'information (SDSID) 2014-2018.

Une nouvelle gouvernance de suivi des projets a été mise en place en anticipation du nouveau Schéma directeur : le portefeuille projet des systèmes d'information.

Ce portefeuille projet a permis de garantir la tenue de l'ensemble de nos projets avec un taux de réussite supérieur à 80%.

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 (DSI) 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 en 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,
- ◆ la proximité, 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 opérationnelles.

**Agilité,
robustesse,
proximité :
les enjeux majeurs
de la DSI**

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 (Modernisation de l'infrastructure et de ses services), permet à l'ANSM 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.

Faits marquants

2018

VERS UN NOUVEAU SDSI

L'année 2018 a été une année de transition forte avec la définition d'un nouveau SDSI qui a été présenté au Conseil d'administration de mars 2019. Ce nouveau SDSI poursuivra les efforts de modernisation et de dématérialisation de l'Agence pour les années à venir, tout en y intégrant l'ensemble des éléments du Contrat d'objectifs et de performance (COP) auquel il est annexé.

données
2018

+ de **80** mises en production réalisées

+ de **180** applications exploitées
chaque jour et réparties
sur 200 serveurs

+ de **1 400** postes utilisateurs
en maintenance

+ de **10 000** assistances utilisateurs
dans l'année

◆ Les mises en production les plus notables de l'année 2018 sont :

- une mise à jour d'OTES (Outil transverse des entrants et sortants), outil de suivi des flux de l'Agence facilitant la traçabilité des entrants et sortants,
- des développements complémentaires d'E-saturne (outil de dématérialisation des Autorisations Temporaires d'Utilisations nominatives),
- une mise à jour du module Hermès de Dimedia (outil de matériovigilance),
- SIRHIUS (Système d'information de réception, de hiérarchisation et de pilotage des urgences),
- plusieurs projets de reporting métier sur l'outil Qlikview,
- PHENICS (Programme d'harmonisation et d'enregistrement numérique des inspections en centralisant leur suivi),
- un outil d'impression et de numérisation par badge,
- une évolution de l'outil de paie CIRIL pour le prélèvement à la source,
- une évolution de la base de données du médicament,
- la version 3 de STD (Suivi transverse des dossiers) et la création de STD spécifique pour gérer les variations d'AMM, automatiser les décisions implicites des autorisations (fermeture automatique des dossiers une fois le délai réglementaire atteint).

◆ La mise à disposition de postes de travail portables afin d'accompagner le déploiement du télétravail au sein de l'Agence.

Les ressources humaines

Le schéma directeur des emplois et des compétences structure la politique RH

L'ANSM a engagé depuis 2015 la mise en œuvre d'un Schéma directeur des ressources humaines (SDRH) qui fait le lien entre les grandes orientations stratégiques de l'établissement, 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 afin de 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 :

- ♦ **Axe 1** : faire du travail collaboratif la force de l'Agence
- ♦ **Axe 2** : consolider les pratiques managériales et les orienter vers l'accompagnement de l'efficacité professionnelle collective et individuelle
- ♦ **Axe 3** : accompagner le développement professionnel collectif et individuel et anticiper les évolutions des métiers (en qualité et en nombre)
- ♦ **Axe 4** : favoriser le développement d'un environnement de travail respectueux permettant l'expression du professionnalisme collectif et individuel

L'année 2018 a permis de concrétiser des projets sur l'ensemble de ces axes.

Faits marquants

2018

- ♦ **Accompagnement des projets prioritaires de l'Agence**, des agents et des managers concernés.
- ♦ **Développement de la culture managériale et harmonisation des pratiques.**
- ♦ **Construction et enrichissement de parcours de professionnalisation** permettant la montée en compétence des nouveaux arrivants.
- ♦ **Consolidation des outils de pilotage des ressources humaines** afin d'assurer la meilleure adéquation possible entre les missions et les moyens de l'Agence.
- ♦ Poursuite de la politique d'accueil d'apprentis.
- ♦ **Renforcement des mesures** destinées à prévenir le risque déontologique.
- ♦ **Sécurisation des processus de gestion des ressources humaines**, dans une perspective de simplification et d'amélioration de la qualité du service rendu aux agents.
- ♦ **Formalisation des processus RH** dans le cadre de la politique qualité.
- ♦ **Mise en place d'un plan d'actions de lutte** contre les risques psychosociaux.
- ♦ **Mise en place et déploiement du télétravail.**
- ♦ **Enrichissement de la qualité du dialogue social** et renforcement des temps de discussion avec les représentants du personnel.

L'évolution des emplois

Pour mener à bien ses missions de sécurité sanitaire, l'ANSM s'appuie sur un effectif de 927,2 Équivalents temps plein travaillés (ETPT) en 2018. L'emploi non permanent représente 1% des effectifs en 2018.

Elle dispose également de 20,2 ETPT hors plafond. Sont comptés dans ces emplois les apprentis, les contrats d'accompagnement dans l'emploi ainsi qu'une équipe dédiée au renforcement de l'activité européenne.

données
2018

ÉVOLUTION DES EMPLOIS AUTORISÉS ENTRE 2015 ET 2018

ETPT autorisés	2015	2016	2017	2018
Sous plafond	993	969,5	956,75	935
+/-	-10,00	-23,50	-12,75	-21,75

68 ETPT ont été supprimés à l'ANSM en 4 ans. Dans ce contexte budgétaire de plus en plus contraint, l'Agence a poursuivi en 2018 son programme de transformation en renforçant la structuration de son activité et la priorisation des projets. En effet, pour réussir à adapter son fonctionnement aux emplois disponibles, l'établissement a poursuivi le pilotage renforcé de ses activités grâce à :

- ♦ un portefeuille de projets prioritaires reposant sur une refonte structurelle de ses processus métiers et de son organisation permettant des gains d'efficacité et l'amélioration de la qualité des délais de prise de décision sur des dossiers à fort enjeu de santé publique ou à forte portée économique,
- ♦ la mise en place d'un système de management intégré (performance, qualité, risques, audit, urbanisation) en vue de la certification ISO 9001 obtenue fin 2018,
- ♦ une démarche de structuration des activités et de priorisation avec une remise à plat des modalités de gestion de ces activités,

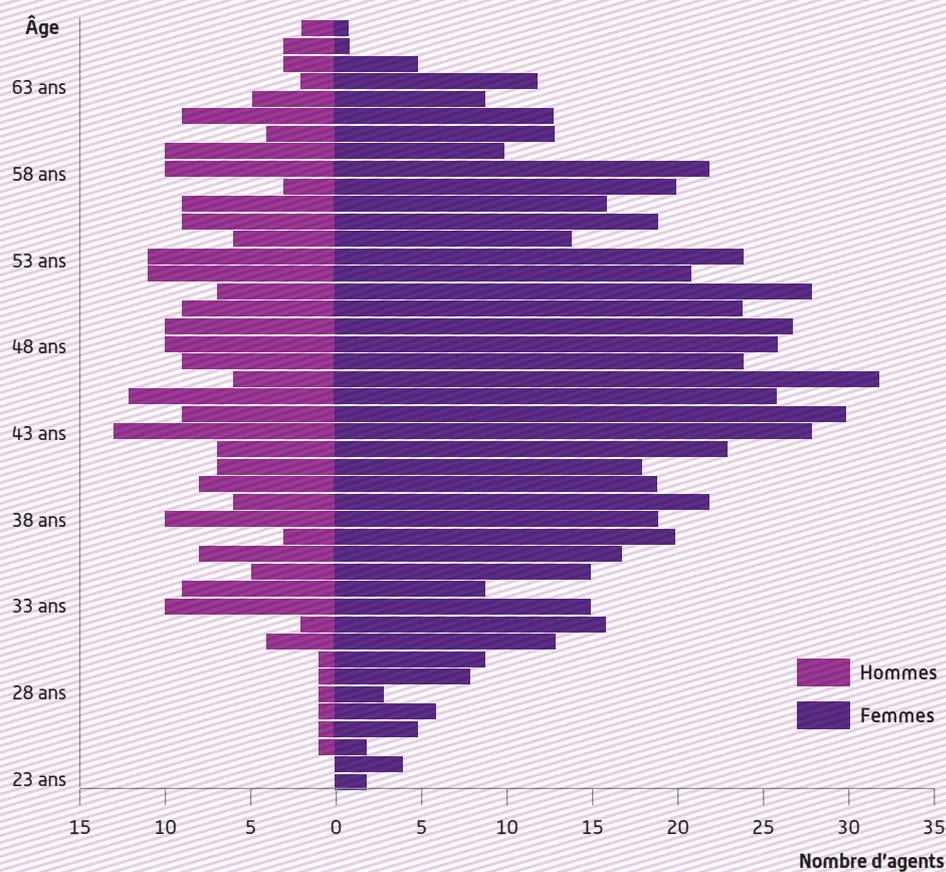
- ♦ une analyse des ressources affectées sur l'ensemble des activités à travers des travaux initiés en 2017 et poursuivis en 2018 visant notamment à disposer d'une objectivation de l'allocation des ressources sur les activités de l'Agence, préalable à la mise en place d'une comptabilité analytique,
- ♦ l'optimisation des processus supports afin de préserver au maximum les effectifs et les compétences scientifiques de l'Agence,
- ♦ l'évolution de l'organisation de l'ANSM en 2018, à travers une simplification des modes de fonctionnement actuels, dans une optique de rationalisation.

Sur la même période, les emplois hors plafond ont augmenté, passant de 6 emplois en 2015 à 36 emplois en 2018 permettant ainsi de recruter des apprentis et de renforcer les moyens alloués aux activités européennes.

Ainsi en 2018, 10 emplois affectés au renforcement de l'instruction des dossiers européens ont été créés pour une durée de deux ans, afin d'assurer la présence de l'Agence sur les activités européennes à forts enjeux stratégiques, notamment dans un contexte de Brexit.

données
2018

LA PYRAMIDE DES ÂGES DU PERSONNEL SUR POSTE PERMANENT



90% des agents sont contractuels et 10 % fonctionnaires

46,2 ans est l'âge moyen des agents

72% des collaborateurs de l'Agence sont des femmes, chiffre constant depuis 3 ans

Féminisation des emplois de direction :

56% des postes de direction sont occupés par des femmes en 2018. En 2015, 56 % des personnels de direction étaient des hommes et 44 % des femmes. Soit une augmentation de 12 points sur la période

63,5 ans est l'âge moyen de départ en retraite pour les agents contractuels et 62,2 ans pour les agents fonctionnaires



La formation et la conception de parcours professionnels par métier

Le plan de formation 2018 s'est inscrit dans la trajectoire du COP 2015-2018 et du SDRH. À ce titre, il a accompagné en particulier le renforcement du pilotage des activités, la modernisation de l'Agence et le développement des capacités managériales. Il a également participé 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 17 parcours de professionnalisation organisés par métiers, dont 6 sont en cours de réalisation.

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.

données 2018

36 agents accompagnés
lors de leur prise de poste

17 parcours élaborés ou en cours

72% de taux d'accès du personnel
aux formations

2 976 jours de formation

4,13 jours de formation en moyenne
par agent formé

L'amélioration de la qualité de vie au travail

ÉLABORATION D'UN PLAN D' ACTIONS DE PRÉVENTION ET DE LUTTE CONTRE LES RISQUES PSYCHOSOCIAUX (RPS)

Suite à l'enquête "Qualité de vie au travail et prévention des RPS" menée en octobre 2017, un programme d'actions a été élaboré autour de trois axes majeurs :

- ◆ gouvernance et stratégie,
- ◆ ligne managériale et collaborateurs,
- ◆ organisation du travail, rôles et responsabilités.

Le CHSCT, le réseau de prévention et les organisations syndicales ont été contributeurs. Ils ont ainsi pu soumettre leurs idées et leurs propositions.

Afin de suivre la mise en place du plan d'actions, un Observatoire des risques psychosociaux a été créé sous la présidence du Directeur général de l'ANSM. Réuni pour la première fois en décembre 2018, il rassemble les acteurs du réseau de prévention interne, les médecins de prévention et psychologues du travail, la Direction des ressources humaines, la Direction générale et les organisations syndicales.

L'Observatoire des RPS a pour vocation d'élaborer et de suivre de manière régulière les avancées du plan d'actions élaboré, pour permettre la diminution des risques psychosociaux et l'amélioration de la qualité de vie au travail. Il analyse également un tableau de bord de pilotage d'indicateurs en lien avec ces risques.

DÉPLOIEMENT DU TÉLÉTRAVAIL

Afin de préparer au mieux le déploiement du télétravail en 2019, un bilan de l'expérimentation déjà menée au sein de l'ANSM a été réalisé auprès des télétravailleurs et de leur manager avec pour objectif de recenser les points forts et les axes d'amélioration du dispositif.

Les résultats positifs de ce bilan ont conduit la Direction générale à opter pour un déploiement général au sein de l'Agence dès 2019. Ainsi, un calendrier prévisionnel de déploiement a été validé avant la fin de l'année 2018.

MIEUX ACCOMPAGNER LE PERSONNEL EN SITUATION DE HANDICAP

L'Agence a poursuivi en 2018 sa démarche visant à mettre en œuvre une politique volontariste d'insertion et de maintien dans l'emploi des agents en situation handicap, ou rencontrant des problèmes de santé importants. À ce titre, elle collabore avec le service de prévention (médecine de prévention, infirmerie, psychologie du travail, assistance sociale) dont l'objectif premier est d'améliorer les conditions de travail.

Pour ce faire, plusieurs actions sont mises en place :

- ◆ l'aide aux déplacements domicile/travail,
- ◆ l'aménagement du poste de travail,
- ◆ la mise à disposition de matériels adaptés.

Au travers de ces différentes actions, l'Agence s'inscrit dans une démarche participative d'inclusion des personnes en situation de handicap.

POURSUITE DE LA RÉNOVATION DES LOCAUX DE L'AGENCE

Sur le site de Saint-Denis, l'ANSM a poursuivi des travaux débutés fin 2017 pour l'entretien indispensable de ses installations et de ses équipements. Ces opérations se poursuivront en 2019 avec le remplacement de 4 ascenseurs et 2 monte-charges.

L'Agence est devenue propriétaire de l'ensemble immobilier du site de Montpellier-Vendargues. En considération de la date de fin du bail en 2024 et après instruction et accord des tutelles, l'opération s'est conclue en décembre 2018. Un plan de rénovation du site sera initié en 2019.

Sur le site de Lyon, l'ANSM a poursuivi les démarches en lien avec l'ANSES pour permettre la construction de nouveaux laboratoires communs aux deux agences. Le premier enjeu est d'obtenir l'appui des collectivités locales et leur participation au plan de financement.

RENFORCEMENT DE LA SÉCURITÉ ET DE LA SÛRETÉ À L'ANSM

L'année 2018 a vu le niveau de sécurité et de sûreté de l'Agence maintenu à un haut niveau.

Sur le site de Montpellier-Vendargues, un marché pour le renforcement de la sécurité d'accès physique au site a été conclu. Ses travaux s'achèveront début 2019.

Sur le site de Saint-Denis, une inspection de la Direction générale de la sécurité intérieure (DGSJ) a permis de conforter notre système de sécurité. Certaines recommandations formulées ont déjà été engagées en 2018 et d'autres seront mises en œuvre en 2019 et 2020, notamment en raison du niveau d'engagements financiers nécessaires.

Faits marquants

2018

- ◆ **Organisation d'actions de sensibilisation autour du handicap** à l'occasion de la 22^{ème} Semaine européenne pour l'emploi des personnes handicapées (SEEPH). Des vidéos témoignages d'agents de l'ANSM en situation de handicap ont été partagées sur l'Intranet. Les agents ont pu s'initier à la langue des signes et bénéficier d'un test de dépistage afin de sensibiliser aux handicaps auditifs (novembre).
- ◆ **Acquisition des locaux du site de l'ANSM à Montpellier-Vendargues** (14 décembre).
- ◆ **Audit de la sûreté et la sécurité des locaux à Saint-Denis par la DGSJ** (du 5 au 7 février).



Le dialogue social

L'amélioration du dialogue social s'inscrit comme un élément essentiel de la vie de l'Agence.

Après un boycott du Comité technique d'établissement par le syndicat majoritaire pendant presque toute une année, le souhait conjoint d'une collaboration plus fructueuse s'est traduit notamment par le retour de cette organisation au sein de cette instance.

Un calendrier social d'échanges entre la Direction et les organisations syndicales a été initié en 2018. Le télétravail a été le premier sujet de discussion. Il sera suivi par de nombreux autres thèmes en 2019.

Par ailleurs, en 2018 et pour la première fois, l'Agence a fait le choix du vote électronique pour les élections des représentants du personnel au Conseil d'administration et pour les élections professionnelles de décembre 2018.

Ces élections se sont déroulées avec succès.

Les 5 organisations syndicales représentatives au sein de l'ANSM sont :

- ◆ SPAPS - UNSA : 50,44 % des voix obtenues,
- ◆ C2A : 19,89 % des voix obtenues,
- ◆ CGT-Ansm / SUD-Ansm Solidaires Fonction Publique (liste commune) : 16,70 % des voix obtenues,
- ◆ SNPASS FO : 12,97 % des voix obtenues.

Les représentants du personnel élus au Conseil d'administration sont Renaud Kiesgen de Richter (45,19%), Laurent Decuyper (26,92 %) et Sylvie Morgeaux (16,73 %).

Pour sa première participation aux élections professionnelles de l'ANSM, le syndicat C2A a acquis, de par ses résultats, le statut de syndicat représentatif.

données 2018

58 réunions tenues en 2018, dont :

29 réunions d'instances (CTE, CHSCT, CCP, CAP, commission formation, commission restauration, observatoire des RPS, commission prêts et secours)

18 réunions de travail, d'échanges et/ou de concertation, hors instances, avec les partenaires sociaux

Faits marquants

2018

- ◆ Élections des représentants du personnel au Conseil d'administration (octobre).
- ◆ Élections professionnelles (CTE/CAP/CCP) (décembre).

Faits marquants

2018

La communication interne : donner du sens et accompagner

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

- ◆ donner du sens à la stratégie de l'ANSM et renforcer l'appropriation de ses enjeux,
- ◆ accompagner la dynamique managériale pour favoriser le dialogue manager/managé,
- ◆ multiplier les temps de partage, favoriser le retour d'expérience et aider à la prise de recul,
- ◆ accompagner la qualité de vie au travail et fédérer le collectif.

L'Agence a poursuivi son cycle de conférences internes pour accompagner en interne les situations stratégiques ou sensibles. À ce titre, elle a organisé une conférence et des ateliers pédagogiques pour accompagner sa politique qualité, elle est revenue sur des séquences d'actualité qui ont plus particulièrement marqué l'année et a organisé des conférences et ateliers philosophiques sur les thématiques du risque et de la défiance, pour aider à la prise de recul.

Deux temps forts ont particulièrement marqué l'année 2018 :

- ◆ l'accompagnement de la politique qualité et des projets de transformation, avec l'appui des managers, notamment dans la perspective de la certification obtenue en fin d'année 2018,
- ◆ l'organisation des 25 ans de l'Agence pour son personnel (septembre).



Le budget de l'Agence

Le budget 2018 de l'ANSM, après 3 budgets rectificatifs, s'est élevé à près de 123 M€ en autorisations d'engagement (AE) et 123,5 M€ en crédits de paiement (CP). Il a été exécuté à 93 % en autorisations d'engagement soit 117,7 M€ et 94 % en crédits de paiement soit 119,1 M€.

Pour faire face à la baisse régulière des moyens pesant sur les opérateurs de l'État, l'Agence avait dès 2016 mis en œuvre un certain nombre d'actions dont un plan d'économie volontariste nécessaire à une bonne maîtrise de ses dépenses, lui permettant de limiter la détérioration de son fonds de roulement. À l'occasion de la préparation du budget 2018 et compte tenu de l'effort significatif qui avait été réalisé,

l'État a souhaité contribuer à la préservation de la situation financière de l'Agence en augmentant ses moyens. Ainsi, le budget initial 2018 avait été construit sur la base d'un niveau de subvention pour charges de service public (SCSP) substantiellement revalorisé avec une augmentation de 6,8 M€, ayant permis un vote du budget à l'équilibre.

Ainsi, l'exercice se conclut en dégageant un solde budgétaire excédentaire de près de 7 M€ ce qui permet une reconstitution du fonds de roulement de 6 M€. Ce résultat s'explique par la mise en œuvre tout au long de l'année de mesures d'économies qui ont porté sur l'ensemble des enveloppes budgétaires avec un effort particulier sur le fonctionnement courant.

Les recettes

La subvention pour charges de service public, versée par l'État, représente **92,4 %** des recettes de fonctionnement de l'ANSM. Elle s'élève à **116,6 M€** en 2018, soit une augmentation substantielle de 6,8 M€.

Les recettes propres, quant à elles, sont principalement constituées des recettes versées par l'EMA en contrepartie des travaux réalisés par l'ANSM.

En 2018, l'Agence a poursuivi sa stratégie d'augmentation de ses activités pour l'EMA sur des thématiques prioritaires pour la France comme la cancérologie, l'hématologie, la neurologie et les maladies infectieuses, notamment les maladies virales et les vaccins. Ce positionnement sur les dossiers EMA permettra de générer des recettes complémentaires et durables dans le temps, au titre des variations et des taxes annuelles.

données
2018

ÉVOLUTION DES RECETTES DE L'ANSM DEPUIS 2013 (EN K€)

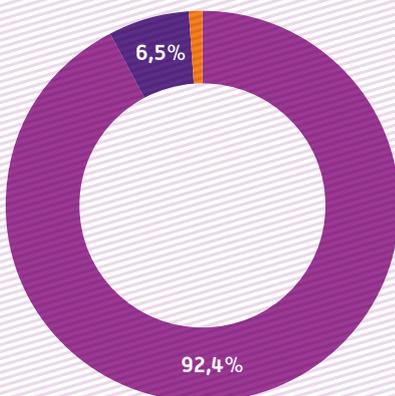
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Subvention État	116 359	103 176	113 160	111 786	109 807	116 598
EMA	7 286	8 597	8 198	4 270	8 564	8 200
Apurement taxes et redevances	595	4 937	849			
Autres produits de gestion courante	4 161	5 640	3 750	319	1 162	1 321
Total des recettes de fonctionnement	128 401	122 350	125 957	116 375	119 533	126 119

Faits marquants

2018

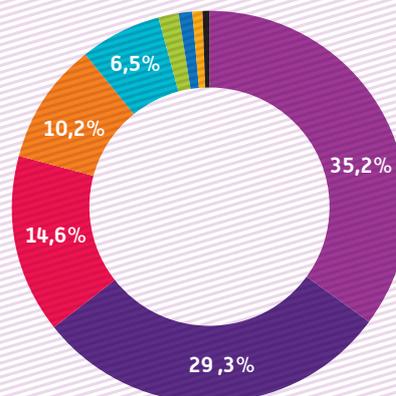
- ♦ Augmentation du montant de la subvention pour charges de service public (SCSP) de 6,8 M€.
- ♦ Reconstitution du fonds de roulement à la clôture à hauteur de 6 M€.
- ♦ Renforcement de la capacité de prise en charge de l'activité européenne par l'Agence avec la création de 10 emplois hors plafond dédiés à ces activités.

TYPLOGIE DES RECETTES
AU COMPTE FINANCIER 2018



92,4%	Subvention État
6,5%	EMA
1%	Autres produits de gestion courante

RÉPARTITION DES RECETTES DE L'EMA PAR
TYPE DE TRAVAUX EFFECTUÉS PAR L'ANSM



35,2%	Variations	6,5%	Nouvelles demandes d'AMM
29,3%	Taxe annuelle	1,8%	Inspection
14,6%	Avis scientifique	1,1%	Extension de gamme
10,2%	Pharmacovigilance	0,7%	Validation de traduction
		0,5%	Renouvellement

Les dépenses

LES DÉPENSES PAR DESTINATION

Depuis 2016, l'Agence avait pris comme référence les orientations stratégiques du Contrat d'objectifs et de performance (COP) 2015-2018 pour déterminer ses destinations budgétaires :

Garantir un haut niveau de sécurité sanitaire des produits de santé tout au long de leur cycle de vie	38%
Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé	22%
Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication	12%
Renforcer l'efficacité de l'ANSM et poursuivre sa modernisation	28%

L'année 2018 était la dernière année de réalisation du COP 2015-2018. Elle a permis la consolidation des actions conduites et la préparation de celles devant répondre aux objectifs majeurs inscrits dans le COP 2019-2023.

LES DÉPENSES PAR ENVELOPPE

ÉVOLUTION DES DÉPENSES DE L'ANSM DEPUIS 2013 (en M€)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Personnel	80,6	79,1	79,7	79,6	79,6	79,9
Fonctionnement	32	34,1	33,7	23	23,3	23
Intervention	17,3	16,6	12,7	12,7	10,6	9,3
Investissement	9,4	9,3	10,9	8,1	7,2	6,9
Total des dépenses en crédit de paiement	139,3	139,1	137	123,4	120,7	119,1

PERSONNEL : 79,9 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de 79,9 M€, soit 97,5 % de la prévision du budget initial.

Elle est composée de :

- ♦ masse salariale : 78,6 M€ (78,3 M€ en 2017),
- ♦ action sociale : 1,3 M€.

L'exécution des autorisations d'emplois se décompose comme suit :

Emplois	Autorisations 2018		Exécution 2018		Taux exécution	
	ETP	ETPT	ETP	ETPT	ETP	ETPT
Sous plafond	935	935	922,6	927,2	98,67%	99,17%
Hors plafond	36	21,6	26	20,2	72,22%	93,52%
Total	971	956,6	948,6	947,4	97,69%	99%

FONCTIONNEMENT : 23 M€

L'enveloppe de fonctionnement présente une consommation de 22,6 M€ en AE et 23 M€ en CP au compte financier 2018.

Afin de renforcer l'ouverture aux parties prenantes et d'améliorer la transparence des travaux et données, l'Agence a initié en 2018 ses premiers travaux relatifs à sa stratégie digitale. Les premiers résultats sont attendus en 2019 avec la mise en œuvre d'un nouveau site internet.

Elle a également ouvert trois numéros verts (Levothyrox, Valsartan et Androcur) afin de garantir une information et un accompagnement des usagers et des professionnels de santé.

Elle s'est fortement investie dans le développement de son Système de management de la qualité (SMQ) avec pour résultat une certification qui atteste de la qualité des services qu'elle délivre aux usagers et aux acteurs du système de santé dans le cadre de ses activités de surveillance et de contrôle des produits de santé, de traitement des situations à risque élevé et de ses activités d'inspection.

Enfin, l'Agence a poursuivi ses efforts de rationalisation de certaines dépenses dans le cadre du renouvellement de plusieurs marchés ou de contractualisation avec l'UGAP conduisant à des économies substantielles notamment dans le cadre des systèmes d'information avec les dépenses relatives à la Tierce maintenance applicative (TMA).

INTERVENTION : 9,3 M€

S'agissant des dépenses d'intervention, l'ANSM a maintenu ses financements dans le cadre de l'activité des réseaux de vigilance et de la recherche avec une consommation de ses crédits à hauteur de 9,3 M€ en AE et en CP.

En effet, dans un contexte de réflexion avec ses tutelles sur une réforme des réseaux de vigilance, les budgets contribuant au fonctionnement des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), des Centres d'évaluations et d'information sur la

pharmacodépendance (CEIP) et de l'échelon régional de matériovigilance/réactovigilance (CRMRV) ont fait l'objet d'une consommation de près de 100%.

Par ailleurs, des crédits à hauteur de 1 M€ ont été octroyés pour le financement de deux plateformes en pharmaco-épidémiologie (PEPS - CHU de Rennes et Drugs Safe - université de Bordeaux) engagé fin 2014 pour la conduite d'études sur la sécurité des produits de santé en France. Un programme d'études épidémiologiques doit être repris en 2019 dans le cadre du GIS EPI-PHARE, constitué entre la CNAM et l'ANSM⁽¹⁾.

Enfin, un appel à projet recherche de haut niveau scientifique a permis le financement d'études sur deux thématiques : "produits de santé et grossesse" et "nouvelles approches en toxicologie clinique". En 2018, des financements d'études scientifiques ponctuelles ont également été accordés dans le cadre de l'appel à projets associations ainsi que dans le cadre "hors appel à projets".

INVESTISSEMENT : 6,9 M€

Pour ce qui est des investissements informatiques, il est apparu, lors de l'actualisation du portefeuille de projets 2018, que certains projets informatiques devaient faire l'objet d'une reprogrammation en 2019 ou d'une annulation. Cette actualisation au cours des derniers mois de 2018 a conduit à prioriser certains de ces projets en tenant compte des moyens, notamment humains, disponibles. Plusieurs projets ont été annulés tels qu'ils avaient initialement été programmés et seront repris dans le cadre des nouveaux outils prévus par le SDSID 2019-2023.

S'agissant des autres dépenses d'investissements, outre les dépenses visant à améliorer les équipements immobiliers et le renouvellement des équipements de laboratoire qui sont des dépenses récurrentes programmées dans le cadre de plans d'équipement spécifiques, la dépense notable en 2018 a été l'acquisition du site immobilier de Vendargues pour un montant global de 2,57 M€.

Charges	Budget initial 2017	Compte financier 2017	Budget initial 2018	Produits	Budget initial 2017	Compte financier 2017	Budget initial 2018
Personnel	80,9	79,6	82	Subvention pour charges de service	109,8	109,8	116,6
Fonctionnement	26,5	23,3	26,5				
Intervention	10,1	10,6	10,8	Recettes EMA	8,2	8,6	8,6
Investissement	7,3	7,2	7	Autres ressources	1,1	1,1	1,1
Total charges	124,8	120,7	126,3	Total des produits	119,1	119,5	126,3
Excédent budgétaire	0	0	0	Déficit budgétaire	6,3	1,2	0

(en M€)

[1] Lire aussi le focus "L'ANSM et la CNAM s'associent pour créer EPI-PHARE, une structure d'expertise publique en épidémiologie des produits de santé" page 37.

Les marchés

Le nombre total de marchés actifs de l'ANSM est de 374 (contre 382 en 2017), dont 18 marchés de travaux (5 %), 74 marchés de fournitures (20 %) et 282 marchés de service (75 %).

Comme les années précédentes, les 6 principales directions utilisatrices sont :

- ◆ la CTROL (103 marchés actifs en 2018),
- ◆ la DAF (y compris services généraux et sécurité – 89 marchés actifs en 2018),
- ◆ la DRH (54 marchés actifs en 2018),
- ◆ la DSI (48 marchés actifs en 2018),
- ◆ la DIRCOM (25 marchés actifs en 2018),
- ◆ la DMFR (15 marchés actifs en 2018).

À elles seules, ces 6 directions représentent 334 marchés actifs, soit plus de 89 % du total.

Le nombre de marchés notifiés en 2018 est de 115, dont 91 marchés de service.

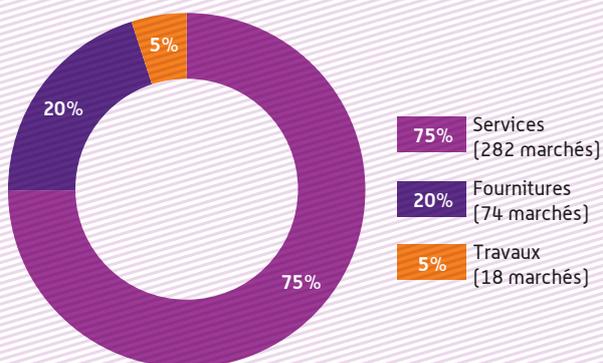
Fait marquant

2018

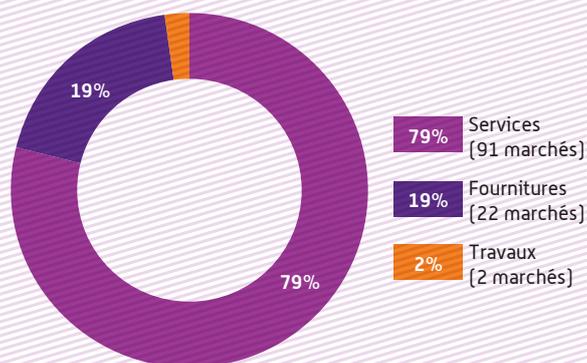
- ◆ Pour les marchés de fournitures, une consultation en 16 lots a été passée pour les consommables et réactifs de laboratoires (juillet).

données 2018

RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS ACTIFS



RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS NOTIFIÉS



Le renforcement des démarches achats

L'ANSM a poursuivi en 2018 ses travaux avec la Direction des achats de l'État avec la volonté de mutualiser au maximum ses besoins avec ceux d'autres opérateurs. Ainsi, 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 outre, en 2018, l'ANSM a décidé d'adhérer à la Centrale d'achats de l'informatique hospitalière (CAIH) afin de couvrir les besoins suivants :

- ♦ services pour la sûreté et la conformité numérique des Systèmes d'information (SI) et, plus précisément, des prestations d'AMOA et d'AMOE liées à la sécurité du SI ainsi que des formations dédiées,
- ♦ fourniture de matériels micro-informatiques.

Par ailleurs, 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).

Sur la base de cette convention, un accord cadre multi-attributaires en deux lots a été conclu pour les deux agences en 2018, l'ANSM étant coordinatrice de cette procédure.

Cette convention préfigurait les deux conventions inter-agences sanitaires (portant sur les achats RH et les achats SI) présentées au Conseil d'administration du 8 mars 2018 et validées par celui-ci.

Sur la base de ces conventions, plusieurs marchés inter-agences sont en cours de préparation et seront passés en 2019 (AMOA sur les projets SI avec l'ANSM comme coordinateur, formations dans le domaine des langues étrangères et de la bureautique).

Le déploiement du contrôle interne comptable et budgétaire

Le bilan des actions mises en œuvre dans le cadre du Contrôle interne comptable et budgétaire (CICB) a été présenté au Conseil d'administration le 8 mars 2018.

Le CICB se compose de deux branches : le contrôle interne comptable (CIC) visant la qualité des comptes et le contrôle interne budgétaire (CIB) visant la programmation et la soutenabilité budgétaire. L'année 2018 a permis d'ancrer une série d'actions initiée en 2017 à savoir la mise à jour des livrables : la cartographie des risques, le plan d'actions présenté pour délibération au CA du 8 mars 2018, le plan de contrôles, etc.

Le déploiement du dispositif du Contrôle interne comptable et budgétaire (CICB) à l'ANSM en 2018 se traduit par :

- ♦ une couverture plus large du périmètre budgétaire et comptable,
- ♦ une maîtrise des risques plus intégrée en associant le Système management de la qualité (SMQ),
- ♦ une acculturation à la maîtrise des risques, à la traçabilité des actions, des contrôles et des évaluations.

La cartographie des risques comporte 23 risques. Pour les gérer, 25 actions ont été identifiées.

Parmi ces actions, la mise en œuvre d'audits des bénéficiaires de subventions constitue un fait marquant de 2018.

Le taux de déploiement du dispositif a été évalué à 90% pour 2018, trois ans après la mise en œuvre du décret de la GBCP.

Le rapprochement progressif avec le Système de management de la qualité va permettre de compléter la maîtrise des risques en intégrant les risques de l'environnement de travail (informatiques, juridiques et métiers).

Faits marquants

2018

- ♦ Adhésion de l'ANSM à la Centrale d'achats de l'informatique hospitalière (CAIH) (novembre).
- ♦ Passation d'un accord cadre multi-attributaires en 2 lots entre l'ANSM et l'ABM durant le second trimestre 2018, notifié en janvier 2019.

Glossaire

A

AAP	Appel à projets
ABM	Agence de la biomédecine
AE	Autorisations d'engagement
AIP	Autorisation d'importation parallèle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMOA	Assistance à maîtrise d'ouvrage
AMOE	Assistance à maîtrise d'œuvre
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'État
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
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative

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
BPPV	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
CAIH	Centrale d'achat de l'informatique hospitalière
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)
CEIP	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CEN	Comité européen de normalisation
CESP	Common european submission platform
CHMP	Committee for medicinal products for human use (comité rattaché à l'EMA)
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
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
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COFRAC	Comité français d'accréditation
COMP	Committee for orphan medicinal products (comité rattaché à l'EMA)
COP	Contrat d'objectifs et de performance

CORUSS	Centre opérationnel de réception et de régulation des alertes sanitaires et sociales
CP	Crédits paiement
CPP	Comité de protection des personnes
CQDM	Contrôle de qualité des dispositifs médicaux
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRMV	Centre régional de matériovigilance
CRO	Contract research organization
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
CTROL	Direction des contrôles (ANSM)

D

DAE	Défibrillateurs automatisés externes
DAE	Direction des achats de l'État
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
DINSIC	Direction interministérielle du numérique et du système d'information et de communication de l'État
DIRCOM	Direction de la communication et de l'information (ANSM)
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DP	Dossier pharmaceutique
DPI	Déclaration publique d'intérêts
DU	Diplôme universitaire
DSI	Direction des systèmes d'information
DSSE	Direction des situations d'urgence, affaires scientifiques et stratégie européenne (ANSM)

E

EDQM	Direction européenne de la qualité des médicaments
EFS	Établissement français du sang
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EHESP	École des hautes études en santé publique
EI	Effet indésirable
EMA	European medicines agency
EST	Encéphalopathies spongiformes transmissibles
Étalab	Étalab fait partie de la DINSIC et a pour mission principale de piloter la politique d'ouverture et de partage des données publiques
ETP	Équivalent temps plein
ETPT	Équivalent 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
GIS	Groupement d'intérêt scientifique
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****MCJ** Maladie de Creutzfeldt-Jakob**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** Maîtrise d'ouvrage**MODIS** Modernisation des infrastructures et services**MOE** Maîtrise 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 (ANSM)**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**PEPs** Pharmaco-épidémiologie des produits de santé**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
SCENIHR	Scientific committee on emerging and newly identified health risks (rattaché à la Commission européenne)
SCL	Service commun des laboratoires
SDRH	Schéma directeur des ressources humaines
SDSI	Schéma directeur des systèmes d'information
SDSID	Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée
SEEPH	Semaine européenne pour l'emploi des personnes handicapées
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'information inter-régimes de l'Assurance maladie (remplacé par SNDS)
SRE	Situation à risque élevé
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 hormon ou thyroïdostimuline
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 avril 2019

Présidente du Conseil d'administration :
Catherine de SALINS

Vice-présidente :
Hélène BERRUÉ-GAILLARD

MEMBRES REPRÉSENTANT L'ÉTAT :

Représentants du ministre chargé de la Santé et de l'Action Sociale

- ♦ Titulaire : Anne-Claire AMPROU
Suppléant : Jérôme SALOMON
- ♦ Titulaire : Dominique FELTEN
Suppléante : Emmanuelle COHN
- ♦ Titulaire : Sabine FOURCADE
Suppléant : Éric GINESY

Représentants du ministre chargé de la Sécurité Sociale

- ♦ Titulaire : Sophie CASANOVA
Suppléant : Edouard HATTON

Représentants du ministre chargé du Budget

- ♦ Titulaire : Antoine LETIERS
Suppléante : Marie CHANCHOLE

Représentants du ministre chargé de la Recherche

- ♦ Titulaire : Benoît LAVALLART
Suppléante : Anne PAOLETTI

Représentants du ministre chargé de l'Économie et des Finances

- ♦ Titulaire : Éric CUZIAT
Suppléante : Catherine ARGOYTI
- ♦ Titulaire : Julie GALLAND
Suppléant : Alain-Yves BREGENT

Représentants du ministre chargé des Affaires Étrangères

- ♦ Titulaire : Florence CHAMBON
Suppléant : Fatih AKCAL

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

- ♦ Titulaire : Olivier LYON-CAEN
Suppléante : Anne FAGOT-CAMPAGNA
- ♦ Titulaire : Sandrine FARÉ
Suppléant : Philippe LABATUT

REPRÉSENTANTS DE L'ORDRE DES MÉDECINS ET PHARMACIENS

Ordre national des médecins

- ♦ Titulaire : Jacques MORALI
Suppléante : Françoise STOVEN

Ordre national des pharmaciens

- ♦ Titulaire : Carine WOLF-THAL
Suppléant : Frédéric LAHIANI

REPRÉSENTANTS DES ASSOCIATIONS D'USAGERS DU SYSTÈME DE SANTÉ

- ♦ Titulaire : Hélène BERRUE-GAILLARD
Suppléant : Philippe SCHNEIDER
- ♦ Titulaire : Yann MAZENS
Suppléante : Sophie LE PALLEC

PERSONNALITÉS QUALIFIÉES DANS LE DOMAINE DE COMPÉTENCE DE L'AGENCE

- ♦ Xavier DE CUYPER
- ♦ Mady DENANTES

REPRÉSENTANTS DU PERSONNEL DE L'AGENCE

- ♦ Titulaire : Renaud KIESGEN DE RICHTER
Suppléante : Wahiba OUALIKENE-GONIN
- ♦ Titulaire : Laurent DECUYPER
Suppléante : Lynda ARNAUD-BOISSEL
- ♦ Titulaire : Sylvie MORGEAUX
Suppléant : Abdoul-Aziz DIOP

MEMBRES AYANT VOIX CONSULTATIVE

- ♦ Dominique MARTIN,
Directeur général de l'Agence
- ♦ Marie-Thérèse COCQUEEL,
Contrôleur budgétaire de l'Agence
- ♦ Jean-Michel PUGNIERE,
Agent comptable de l'Agence
- ♦ Président(e) du Conseil scientifique de l'Agence

Annexe 2

Procédures d'arbitrages engagées auprès du CHMP et du PRAC⁽¹⁾

ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU CHMP			
Nom de la procédure (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Scandonest et dénominations commerciales associées (mepivacaïne)	14/09/2017	31/05/2018	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Médicaments oraux dans le cadre de la prévention secondaire après infarctus du myocarde, contenant des Omegas 3 acid ethyl esters	22/03/2018	18/10/2018 ⁽²⁾	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % Cutaneous Spray, Solution et dénominations commerciales associées (diclofenac sodium)	26/04/2018	15/11/2018	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Paclitaxel Hetero et dénominations commerciales associées (paclitaxel)	26/04/2018	18/10/2018	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Gentamicine (solution pour infusion/solution pour injection) (gentamicin)	30/04/2018	15/11/2018	Article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004
Médicaments contenant du metamizole (metamizole sodium)	31/05/2018	13/12/2018	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant des norethisterone et ethinylestradiol (norethisterone et ethinylestradiol)	31/05/2018	18/10/2018	Article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004
Médicaments pour maladies respiratoires contenant des bactériophages	28/06/2018	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Antagonistes de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole	16/07/2018	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Septanest et dénominations commerciales associées (articaïne (hydrochloride)/ adrenaline (tartrate))	26/07/2018	En cours	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Syner-Kinase et dénominations commerciales associées (urokinase)	26/07/2018	En cours	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Perlinring et dénominations commerciales associées (etonogestrel/ethinylestradiol)	23/08/2018	18/10/2018	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Diotop 75 mg / 20 mg gélules à libération modifiée et dénominations commerciales associées (diclofenac/omeprazole)	18/10/2018	15/11/2018	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Basiron AC et dénominations commerciales associées (benzoyl peroxide)	13/12/2018	En cours	Article 13 du règlement (CE) N° 1234/2008
Médicaments contenant de la fosfomycine (fosfomycin calcium, fosfomycin disodium, fosfomycin sodium, fosfomycin trometamol)	13/12/2018	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant des norethistérone/ ethinylestradiol (norethisterone et ethinylestradiol)	13/12/2018	En cours	Article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004

[1] Source: Annual Report 2018, EMA, Annexe 17.
 [2] Une nouvelle réévaluation est en cours.

ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU PRAC

Nom de la procédure (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Médicaments contenant des rétinoïdes (acitretin, adapalene, alitretinoïne, bexarotene, isotretinoïne, tretinoïne, tazarotene)	07/07/2016	22/03/2018	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments par voie orale, injectable ou par inhalation contenant des quinolones et fluoroquinolones (nalidixic acid, pipemidic acid, cinoxacin, enoxacin, pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacine, levofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, prulifloxacine, rufloxacine, flumequine)	09/02/2017	15/11/2018	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant des substances apparentées au valproate	09/03/2017	21/03/2018	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant de la flupirtine (flupirtine)	26/10/2017	21/03/2018	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant des hydroxyethyl starch (HES [hydroxyethyl starch])	26/10/2017	27/06/2018 ⁽³⁾	Article 107i de la directive 2001/83/CE
Xofigo (radium Ra223 dichloride)	30/11/2017	26/07/2018	Article 20 du règlement (CE) N° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance
Esmya (ulipristal acetate)	30/11/2017	31/05/2018	Article 20 du règlement (CE) N° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance
Zinbryta (daclizumab beta)	08/03/2018	31/05/2018	Article 20 du règlement (CE) N° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant du méthotrexate (méthotrexate)	12/04/2018	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance

(3) Date de révision de la position du CMDh, la position initiale ayant été adoptée le 24/01/2018.

Annexe 3

Avis rendus par la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé en 2018

SUJET	AVIS DE LA COMMISSION
<p>Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Baume Arôme, crème [salicylate de méthyle, huile essentielle de girofle et huile essentielle de piment de la Jamaïque]</p>	<p>La Commission s'est abstenue pour le lancement d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque, mais a jugé favorable la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les rubriques équivalentes de la notice :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Rubrique 4.1 "Indications thérapeutiques" : modification du libellé de l'indication afin de se conformer à un usage en automédication, c'est-à-dire une prise en charge autonome par le patient de pathologies bénignes. Restriction de l'indication qui deviendrait : "traitement local d'appoint en traumatologie bénigne [ecchymoses, contusions...]" ♦ Rubrique 4.2 "Posologie et mode d'administration" : ajout de la durée de traitement et de la quantité de produit à appliquer. S'agissant d'une spécialité d'automédication, il est proposé de limiter la durée de traitement de 3 à 5 jours. Une quantité de crème à administrer à chaque application devrait être proposée par le laboratoire. ♦ Rubriques 4.3 "Contre-indications" et 4.6 "Fertilité, grossesse et allaitement" : alignement des libellés concernant la grossesse conformément au libellé validé pour les topiques contenant des AINS. ♦ Rubrique 4.8 "Effets indésirables" : mise à jour conformément aux lignes directrices en vigueur (SOC et fréquence). ♦ Rubrique 4.9 "Surdosage" : mise à jour afin d'ajouter les symptômes d'un surdosage aux salicylés et la prise en charge associée. ♦ Rubriques 5.1 "Propriétés pharmacodynamiques" et 5.2 "Propriétés pharmacocinétiques" Le laboratoire doit proposer des libellés concernant les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la spécialité et fournir les données supportives. ♦ Notice : ajouter la mention "Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants" en début de notice. ♦ L'étiquetage doit être modifié de la manière suivante : <ul style="list-style-type: none"> - améliorer la lisibilité de la mention "Tenir hors de la vue et de la portée des enfants", - ajouter la mention "Ne pas avaler".
<p>Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alpha-amylase (Maxilase, Mégamylase, Alfa-amylase Biogaran conseil et Drill maux de gorge alfa-amylase)</p>	<p>La Commission a jugé défavorable le rapport bénéfice/risque de la spécialité dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché.</p>
<p>Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Vectarion, lyophilisat et solution pour préparation injectable (mésilate d'almitrine)</p>	<p>La Commission a jugé favorable le rapport bénéfice/risque de la spécialité dans l'indication "traitement adjuvant à la ventilation mécanique dans les cas les plus graves de Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), en cas d'hypoxémie et d'hypercapnie réfractaires malgré une assistance respiratoire artificielle optimisée (ventilation protectrice, décubitus ventral, etc.), et/ou en l'absence d'autre dispositif de suppléance respiratoire adapté accessible (exemples : épuration de CO₂, oxygénation veino-veineuse...)"</p> <p>Elle a également considéré que la rubrique 4.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la rubrique équivalente de la notice de la spécialité Vectarion, devaient être révisées de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ suppression des indications suivantes : "Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives, - sevrage de l'assistance respiratoire artificielle, - dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane".

SUJET	AVIS DE LA COMMISSION
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Curaspotaqua 5%, gel (peroxyde de benzoyle)</p>	<p>La Commission a estimé que les Conditions de prescription et de délivrance (CPD) actuelles [Prescription médicale facultative (PMF) en libre accès] de la spécialité devaient être renforcées en passant la spécialité en PMF sans libre accès.</p> <p>Elle a en outre été favorable à la révision du nom de fantaisie de la spécialité afin d'éviter :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ la confusion avec les produits cosmétiques ayant un nom proche de "curaspot", ♦ que les patients ne pensent pas qu'elle est composée d'eau en raison du terme "aqua". <p>La Commission a enfin jugé favorable les propositions suivantes de renforcement de l'information sur les modalités d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ vérifier les temps d'application au regard de l'étude clinique spécifique à Curaspotaqua, ♦ faire apparaître les modalités d'utilisation de façon plus visible dans la notice (mettre dans un encadré), ♦ faire apparaître sur le tube, la durée d'application en plus de l'information sur le rinçage, ♦ modifier l'étiquetage de la boîte et du tube : indiquer en couleur (rouge) la mention "à rincer à l'eau après 1 à 5 minutes d'application".
<p>Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Phénergan sirop, crème, solution injectable et comprimé (prométhazine)</p>	<p>La Commission a jugé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ défavorable le rapport bénéfice/risque de la spécialité Phénergan 2% crème dans l'indication de son autorisation de mise sur le marché "traitement local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes". Toutefois, dans l'attente de la décision d'arbitrage ou non de l'EMA, la Commission a recommandé un passage en prescription médicale obligatoire (PMO) de la forme topique. ♦ défavorable le rapport bénéfice/risque des spécialités Phénergan 0,1% sirop et Phénergan 25 mg comprimé dans l'indication suivante de leur autorisation de mise sur le marché "traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite, urticaire". Toutefois, dans l'attente de la décision d'arbitrage ou non de l'EMA, la Commission a recommandé un passage en PMO des formes sirop et comprimé. ♦ favorable le rapport bénéfice/risque de la spécialité Phénergan 25 mg comprimé dans l'indication suivante de son autorisation de mise sur le marché : "insomnies occasionnelles, insomnies transitoires". ♦ défavorable le rapport bénéfice/risque de la spécialité Phénergan 2,5%, solution injectable dans l'indication de son autorisation de mise sur le marché "traitement symptomatique de l'urticaire aiguë". ♦ favorables les propositions de modification suivantes du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des formes orales des spécialités Phénergan : <ul style="list-style-type: none"> - modifier le nombre de comprimés par boîte : réduction à 5 comprimés par boîte (au lieu de 20 actuellement), - renforcer les mentions relatives aux effets indésirables avec une mise à jour incluant les effets extrapyramidaux de type dyskinésie tardive, akathisie, mouvements anormaux (rubrique 4.8), - renforcer les mentions de mise en garde afin d'ajouter le risque de diminution du péristaltisme intestinal pouvant aboutir à une occlusion intestinale voire une colite ischémique (rubriques 4.4 et 4.8), - renforcer la mise en garde chez le sujet âgé de 75 ans et plus, avec l'ajout d'une utilisation déconseillée (rubrique 4.4), - renforcer les mentions relatives aux interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions afin de s'aligner sur le dernier Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (rubrique 4.5), - renforcer les mentions relatives aux propriétés pharmacodynamiques avec une mise à jour incluant les propriétés antagonistes dopaminergiques (rubrique 5.1).
<p>Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tilcotil 20 mg, comprimé pelliculé sécable (ténoxicam)</p>	<p>La Commission a recommandé que le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité Tilcotil soit modifié afin que le sur-risque cutané particulier, par sa gravité et sa fréquence, par rapport aux autres AINS, soit mentionné.</p>

Annexe 4

Liste des substances actives et spécialités avec une procédure de révision ou de réévaluation du rapport bénéfice/risque au cours de l'année 2018

- ♦ Ténoxicam / Tiltotil
- ♦ Salicylate de méthyle + girofle(huile essentielle) + piment de jamaïque (huile essentielle) / Baume Aroma
- ♦ Chloraminophène 2 mg, gélule (chlorambucil)
- ♦ Alpha-amylase / Maxilase
- ♦ Peroxyde de benzoyle /Curaspotaqua 5%, gel
- ♦ Prométhazine/ Phénergan sirop, crème, solution injectable et comprimé
- ♦ Méthocarbamol/Lumirelax

Annexe 5

Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2018 (hors décisions de police sanitaire, décisions individuelles et hors organisation de l'Agence)

MÉDICAMENTS

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Décision d'exécution (UE) 2018/134 de la Commission du 24 janvier 2018 modifiant la décision 2008/911/CE établissant une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes

Décision d'exécution (UE) 2018/133 de la Commission du 24 janvier 2018 modifiant la décision 2008/911/CE établissant une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes

Règlement (UE) 2018/781 de la Commission du 29 mai 2018 modifiant le règlement (CE) n° 847/2000 en ce qui concerne la définition du concept de "médicament similaire"

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2018-291 du 20 avril 2018 relatif à la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments

Arrêté du 30 janvier 2018 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain

Arrêté du 16 février 2018 modifiant l'arrêté du 12 décembre 2017 relatif à l'agrément de centres régionaux de pharmacovigilance

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Arrêté du 22 juin 2018 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 modifié relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits

Arrêté du 21 décembre 2018 fixant le format du résumé du protocole d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne comportant que des questionnaires ou des entretiens

Décision du 2 février 2018 relatives aux bonnes pratiques de pharmacovigilance

PRODUITS BIOLOGIQUES

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2018-810 du 25 septembre 2018 portant extension et adaptation en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française de diverses dispositions bioéthiques du code de la santé publique

Décret n° 2018-1223 du 24 décembre 2018 modifiant les analyses biologiques et tests de dépistage réalisés dans le cadre de la qualification biologique des dons de sang

Arrêté du 1^{er} février 2018 relatif aux règles de bonnes pratiques d'utilisation des tissus par les médecins et chirurgiens-dentistes en dehors des établissements de santé

Arrêté du 1^{er} février 2018 relatif à la liste des tissus pouvant être utilisés par les médecins et chirurgiens-dentistes en dehors des établissements de santé

Arrêté du 30 mars 2018 fixant les conditions techniques d'autorisation de dépôt de sang géré par un groupement de coopération sanitaire en application de l'article R. 1221-19-1 du code de la santé publique

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Arrêté du 18 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 5 avril 2016 modifié fixant les critères de sélection des donneurs de sang

Décision du 8 février 2018 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles

Décision du 17 avril 2018 modifiant la décision du 27/04/2016 fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don de sang en application de l'article R. 1221-5 du code de la santé publique

Décision du 3 mai 2018 modifiant la décision du 8 février 2018 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles

Décision du 10 juillet 2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du code de la santé publique

Notice explicative concernant la décision du 10/07/2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du code de la santé publique

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2018-436 du 4 juin 2018 relatif à la simplification de la procédure de maintenance et de contrôle de qualité de certains dispositifs médicaux

Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal

Arrêté du 6 mars 2018 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal

Arrêté du 20 avril 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de réalisation des examens d'imagerie concourant au diagnostic prénatal et aux modalités de prise en charge des femmes enceintes et des couples lors de ces examens

Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire

Arrêté du 20 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 1^{er} août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques

Arrêté du 21 décembre 2018 fixant le format du résumé du protocole d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne comportant que des questionnaires ou des entretiens

PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil sur la mise au point, la validation et l'acceptation juridique de méthodes de substitution à l'expérimentation animale dans le domaine des produits cosmétiques (2015-2017)

Règlement (UE) 2018/885 de la Commission du 20 juin 2018 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Règlement (UE) 2018/978 de la Commission du 9 juillet 2018 (et rectificatif) modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil - Révision du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques en ce qui concerne les substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien

Règlement (UE) 2018/1847 de la Commission du 26 novembre 2018 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

TEXTES NATIONAUX

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Arrêté du 21 décembre 2018 fixant le format du résumé du protocole d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ne comportant que des questionnaires ou des entretiens

TEXTES TRANSVERSAUX

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlement (UE) 2018/1725 du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2018 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel par les institutions, organes et organismes de l'Union et à la libre circulation de ces données, et abrogeant le règlement (CE) n° 45/2001 et la décision n° 1247/2002/CE (RGPD)

Directive (UE) 2018/350 de la Commission du 8 mars 2018 modifiant la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'évaluation des risques pour l'environnement des organismes génétiquement modifiés

TEXTES NATIONAUX

Loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles (RGPD)

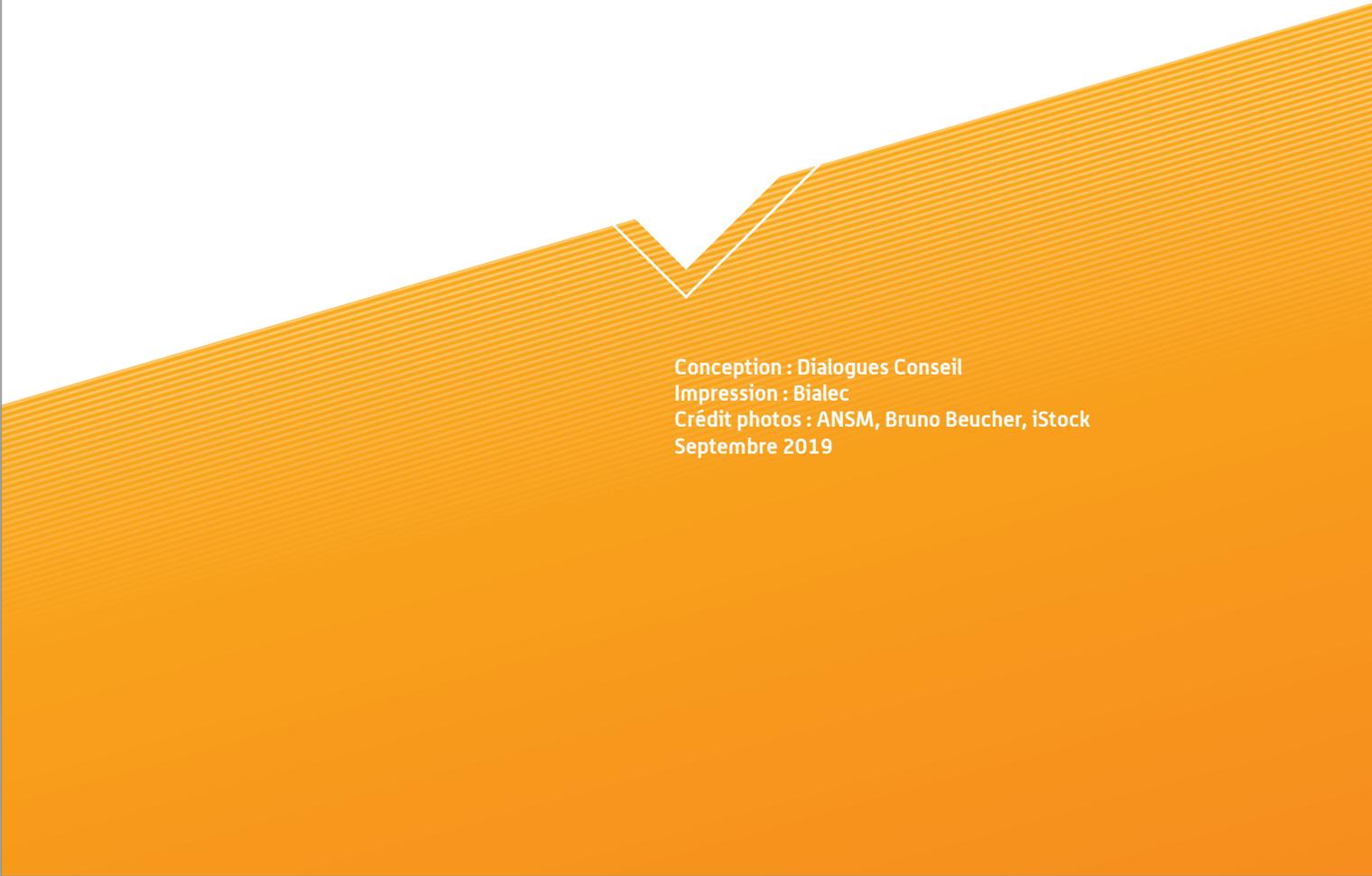
Ordonnance n° 2018-1125 du 12 décembre 2018 prise en application de l'article 32 de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et portant modification de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et diverses dispositions concernant la protection des données à caractère personnel

Décret n° 2018-687 du 1^{er} août 2018 pris pour l'application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles (RGPD)

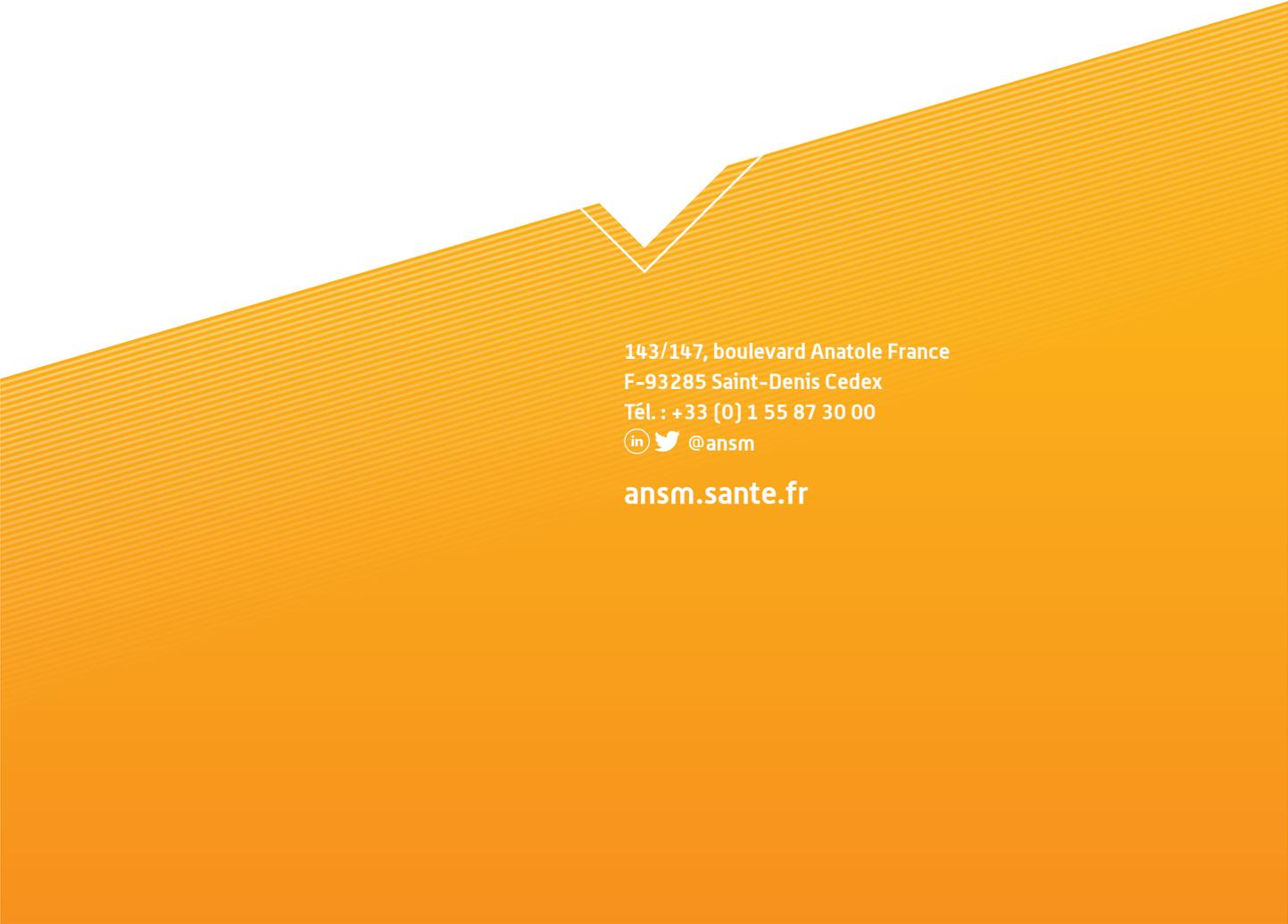
Décret n° 2018-811 du 25 septembre 2018 portant diverses dispositions de mise en cohérence de textes réglementaires relatifs à l'administration générale de la santé au regard des dispositions de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

A large orange graphic element occupies the bottom half of the page. It features a white outline that forms a jagged, mountain-like shape with several peaks and valleys. The interior of this shape is filled with a fine, repeating pattern of small white lines, creating a textured effect.

Conception : Dialogues Conseil
Impression : Bialec
Crédit photos : ANSM, Bruno Beucher, iStock
Septembre 2019



143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr