

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

2016

RAPPORT
D'ACTIVITÉ

ansm

Agence nationale de sécurité
et des produits de santé

Pour
des produits
de santé sûrs,
efficaces, innovants
et accessibles





«
2016 : l'Agence
se transforme pour
répondre aux nouveaux
enjeux de la santé
publique
»

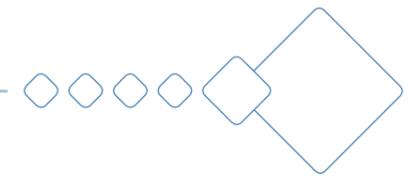
Afin de mieux répondre à ses missions de service public, l'Agence s'est engagée collectivement dans une démarche de transformation, portée par plusieurs projets prioritaires. Le renforcement du pilotage de ses activités, l'optimisation de ses processus, le déploiement d'une démarche qualité, la modernisation de ses outils ont balisé les différentes activités de l'Agence tout au long de l'année 2016.

Première année pleine de mise en œuvre de son Contrat d'objectifs et de performance (COP), 2016 a aussi permis à l'ANSM d'engranger les premiers résultats de ses chantiers d'adaptation des processus et des outils.

L'amélioration de la qualité du service public s'est notamment traduite par la poursuite et le renforcement des actions concourant à la surveillance des produits de santé ainsi qu'à la mise à disposition de produits innovants de façon sécurisée, rapide et équitable pour tous les patients.

L'ANSM a ainsi lancé en 2016 un nouveau programme de suivi du bénéfice/risque, axé sur la gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments, dans lequel 14 substances actives avaient été intégrées à la fin de l'année. Le pilotage du réseau de pharmacovigilance a été renforcé, 21 nouvelles enquêtes de pharmacovigilance ont été ouvertes en 2016 et les résultats de 28 autres enquêtes ont été livrés par les CRPV. Pour la surveillance des dispositifs médicaux, 4 nouveaux correspondants régionaux de matériovigilance et réactovigilance ont été mis en place. L'Agence a géré quelque 1 790 signalements de défaut qualité ayant nécessité 76 rappels de lots et a accompagné 405 ruptures ou risques de ruptures de stock déclarés.

Dans le cadre de sa politique de surveillance, l'Agence a engagé 15 études de pharmacoépidémiologie en 2016 afin de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des médicaments ou classe de médicaments et dispositifs médicaux.



Les activités de contrôle (4 729 bulletins d'analyse émis) et d'inspection (692 dont 8 % à l'étranger) ont donné lieu à de nombreuses décisions administratives parmi lesquelles 59 autorisations d'ouverture d'établissement pharmaceutique, 180 autorisations de modification d'établissement, 3 décisions de suspension totale ou partielle de l'autorisation d'ouverture, mais également 58 injonctions, 7 décisions de police sanitaire et une sanction financière.

La contribution de la France aux travaux européens, tant en matière de surveillance des médicaments, d'évaluation des risques que d'évaluation de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications pour les médicaments ayant déjà une AMM, a été maintenue en 2016. L'ANSM a, par exemple, été rapporteur de 190 dossiers sur les 2 164 inscrits à l'ordre du jour du Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). L'Agence a également contribué à la préparation des deux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux qui vont notablement faire évoluer les modalités de mise sur le marché et de surveillance de ces produits.

L'Agence a renouvelé en 2016 ses instances consultatives dont les travaux contribuent à éclairer les décisions du directeur général. Elle s'est dotée d'un déontologue et a renforcé son organisation pour mettre en application sa politique déontologique rigoureuse afin d'assurer l'impartialité et l'indépendance de ses experts.

L'Agence a poursuivi ses actions d'information et de pédagogie sur la sécurité des produits de santé, d'échanges et de partage des connaissances avec les différentes parties prenantes. Elle a renforcé ses partenariats avec les autres opérateurs du système de santé et participé à 11 plans de santé publique. L'Agence a contribué à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national (114 textes) et européen (37 textes).

Pour mieux s'adapter aux enjeux actuels de la sécurité sanitaire, assurer au mieux ses missions de santé publique tout en fournissant le service public attendu par les patients et les acteurs externes, l'Agence s'est engagée dans une démarche qualité visant dans un premier temps la maîtrise des risques par processus et qui sera, dès 2017, placée au cœur de chacune de ses missions.

Afin de rester en capacité d'exercer ses missions dans un contexte de moyens humains et budgétaires contraints, l'Agence a mené en 2016 un travail de réflexion sur la structuration de ses activités, notamment pour identifier plus clairement ses actions et ses choix prioritaires. Elle a poursuivi les actions d'adaptation et de consolidation des compétences métiers de ses agents à travers notamment une politique de formation accompagnant le parcours des agents dès leur prise de fonction et la structuration de référentiels métiers répondant aux objectifs de gestion prévisionnelle des emplois et des compétences.

Parallèlement à son engagement pour accroître sa performance, l'amélioration de la qualité de vie au travail a été renforcée à travers la poursuite d'un plan de prévention des risques psychosociaux, une politique volontariste d'insertion et de maintien dans l'emploi des agents en situation de handicap, mais aussi l'expérimentation du télétravail.

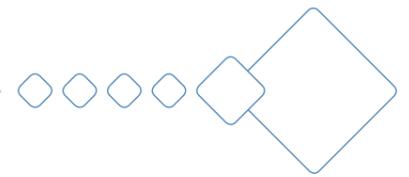
La mobilisation de toutes les équipes au service de la santé publique et de la transformation de l'Agence a été constante tout au long de l'année et doit être saluée.

Catherine de Salins

Présidente du Conseil d'administration
de l'ANSM

Dominique Martin

Directeur général de l'ANSM



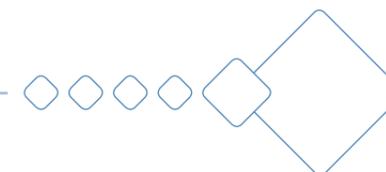
Sommaire

Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie	18
Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation pour les patients	72
Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication	98
Renforcer l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation	136
Annexes	157

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1^{er} mai 2012 par application de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Elle assure la sécurité des médicaments et des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle partage, en toute transparence, ses décisions et son action sur les produits de santé avec tous les acteurs de la santé, les fabricants et le public afin de leur permettre de les comprendre et de se les approprier. Ses missions de service public s'exercent dans le seul intérêt des patients.

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

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.



Ses axes stratégiques

- ◆ Garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- ◆ Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé
- ◆ Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication
- ◆ Renforcer l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation

Ses missions

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

Produits de santé sous compétence de l'ANSM

Médicaments

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

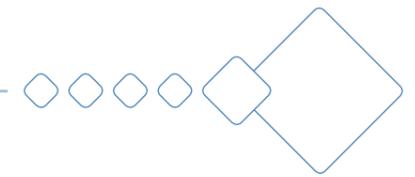
Produits biologiques

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

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

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

Produits biocides, cosmétiques et de tatouage



Garantir la sécurité des produits de santé

2 800 substances actives sont commercialisées en France, dont **30 %** de médicaments génériques

Au 31 décembre 2016, le rapport bénéfice/risque de **14** substances actives était en cours de révision ou de réévaluation

55 761 déclarations d'effets indésirables ont été enregistrées par les centres régionaux de pharmacovigilance dont 3 061 par des patients et **29 963** cas d'effets indésirables graves ont été déclarés *via* les laboratoires pharmaceutiques

21 enquêtes nationales de pharmacovigilance ont été ouvertes par l'ANSM

2 414 signalements d'erreurs médicamenteuses ou de risque d'erreur médicamenteuse ont été rapportés à l'ANSM et **1 790** signalements de défauts de qualité

L'ANSM a géré **405** ruptures d'approvisionnement avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables

Produits sanguins et produits biologiques issus du corps humain

7 618 effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de produits sanguins labiles

544 effets indésirables ont été reçus en biovigilance (organes, tissus, cellules, lait maternel et produits thérapeutiques annexes)

Dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic *in vitro*

15 961 effets indésirables ont été déclarés en matériovigilance (dispositifs médicaux) dont 129 reçus de patients et associations de patients

1 474 effets indésirables ont été déclarés en réactovigilance (Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*)

Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

11 909 patients inclus dans le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte pour des médicaments

14 029 patients en initiation de traitement inclus dans le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives

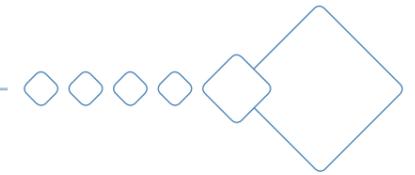
1 033 essais cliniques autorisés dont 756 pour les médicaments et 227 pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

114 nouveaux médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée dont 13 pour lesquels la France a été rapporteur

Financement de **10** nouveaux projets de recherche académique

565 AMM délivrées dont 406 médicaments génériques, dans le cadre de la procédure nationale et des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle

La France, par le biais des laboratoires de contrôle de l'ANSM, est le **premier** État membre libérateur de vaccins sur le marché français et européen



Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication

Instances

- ◆ **3** commissions consultatives
- ◆ **4** comités techniques d'interface avec les réseaux de vigilance
- ◆ **5** comités français de pharmacovigilance
- ◆ **23** groupes de travail créés
- ◆ **14** CSST (Comités scientifiques spécialisés temporaires) actifs

Déontologie

- ◆ **3 411** DPI contrôlées
- ◆ **4 155** analyses déontologiques réalisées par le service de déontologie

Information/échanges

- ◆ **100** points d'information mis en ligne sur le site de l'ANSM
- ◆ **4** bulletins des vigilances
- ◆ **2 622 296** visiteurs sur le site Internet de l'ANSM
- ◆ **22 400** abonnés à la newsletter *ANSM Actu*
- ◆ **7 571** abonnés au compte Twitter de l'ANSM fin 2016
- ◆ **6 500** articles de presse et/ou sujets de radio ou de télévision sur les sujets de l'ANSM
- ◆ **106** demandes CADA (Commission d'accès aux documents administratifs) adressées à l'ANSM
- ◆ **4** projets associatifs soutenus (80 000 € au total)
- ◆ **3** réunions du groupe de travail consacré aux médicaments utilisés en pédiatrie du Comité d'interface avec les associations de patients

Recherche scientifique

- ◆ **15** études de pharmacoépidémiologie lancées
- ◆ Publication des résultats de **6** études de pharmacoépidémiologie
- ◆ **13** publications des équipes de l'ANSM dans les revues scientifiques internationales

Mobiliser l'inspection et le contrôle en laboratoire

692 inspections ont été réalisées en 2016 dont 12 % inopinées et 8 % à l'étranger

4 729 bulletins d'analyse issus des travaux en laboratoire ont été produits

Renforcer l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation

949 ETP (équivalents temps plein) au 31 décembre 2016

45 ans âge moyen des agents

72 % de femmes

4 jours de formation en moyenne par agent de l'ANSM

Budget de **128,7 M€** en autorisation d'engagement et de 132,3 M€ en crédits de paiements

FAITS MARQUANTS 2016

Janvier

- ◆ La RTU **Truvada** dans la prophylaxie préexposition (PrEP) au VIH établie par l'ANSM est effective en attendant l'extension d'indication dans cette situation, accordée en août 2016 par la Commission européenne
- ◆ **Inspection réalisée en urgence** de la société Biotrial à Rennes, concernée par les effets indésirables graves survenus dans le cadre d'une recherche biomédicale chez des volontaires sains d'un médicament expérimental développé par la société Bial
- ◆ Rapport d'enquête sur les dispositifs de **transport automatisé** des produits sanguins labiles et recommandations
- ◆ Lancement du **cinquième appel à projets de recherche scientifique** visant à améliorer les connaissances sur le mésusage des médicaments et des dispositifs médicaux
- ◆ Lancement du **cinquième appel à projets auprès des associations de patients** afin de promouvoir des initiatives visant à favoriser le bon usage et la sécurité d'emploi des produits de santé
- ◆ Publication des résultats d'une étude de l'ANSM sur les **Risques hémorragiques et thromboemboliques associés à la double anticoagulation par AVK et héparinothérapie (HBPM) lors de l'initiation de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans complication**
- ◆ Contrôle du marché des tests rapides d'orientation diagnostique de la syphilis: **bilan de la sensibilité et de la spécificité**
- ◆ Mise en œuvre opérationnelle du **système d'information budgétaire** et comptable Sifas mutualisé avec 5 agences sanitaires

Février

- ◆ Journée de la qualité des études de **bioéquivalence**
- ◆ Publication de l'*Étude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France sur la période de mars 2012 à février 2015*
- ◆ **22 groupes de travail** renouvelés ou créés

Mars

- ◆ Organisation de **2 réunions d'information** à destination des établissements pharmaceutiques afin de faire un point sur les évolutions réglementaires récentes et les bonnes pratiques de fabrication ou de distribution
- ◆ Mise en place de mesures de **sécurisation des essais cliniques** de phase 1 sur les volontaires sains
- ◆ Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes: **mise en garde** de l'ANSM à l'attention de l'ensemble des acteurs concernés
- ◆ Installation de la **Commission d'évaluation initiale** du rapport bénéfice/risque des produits de santé
- ◆ Participation au **10^e congrès de la Médecine Générale France à Paris**

Avril

- ◆ Installation de la **Commission de suivi du rapport** bénéfice/risque des produits de santé
- ◆ Installation de la **Commission des stupéfiants et psychotropes**
- ◆ Publication d'un bilan d'une enquête de matériovigilance concernant le **risque de réactions allergiques** lié aux dialyseurs
- ◆ Publication du Bilan de **surveillance renforcée** des défibrillateurs automatisés externes 2015-2016
- ◆ **Suspension de la mise sur le marché** des produits éclaircissants de la peau présentés en solution injectable
- ◆ **Réglementation** des produits cosmétiques – Publication d'un questions/réponses

Mai

- ◆ L'ANSM a accueilli la **21^e réunion annuelle** du réseau des laboratoires officiels de Contrôle des médicaments (OMCLs)
- ◆ Publication d'un état des lieux sur les médicaments **biosimilaires**
- ◆ Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables: **17 recommandations** aux industriels pour limiter les erreurs médicamenteuses
- ◆ Rappel des données récentes et anciennes sur les **risques de troubles neurodéveloppementaux** chez les enfants exposés *in utero* à certains antidépresseurs
- ◆ Sondes de défibrillation implantables: **état des lieux** et bilan de surveillance
- ◆ Étiquetage relatif aux phtalates dans un dispositif médical – **Avis aux fabricants**
- ◆ **Contrôle** du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP – Rapport
- ◆ Décision du directeur général **réformant le Comité de déontologie**
- ◆ **Diffusion** de la charte de déontologie de l'ANSM
- ◆ Quatrième Journée **d'information et d'échanges** avec les associations de patients
- ◆ **Nomination** de Catherine de Salins à la présidence du Conseil d'administration

Juin

- ◆ Réunion d'information sur l'actualisation du **Protocole Standard Prion** (PSP)
- ◆ **Solution buvable de tramadol chez l'enfant**: attention aux erreurs médicamenteuses
- ◆ Prégabaline (Lyrica et génériques): **mise en garde de l'ANSM** sur les risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance
- ◆ Participation au **Benchmarking of European Medicines Agency** (BEMA IV)

Juillet

- ◆ Mise à disposition d'un **spray nasal de naloxone** auprès des usagers de drogues pour le traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes dans le cadre d'une ATU de cohorte
- ◆ **Méningitec**: les résultats des analyses complémentaires réalisées par l'ANSM, ainsi que l'avis des experts sollicités dans le cadre d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), confirment l'absence de risque lié au défaut qualité pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Méningitec
- ◆ Biocompatibilité des implants mammaires à surface texturée: **résultats des investigations**
- ◆ Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux **rayonnements ionisants** – Bilan d'activité 2015
- ◆ Désignation du déontologue de l'ANSM: Élisabeth Héral

Août

- ◆ Publication du rapport ANSM-HAS **Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014**: à partir des données du SNIIRAM
- ◆ **Pose d'ongles artificiels**: l'ANSM informe sur les risques et les précautions à prendre
- ◆ **Publication de l'étude** *Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014: une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM*

Septembre

- ◆ Baclofène: l'ANSM révisé la RTU dans un objectif de simplification et procède à un **examen complet des données d'efficacité et de sécurité du baclofène** dans une perspective d'analyse du rapport bénéfice/risque de ce médicament afin de déterminer ses conditions d'utilisation dans la maladie alcoolique
- ◆ Risques de surdosage grave de la **colchicine**: rappel des règles de bon usage
- ◆ **Résultats** des appels à projets lancés en direction des chercheurs et des associations de patients
- ◆ **Dénotification** ou arrêt d'activité d'organismes notifiés: mise en œuvre par l'ANSM d'une procédure afin d'en gérer les conséquences pour les fabricants qui recourraient à leurs services. Ces principes de gestion ont fait l'objet d'un consensus entre autorités compétentes européennes
- ◆ Participation au **6^e Forum des médecins ruraux européens** à Marseille
- ◆ Mise en place d'un **nouveau Comité d'interface** avec le Collège de la médecine générale
- ◆ **Renouvellement** du Comité d'interface avec les associations de patients

Octobre

- ◆ **Participation à la campagne institutionnelle d'information** sur les médicaments génériques

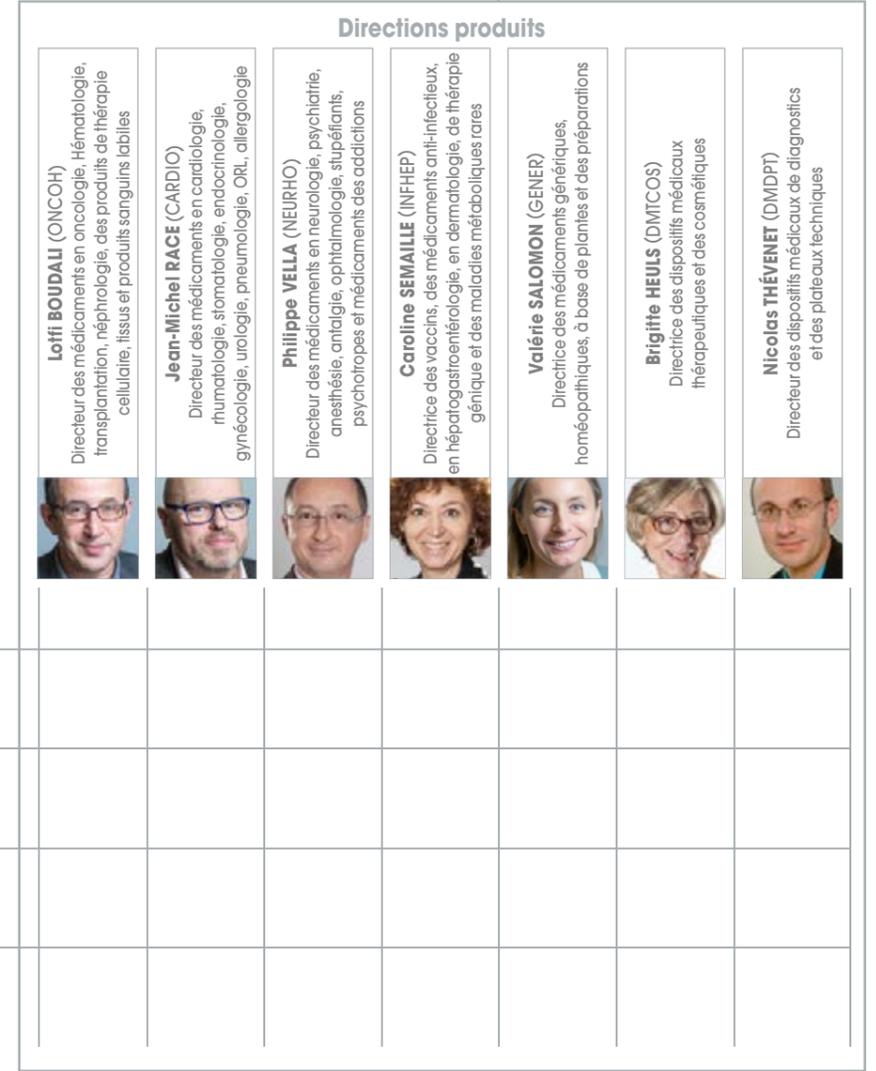
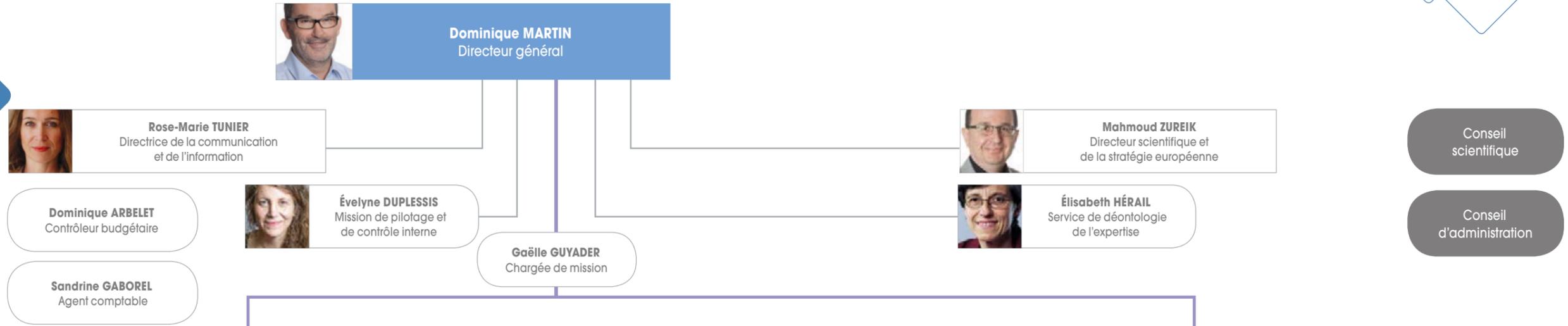
Novembre

- ◆ Publication du **rapport sur la consommation d'antibiotiques** en France de 2000 à 2015
- ◆ Publication d'une plaquette consacrée à l'**analyse des consommations** et des résistances en partenariat avec l'Anses et Santé publique France
- ◆ Nouvelles décisions de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle afin de **clarifier le champ d'application** de chacune de ces deux décisions
- ◆ Publication des résultats d'une étude de l'ANSM sur la prise en charge thérapeutique des **patients atteints de MICI** en France
- ◆ Participation au **congrès annuel du Collège national des généralistes enseignants** à Grenoble

Décembre

- ◆ **Durogesic** (fentanyl): changement de couleur du patch pour limiter les risques d'erreur médicamenteuse
- ◆ Suite à des complications graves survenues chez quatre patients du CHU de Nantes (utilisation du protocole BEAC), **une enquête a été immédiatement réalisée** sur la qualité des lots des spécialités concernées, qui n'a pas été remise en cause
- ◆ **Mise à jour** des bonnes pratiques de fabrication par décision du directeur général de l'ANSM
- ◆ **Publication de l'étude** *Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2*

Organigramme
Juillet 2017



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

1. La surveillance des médicaments..... 20

- ◆ La surveillance des données d'utilisation des médicaments
- ◆ La réalisation d'études indépendantes en pharmacoépidémiologie
- ◆ La surveillance et la gestion des risques
- ◆ La surveillance de l'approvisionnement du marché
- ◆ Le contrôle de la publicité

2. La surveillance des produits sanguins et des autres produits biologiques issus du corps humain 40

- ◆ L'hémovigilance ou la surveillance de la chaîne transfusionnelle
- ◆ La biovigilance ou la surveillance de la chaîne de prélèvement des organes, des tissus, des cellules

3. La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*..... 43

- ◆ La surveillance des incidents et des risques d'incident
- ◆ L'activité du contrôle du marché
- ◆ Le contrôle de la publicité

4. La surveillance des autres produits de santé 56

- ◆ La surveillance des produits cosmétiques
- ◆ La surveillance des produits de tatouage

5. L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé 58

- ◆ L'inspection des essais cliniques et non cliniques
- ◆ L'inspection des médicaments et de leurs matières premières
- ◆ L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques
- ◆ L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- ◆ L'inspection des produits cosmétiques

6. Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire..... 67

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

1.

LA SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS

La surveillance des médicaments recouvre l'ensemble des activités mises en œuvre après leur autorisation de mise sur le marché permettant d'assurer :

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

La surveillance des données d'utilisation des médicaments

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

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

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

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ En 2016, l'ANSM a publié une actualisation du rapport sur la consommation d'antibiotiques en France couvrant la période de 2000 à 2015.
- ▶ Par ailleurs, la surveillance des antibiotiques a fait l'objet, en partenariat avec l'Anses et Santé publique France, d'un travail spécifique : une plaquette, consacrée à l'analyse des consommations et des résistances, a été publiée en novembre à l'occasion de la journée européenne d'information sur les antibiotiques.

FOCUS

La surveillance pour la détection de mésusages de médicaments

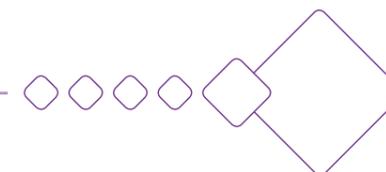
La surveillance de l'usage des médicaments a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle et de détecter, quantifier et évaluer les conséquences potentielles de tout usage non conforme aux termes de l'autorisation ou d'une RTU, dans le but notamment de prévenir toute pratique qui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

Les signaux d'usages médicamenteux non conformes aux termes de l'autorisation ou d'une RTU peuvent émaner de sources multiples :

- ◆ ils sont le plus souvent issus de signalements et informations recueillis par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance 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, etc.) constituent également une source d'information privilégiée sur les pratiques en vie réelle ;
- ◆ de même, les échanges que l'ANSM entretient avec ses partenaires institutionnels et avec l'Assurance maladie sont essentiels à la détection et à la prévention des mésusages ;
- ◆ par ailleurs, certains usages non conformes aux termes de l'autorisation ou d'une RTU sont identifiés grâce aux activités de surveillance et d'évaluation de l'ANSM. La détection de consommations « anormales » quantitativement ou qualitativement peut être basée par exemple sur le suivi de l'évolution de la consommation au cours du temps, sur la mesure d'un écart entre population cible et population rejointe ou sur une comparaison internationale de consommation dans les classes pharmacothérapeutiques identifiées à risque d'usage non conforme ;
- ◆ enfin, les industriels 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. 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

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Topiramate (Épitomax® et ses génériques) : mise en garde sur l'utilisation hors AMM dans les troubles de l'humeur (octobre 2016).**
- ▶ **Risques de surdosage grave de la colchicine – Rappel des règles de bon usage (septembre 2016).**
- ▶ **L'ANSM met en garde contre l'association, hors AMM, d'hormone de croissance avec des analogues de la GnRH ou des inhibiteurs de l'aromatase chez l'enfant/adolescent (septembre 2016).**
- ▶ **Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : Antasol®, Entonox®, Kalinox®, Oxynox® : Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi (septembre 2016).**
- ▶ **Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage (mai 2016).**
- ▶ **Mise en garde sur l'utilisation hors AMM de l'aripiprazole (Abilify® et génériques) et sur le risque de suicide (février et avril 2016).**



toute information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices, notamment les résultats des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'AMM, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'AMM et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place un guichet centralisant les signalements d'usage non conforme et publié en septembre 2015 un guide destiné à conduire les exploitants de spécialités pharmaceutiques pour le signalement de prescriptions médicamenteuses non conformes dont ils ont connaissance. L'objectif est d'identifier les situations d'usage non conforme et de recueillir les informations nécessaires à l'évaluation de l'impact en termes de santé publique, afin de mettre en place, si nécessaire, les mesures adaptées pour prévenir ou réduire l'usage non conforme.

En 2016, dans le cadre de cette surveillance et à partir de l'ensemble des sources de signaux susmentionnées, 39 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 2016 pour 49 % d'entre elles. Les autres situations étaient en cours d'évaluation au 31 décembre 2016.

La réalisation d'études indépendantes en pharmacoépidémiologie (voir chapitre 3)

Avec la création en 2012 d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé rattaché à la direction scientifique et de la stratégie européenne, l'ANSM dispose ainsi des compétences nécessaires pour réaliser de façon autonome des études en pharmacoépidémiologie depuis l'élaboration des protocoles d'études jusqu'à l'analyse critique et la communication des résultats. Ces études sont conduites à partir des différentes bases de données disponibles, notamment les données du système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM). Elles contribuent à renforcer la surveillance des produits de santé en vie réelle.

► Lire page 122 « La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence » ◀

La surveillance et la gestion des risques

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

Le programme annuel de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments

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 réévaluation du rapport bénéfice/risque peut survenir dans différents contextes de gestion de risque :

- ◆ suite à un signal de risque d'effets indésirables ;
- ◆ suite 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 2015, le programme de suivi du rapport bénéfice/risque, concernant 31 substances actives, engagé par l'Agence en 2011 et axé sur la révision (basée sur les données immédiatement disponibles) et la réévaluation (basée sur l'ensemble des données disponibles sur les bénéfices et la sécurité d'emploi du médicament y compris celles dont dispose(nt) le(s) laboratoire(s)) des anciennes AMM est arrivé à son terme.

En 2016, un nouveau programme de suivi du bénéfice/risque a débuté, 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, à des restrictions d'indications, des modifications des informations de l'AMM et des modifications des conditions de prescription et de délivrance¹.

Au 31 décembre 2016, le rapport bénéfice/risque de 14 substances actives était en cours de révision ou de réévaluation¹.

FOCUS

Liste des substances actives et spécialités en cours de révision ou de réévaluation du rapport bénéfice/risque au 31 décembre 2016

Paracétamol/poudre d'opium/caféine [Lamaline®], dexaméthasone/salicylamide/salicylate d'hydroxyéthyle [Percutalgine®], chlorhydrate d'isothipendyl [Apaisyl®], mésilate d'almitrine [Vectarion®], prométhazine [Phénergan®], alimémazine [Théralène®], porfimère [Photofrin®], méphénésine [Décontractyl®], triglycérides d'acides oméga-3 [Ysomega®], troxérutine/chlorhydrate d'heptaminol/extrait de ginkgo [Ginkor®], chlorhydrate de cicléstanine [Tenstaten®], ténoxicam [Tilcotil®], chlorambucil [Chloraminophène®] et niaouli.

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 en cours d'essai clinique ou bénéficiant d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Elle 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.

1. Tableau récapitulatif des avis rendus par la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque en 2016 en annexe 1, p. 157.

En France, les médecins, les chirurgiens-dentistes, les pharmaciens et les sages-femmes ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au CRPV dont ils dépendent. Les 31 CRPV enregistrent les cas d'effets indésirables (EI) qu'ils reçoivent dans la base nationale de pharmacovigilance. 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.

Tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament peut également en faire la déclaration auprès du CRPV dont il dépend.

Par ailleurs, toute personne habilitée à prescrire, dispenser ou administrer des médicaments dérivés du sang doit déclarer immédiatement la survenue d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang même si elle n'a pas directement prescrit, dispensé ou administré le médicament en cause.

Depuis juin 2011, les patients et les associations de patients agréées peuvent également déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé.

Par ailleurs, toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance avec l'objectif d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments, dans un but de réduction des risques et si besoin de prendre des mesures appropriées. Ce service est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM et de l'Agence des médicaments européenne (EMA/European Medicines Agency).

Sur le plan national et européen, l'ANSM est engagée dans un processus continu d'amélioration de la qualité de son organisation dans le domaine des vigilances et notamment de la pharmacovigilance.

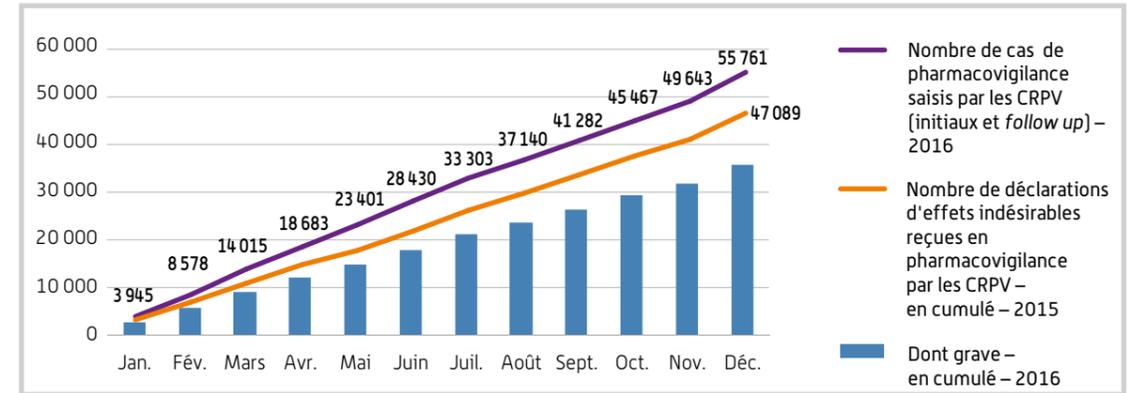
L'accent a été mis en 2016 dans les domaines suivants :

- ◆ renforcement du pilotage du réseau de pharmacovigilance afin d'affirmer le rôle des CRPV en améliorant l'efficacité de l'organisation avec notamment la mise en œuvre progressive d'indicateurs d'activité et de performance des centres dans le cadre de la nouvelle convention ANSM-CHU-ARS 2016-2018 et de leur suivi à travers un rapport d'activité commun avec la DGOS dès 2016. Elle s'appuie sur un comité de suivi mis en place en 2015 et doit tenir compte de la réforme des vigilances et de la réforme territoriale ;
- ◆ mise en œuvre et application des recommandations de l'audit de pharmacovigilance conduit en 2015 selon le plan d'action défini avec la mise en place des processus revus afin de sécuriser et simplifier le processus interne de pharmacovigilance (traitement, délais, qualité scientifique, traçabilité et plan de charge) ;
- ◆ poursuite du programme d'amélioration et de modernisation des systèmes d'information existants et développement de nouvelles bases de données, en particulier dans le domaine des vigilances. Ce programme est destiné notamment à répondre à terme aux exigences européennes ;
- ◆ poursuite de la participation active à la mise en place du futur portail des signalements porté par la DGS (ouverture en mars 2017).

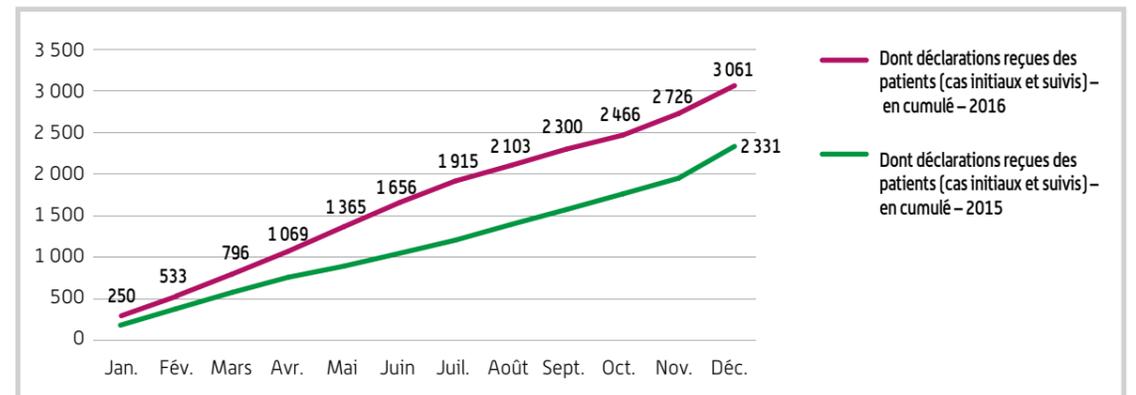
Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV*	38 296	46 843	46 497	47 089	55 761
dont cas d'effets indésirables graves	25 331	31 089	30 156	30 412	35 622
dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	1 446	2 151	1 983	2 331	3 061
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques*	23 975	28 180	26 478	29 469	29 963

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

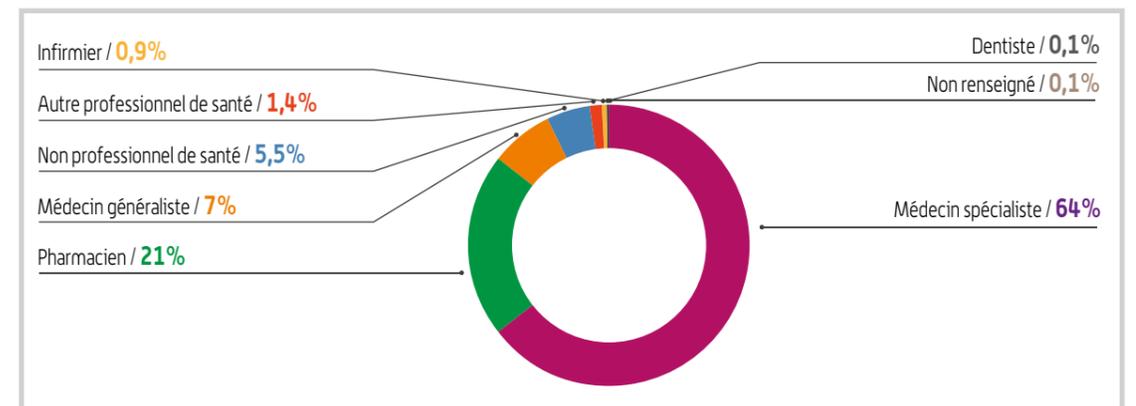
Déclarations des cas d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance – comparaison des données cumulées 2016 vs 2015

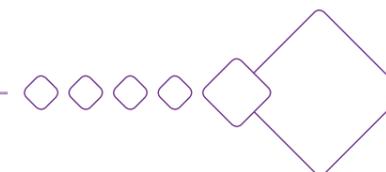


Déclarations d'effets indésirables en pharmacovigilance reçues des patients – comparaison des données cumulées 2016 vs 2015



Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance en 2016





Enquêtes nationales de pharmacovigilance

Les enquêtes de pharmacovigilance permettent par l'analyse de l'ensemble des données disponibles en termes de pharmacovigilance (notifications, littérature, détection statistique, etc.) de caractériser le risque lié à l'exposition au médicament: par exemple confirmer un nouveau signal, identifier un risque lié à un mésusage, ou surveiller l'évolution d'un risque déjà identifié. En 2016, 105 enquêtes de pharmacovigilance étaient en cours.

Nombre d'enquêtes nationales de pharmacovigilance décidées par l'ANSM en comité technique de pharmacovigilance

2013	2014	2015	2016
9	24	14	21

En 2016, l'ANSM a ouvert 21 nouvelles enquêtes de pharmacovigilance. En complément, 28 enquêtes nationales de pharmacovigilance réalisées par les CRPV ont été présentées au cours des 10 séances du comité technique de pharmacovigilance qui se sont tenues en 2016. Dans ce cadre, le comité technique de pharmacovigilance a notamment émis les avis suivants:

- ◆ déclenchement d'une révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque pour 3 substances actives (2 autres demandes de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque ont été formulées suite à des cas marquants);
- ◆ modification des conditions de prescription et de délivrance pour une substance active;
- ◆ modification des informations de l'AMM pour 6 substances actives.

Depuis septembre 2016, une détection automatisée de signaux a été mise en place sur la base nationale de pharmacovigilance. Les résultats sont systématiquement communiqués aux CRPV en charge d'enquêtes.

La contribution de la France à la pharmacovigilance européenne

Le système national de pharmacovigilance s'intègre naturellement dans une organisation européenne de la pharmacovigilance. La France participe ainsi notamment au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et alimente la base de données EudraVigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA/European Medicines Agency).

La base de données européenne EudraVigilance est le point de collecte unique de tous les effets indésirables graves provenant des autorités compétentes nationales ou des titulaires d'AMM en Europe. La France y contribue de façon importante par le biais des:

- ◆ données collectées par les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance;
- ◆ données collectées directement par les laboratoires pharmaceutiques sur le territoire national.

En 2016, plus de 1,2 million de cas d'effets indésirables, dont un peu plus de 47 000 en provenance de patients, ont été rapportés à la base de données européenne (EudraVigilance), soit un nombre comparable à l'année précédente. Le nombre total de notifications en provenance des CRPV représente environ 16 % (55 761) des notifications par les États membres (339 544) en provenance de l'UE alors que la population française représente 13 % de la population de l'UE.

Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	2013	2014	2015	2016
Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	1565	1648	1932	2164
– dont France rapporteur	200	163	224	187

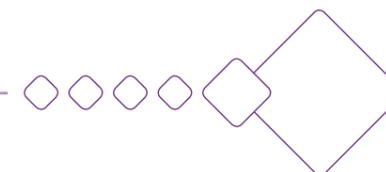
PRAC France rapporteur Type de procédure								
2016	Arbitrage	Signaux	Risk Management Plan (RMP)	Periodic Safety Updated Report (PSUR)	Post-Autorisation safety studies (PASS)	Renewal of Marketing Authorisation	Autres	Total
Jan.	0	0	6	3	9	1	0	19
Fév.	0	0	6	6	2	5	1	20
Mars	0	0	5	8	4	0	2	19
Avril	0	0	2	3	2	0	1	8
Mai	0	1	4	6	0	4	2	17
Juin	0	0	4	6	2	0	1	13
Juil.	0	0	5	7	4	0	0	16
Sept.	0	2	8	11	4	0	1	26
Oct.	0	0	4	6	3	2	1	16
Nov.	0	0	4	5	3	1	0	13
Déc.	0	0	6	7	3	4	0	20
Total	0	3	54	68	36	17	9	187

FAITS MARQUANTS 2016

▶ Chaque mois, l'ANSM publie sur son site Internet un retour d'information sur les avis et recommandations du PRAC, comité européen pour l'évaluation des risques en pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (EMA/European Medicines Agency).

▶ Dans le cadre des travaux du PRAC, la France est l'État rapporteur pour l'évaluation des rapports périodiques sur les bénéfices et les risques (PBRER) de 115 substances inscrites sur la liste européenne des substances actives et combinaisons de substances actives soumises à des AMM dans plus d'un État membre.

▶ Concernant les évaluations groupées des données de sécurité d'emploi pour l'ensemble des spécialités contenant une même substance active (PSUSA), en 2016, l'ANSM s'est chargée de l'évaluation et de la rédaction de rapports pour 61 substances actives. Elle a également fait remonter des commentaires au niveau européen sur 92 rapports d'évaluation concernant des substances actives pour lesquelles la France n'est pas l'État rapporteur, mais identifiés comme des dossiers prioritaires sur la base de critères prédéfinis.



Bilan des procédures d'arbitrage

Les procédures d'arbitrage servent à répondre aux préoccupations concernant la sécurité ou le rapport bénéfice/risque d'un médicament, ou encore à régler un désaccord entre États membres sur l'usage d'un médicament. Lors d'un arbitrage, l'Agence est sollicitée afin de mener, pour le compte de l'Union européenne, une évaluation scientifique sur un médicament particulier ou une classe de médicaments, en vue d'apporter une recommandation harmonisée pour l'ensemble de l'Union européenne (UE). La recommandation deviendra par la suite une décision juridiquement contraignante à travers l'UE émise par la Commission européenne ou le CMDh si elle concerne uniquement des médicaments autorisés selon la procédure nationale mais présents dans plusieurs États membres.

- ◆ 19 procédures d'arbitrage ont été finalisées en 2016²,
- ◆ dont 6 concernaient la pharmacovigilance (selon les articles 31, 20 ou 107i de la législation en matière de pharmacovigilance).

Les 13 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.

En 2016, l'ANSM a poursuivi sa réflexion sur le renforcement de sa position au sein de la pharmacovigilance européenne, notamment au sein du PRAC, avec la poursuite des échanges et le développement de liens étroits entre les représentants français au PRAC et les directions produits de l'Agence, tant sur des aspects réglementaires ou organisationnels que sur des aspects scientifiques.

Depuis 2015, un pôle dédié au sein de la direction scientifique et de la stratégie européenne, rassemble les représentants au PRAC, au CHMP et au CMDh. Leur mission est de suivre l'évolution des positions et des contributions françaises dans le cadre des travaux des différents comités européens relatifs au médicament au travers d'indicateurs permettant d'évaluer l'impact des positions françaises, notamment pour les dossiers « à enjeu majeur » et de renforcer la coordination et le pilotage de l'ensemble des activités européennes de l'Agence.

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Aflibercept (Zaltrap®): informations relatives au risque d'ostéonécrose de la mâchoire (17/03/2016).**
- ▶ **Idelalisib (Zydelig®): restrictions concernant son utilisation dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF) en rechute à la suite de nouveaux résultats d'essais cliniques (24/03/16).**
- ▶ **Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL (Glivec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif®, Iclusig®): le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant initiation du traitement, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B (07/04/2016).**
- ▶ **Pomalidomide (Imnovid®): nouvelle recommandation importante pour le dépistage du virus de l'hépatite B avant l'initiation du traitement (25/04/2016).**
- ▶ **Thalidomide Celgene®: recommandations importantes relatives à la réactivation virale et l'hypertension artérielle pulmonaire (22/06/2016).**
- ▶ **Blinatumomab (Blincyto®): risque de pancréatite (28/10/2016).**
- ▶ **Lénalidomide (Revlimid®): nouvelles recommandations importantes relatives à la réactivation virale (09/11/2016).**
- ▶ **Aprélimast (Otezla®): nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires (24/11/2016).**

2. Tableau complet des procédures d'arbitrage en annexe 2, p. 159.

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Erlotinib (Tarceva®): restriction de l'indication dans le traitement de maintenance des cancers bronchiques non à petites cellules aux seuls patients dont les tumeurs présentent une mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (15/01/2016).**
- ▶ **Association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (Viekirax®) avec ou sans dasabuvir (Exviera®): traitement non recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) (06/01/2016).**

La contribution de la France à la pharmacovigilance internationale

VigiBase est une base de données internationale de pharmacovigilance mise en place en 1978. 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'Organisation mondiale de la santé (OMS). Plus de 110 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance. La France est le 4^e des pays contributeurs, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis. Au 31 décembre 2016, elle avait transmis au total 560 880 cas issus de la Base nationale de pharmacovigilance.

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR* au 31/12/2016
États-Unis	6 784 199
Corée du Sud	790 069
Grande-Bretagne	719 046
France	560 880
Chine	556 694
Allemagne	541 064
Canada	529 652
Italie	333 265
Thaïlande	330 016
Autres	9 658 240
Total	14 018 926

* ICSR: individual case safety report (déclaration de cas d'effet indésirable).

Les mesures de réduction du risque

L'usage du médicament est encadré par des mesures de routine (Résumé des caractéristiques du produit destiné aux professionnels, notices destinées aux patients, statut de prescription, etc.) qui permettent de raisonner son utilisation. Lorsque ces ressorts ne suffisent pas à assurer un usage sûr et efficace, d'autres mesures peuvent être mises en œuvre, destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient :

- ◆ lettres aux professionnels de santé: 39 ont été diffusées en 2016 dans un contexte de gestion de risque, dont 34 pour des raisons de sécurité produits;
- ◆ mesures additionnelles de réduction du risque: outils ou documents d'information à destination des professionnels de santé et/ou des patients sous forme de divers supports (lettres, guides, check-list, brochures, cartes patients, programmes de formation):
 - 23 substances actives ont fait l'objet de nouvelles mesures additionnelles en 2016 (correspondant à 48 documents diffusés), dont 19 dans le cadre de l'AMM (nouvelles substances actives ou extension d'indication) et 4 dans le cadre de la surveillance de substances actives déjà commercialisés,

- des mesures additionnelles ont été validées pour 5 substances actives génériques qui doivent appliquer les mêmes mesures que la spécialité de référence,
- 34 mesures additionnelles ont fait l'objet d'une mise à jour (59 documents);
- ◆ programme d'accès restreint: l'accès au produit est soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, dispensation ou d'utilisation.

Ces mesures peuvent se combiner, par exemple dans le cadre d'un plan de prévention des grossesses. Ainsi, **13 substances actives tératogènes font l'objet du plan de prévention des grossesses, nécessitant notamment la signature d'un accord de soins.**

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, etc.), la prise en charge des effets indésirables et l'incitation à leur déclaration.

FAITS
MARQUANTS
2016

Plan de prévention des grossesses:

► **Mycophénolate (CellCept® et génériques, Myfortic®): le mycophénolate est un tératogène majeur qui expose à un risque accru d'avortements et de malformations congénitales en cas d'exposition au cours de la grossesse. Afin de limiter ce risque, trois documents ont été mis à disposition:**

- un guide à l'attention des professionnels de santé, soulignant les risques associés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse et les mesures devant être prises pour réduire ces risques;
- un guide à remettre à tous les patients par le prescripteur, les alertant sur les risques associés à un traitement par mycophénolate pour l'enfant à naître, expliquant comment réduire ces risques et la nécessité d'anticiper un projet de grossesse, afin de permettre un changement de traitement;
- un formulaire d'accord de soins et de contraception pour les femmes susceptibles de procréer, afin de garantir que la patiente soit pleinement informée et comprenne les risques liés à la prise de mycophénolate au cours de la grossesse. Le parcours de soins est sécurisé dans la mesure où le formulaire doit être signé par le médecin spécialiste prescripteur et la patiente tous les 6 mois. Le pharmacien ne peut délivrer le traitement que sur présentation de ce formulaire signé qui doit accompagner l'ordonnance médicale.

► Par ailleurs, différents travaux ont été commencés dans le cadre du renforcement de la stratégie globale de prévention des risques médicamenteux liés à l'exposition pendant la grossesse.

FOCUS

Mesures de réduction des risques liés à l'utilisation pendant la grossesse des médicaments contenant du valproate ou ses dérivés

Les enfants exposés pendant la grossesse aux médicaments à base de valproate ou ses dérivés présentent un risque élevé de malformations congénitales ainsi qu'un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Compte tenu de ces risques, une réévaluation de ces médicaments à l'échelle européenne a été entamée en 2013.

À l'issue de cette réévaluation, un ensemble de mesures de réduction des risques a été mis en place en France. Ces mesures concernent à la fois les professionnels de santé et les patientes:

- ◆ mise à disposition d'un matériel éducatif: il s'agit d'un guide pour le prescripteur, d'une brochure d'information pour les patientes, et d'un formulaire d'accord de soins;
- ◆ de nouvelles conditions de prescription et de délivrance applicables depuis mai 2015 pour les initiations de traitement, et depuis le 1^{er} janvier 2016 pour tous les traitements en cours:
 - ◆ ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses,
 - ◆ une prescription annuelle par un médecin spécialiste est obligatoire (neurologue, psychiatre ou pédiatre selon l'indication),
 - ◆ aucune délivrance de ces spécialités ne peut se faire aux patientes sans présentation de la prescription initiale annuelle par un spécialiste et du formulaire d'accord de soins;
- ◆ apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur de ces médicaments depuis la fin du premier trimestre 2016, mesure spécifiquement mise en place en France.

Ces mesures seront complétées en 2017, notamment au travers de la mise à disposition d'une carte patiente. Celle-ci a pour objectif de rappeler à la patiente les risques encourus chez l'enfant à naître en cas d'exposition *in utero* aux spécialités à base de valproate ou ses dérivés, ainsi que la nécessité d'avoir un moyen de contraception efficace lors de ce traitement. Un pictogramme sera également ajouté dès 2017 sur les boîtes de ces médicaments.

Par ailleurs, l'ANSM a entamé une réévaluation des risques associés à une exposition *in utero* pour tous les antiépileptiques, autres que le valproate, qui sera finalisée en 2017.

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 ou les risques d'erreur médicamenteuse (erreurs latentes), ainsi que sur les erreurs médicamenteuses donnant lieu à des effets indésirables, en coordination avec la pharmacovigilance.

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

En 2016, 2 414 signalements ont été rapportés à l'ANSM dont 1 982 erreurs avérées, 179 erreurs potentielles et 253 risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes). Parmi les signalements d'erreurs avérées, 60 % ont entraîné un effet indésirable (dont la moitié considérée comme grave au regard des critères de la pharmacovigilance), 36 % 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.

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

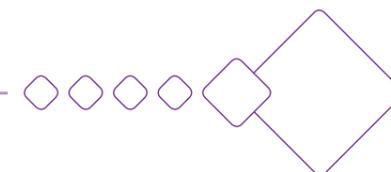
- ◆ d'une action immédiate, nationale ou européenne, sur le produit : demande de modification de l'AMM, modification de la notice, des conditionnements primaires ou extérieurs (boîte du médicament), communication auprès des professionnels de santé ou du public, etc. ;
- ◆ d'un traitement dans le cadre 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, etc.).

En 2016, de nouvelles mesures de prévention des erreurs médicamenteuses en lien avec les dispositifs d'administration des médicaments présentés en solution buvable dans des flacons multidoses (pipettes, compte-gouttes, cuillères-mesures ou autres) ont été mises en œuvre dans ce cadre.

Évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses	2012	2013	2014	2015	2016
	1 589	2 248	2 525	2 741	2 414

FAITS MARQUANTS 2016

▶ **Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables : 17 recommandations aux industriels pour limiter les erreurs médicamenteuses (mai 2016). L'ANSM est régulièrement destinataire de signalements de risque d'erreur ou d'erreur médicamenteuse en lien avec les dispositifs d'administration des médicaments présentés en solution buvable dans des flacons multidoses (pipettes, compte-gouttes, cuillères-mesures ou autres), qui peuvent avoir des conséquences graves pour le patient. Aussi, poursuit-elle ses actions pour prévenir les erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation de ces dispositifs d'administration. Elle a ainsi publié en 2016 à l'intention des industriels des recommandations spécifiques à ces dispositifs.**



FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Solution buvable de tramadol chez l'enfant : attention aux erreurs médicamenteuses (juin 2016).**
- ▶ **Eligard®, poudre et solvant pour solution injectable (acétate de leuproréline) : erreurs médicamenteuses, réévaluation des conditions de prescription et de délivrance/réalisation d'un dosage de la testostéronémie (septembre 2016).**
- ▶ **Modification de la couleur des gélules de Duloxétine Mylan 30 mg et 60 mg (septembre 2016).**
- ▶ **Risques de surdosage grave de la colchicine : rappel des règles de bon usage (septembre 2016).**
- ▶ **Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : Antasol®, Entonox®, Kalinox®, Oxynox® – Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi (septembre 2016).**
- ▶ **Attention aux erreurs : Méthotrexate par voie orale = une seule prise par semaine (novembre 2016).**
- ▶ **Durogesic (fentanyl) : changement de couleur du patch pour limiter les risques d'erreur médicamenteuse (décembre 2016).**

La surveillance de l'approvisionnement du marché

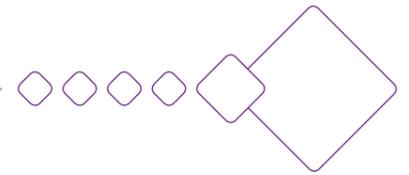
La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels des tensions ou des ruptures de stock sont déclarées par les industriels

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

La mission de l'ANSM est d'assurer au mieux, pour le territoire national, la sécurisation de l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques ou dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique. À cette fin, l'ANSM sollicite et coordonne les mesures à mettre en place par les laboratoires pharmaceutiques permettant :

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

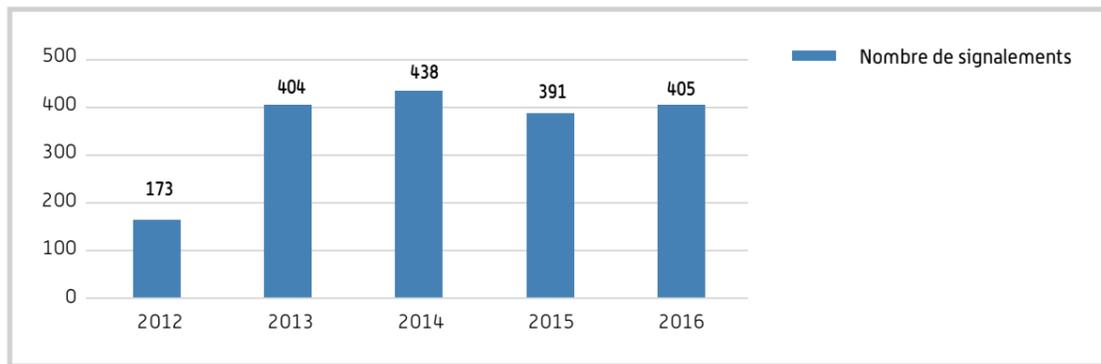
L'année 2016 a été marquée par la parution de nouveaux textes avec des dispositions législatives et réglementaires prévues par la loi de modernisation du système de santé, venant renforcer et détailler les modalités de gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, notamment pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants et les grossistes-répartiteurs, afin de prévenir les risques de rupture de stock.



FAITS
MARQUANTS
2016

- ▶ **Accompagnement des tensions d'approvisionnement voire ruptures de stock de certains vaccins tels que les vaccins de l'hépatite A ou les vaccins contenant la valence coqueluche, liées à une capacité de production insuffisante des sites de production.**
- ▶ **Pilotage des mesures mises en place lors des tensions d'approvisionnement voire ruptures de stock de plusieurs antibiotiques injectables en lien notamment avec des difficultés d'approvisionnement en matières premières.**
- ▶ **Gestion de la sécurisation des approvisionnements de médicaments indispensables (oncologie, anesthésie, etc.) lors de ruptures de stock causées par l'arrêt d'un site de production situé hors du territoire national.**

Évolution des signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement (2012-2016) : le nombre de déclarations de ruptures ou risques de ruptures de stock tend à se stabiliser sur les dernières années



La gestion des défauts de qualité

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

Le nombre de signalements de défauts qualité est en augmentation chaque année, passant de 624 signalements en 2004 à 1 790 signalements en 2016. En fonction de différents critères et prenant toujours en considération le risque patient associé, un traitement adapté à chaque signalement est réalisé. Ainsi, 685 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie en 2016.

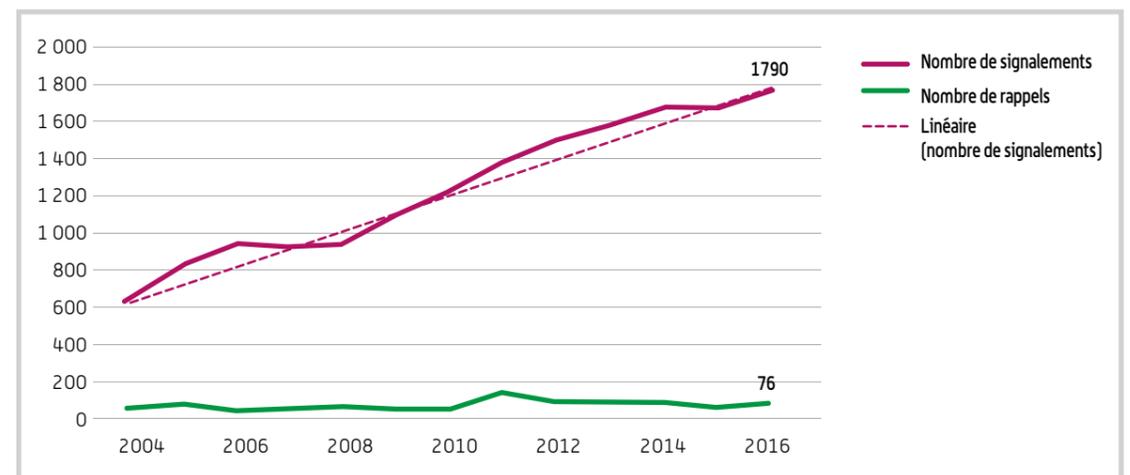
En cas de nécessité, un rappel de lots est réalisé par le laboratoire et en concertation avec l'ANSM en utilisant dans la majorité des cas le système de gestion du dossier pharmaceutique [portail DP géré par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP)]. Ainsi, 76 rappels de lot ont été réalisés en 2016. Les principaux motifs de ces rappels ont été des défauts de stabilité, des contaminations croisées et des non-conformités aux spécifications des produits. Dans certains cas, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées, lorsque par exemple, un rappel de lots entraînerait une rupture d'approvisionnement d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, avec prise en considération de l'évaluation bénéfique/risque.

L'ANSM peut dans certains cas 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. De même, elle participe à des groupes de travail avec les pays membres de l'UE visant à harmoniser les pratiques en termes de gestion des défauts qualité et a de nombreux échanges avec l'EMA lorsque les signalements impactent des médicaments avec des AMM européennes.

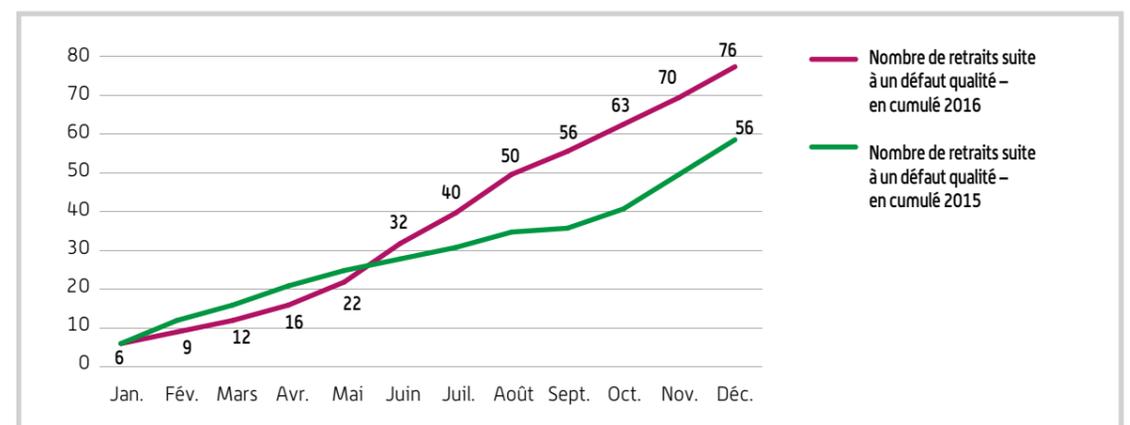
FAITS
MARQUANTS
2016

- ▶ **Rappels de lots de plusieurs spécialités suite à la suspension des AMM (décision du 08/07/2016 prenant effet le 19/07/2016) des Laboratoires Sandoz et Teva Santé, en raison de sérieuses réserves sur les données de bioéquivalence.**
- ▶ **Rappel des spécialités Kogenate Bayer 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable Kogenate Bayer 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable, Laboratoire Bayer Healthcare et Helixate Nexgen 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable/Helixate Nexgen 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable de CSL Behring SA, suite à la mise en évidence, lors de tests de suivi de stabilité, de résultats hors spécifications au cours du temps (juillet 2016).**
- ▶ **Suite à des complications graves survenues chez quatre patients du CHU de Nantes (utilisation du protocole BEAC), une enquête a été immédiatement réalisée sur la qualité des lots des spécialités concernées, qui n'a pas été remise en cause (décembre 2016).**

Évolution du nombre de signalements de défauts de qualité



Nombre de retraits suite à un défaut qualité – comparaison des données cumulées 2015 vs 2016



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.

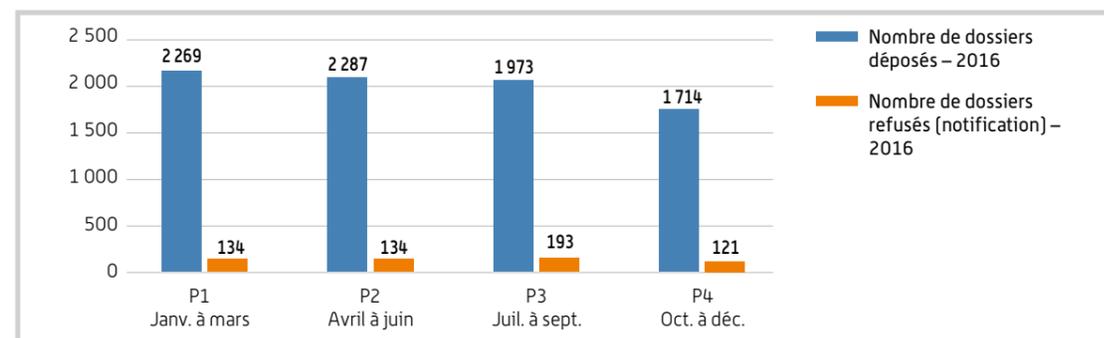
Ce contrôle s'effectue *a priori* pour l'ensemble des documents promotionnels destinés aux professionnels de santé et au public.

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.

En moyenne, 8 % des publicités déposées à l'ANSM font l'objet d'un refus pour manquement à ces critères.

Publicité professionnels de santé. Nombre de dossiers déposés en 2016

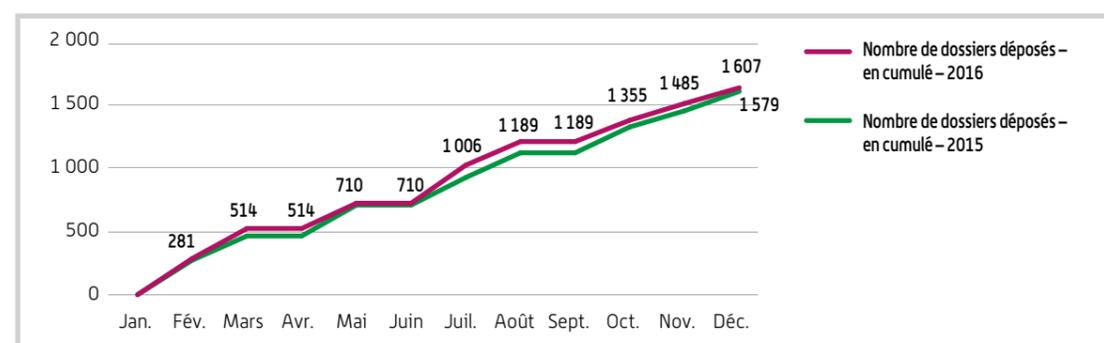


La publicité professionnelle est soumise à des périodes de dépôts (4 par an). Les dossiers sont traités sous 2 mois (délai réglementaire).

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).

Sur 1 607 dossiers instruits en 2016, 6 % ont fait l'objet d'un refus et 57 % ont fait l'objet de demandes de corrections.

Publicité grand public – Nombre de dossiers déposés. Comparaison des données cumulées 2015 vs 2016



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

FOCUS

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 à caractère stupéfiant et psychotrope, qu'il s'agisse de médicaments ou non.

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

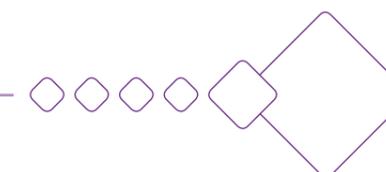
La France est le deuxième pays producteur licite d'opiacés au monde. L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France. Sur le plan réglementaire, elle surveille la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes et établit des rapports qui sont transmis chaque année à l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Elle utilise dans ce cadre le système NDS (*National Drug Control System*), application informatique élaborée par l'ONUUDC (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, de classer les substances sur la liste des stupéfiants ; elle autorise la mise sur le marché et surveille les médicaments contenant des substances psychoactives y compris ceux indiqués dans le traitement de substitution aux opiacés (TSO) ; elle pilote le système national d'addictovigilance avec le concours du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) implantés en régions dans les Centres hospitalo-universitaires (13 centres).

Pour repérer et évaluer l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné des médicaments ou des substances psychoactives, l'ANSM et les CEIP ont mis en place des enquêtes spécifiques de recueil et d'évaluation. Ainsi, à côté du recueil des notifications spontanées des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné notifiés par les professionnels de santé (l'article R. 5132-114 du Code de la Santé Publique prévoit la déclaration obligatoire des cas d'abus et de dépendance graves par les professionnels de santé), des enquêtes sont conduites annuellement auprès de structures spécialisées de soins aux toxicomanes [OPPIDUM⁽¹⁾], de médecins généralistes [OPEMA⁽²⁾], de pharmaciens d'officine [OSIAP⁽³⁾ et ASOS⁽⁴⁾] ou d'experts toxicologues analystes [DRAMÉS⁽⁵⁾, DTA⁽⁶⁾ et Enquête nationale sur la soumission chimique]. L'ANSM veille également à informer les professionnels de santé de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances.

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

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).



FAITS
MARQUANTS
2016

► **Mise à disposition d'un spray nasal de naloxone auprès des usagers de drogues pour le traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes (juillet 2016) dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte.**

► **Prégabaline (Lyrica et génériques): mise en garde de l'ANSM sur les risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance (juin 2016).**

► **Mercalm, Nausicalm (diméhydrinate), Nautamine (diphéhydramine): mise en garde de l'ANSM sur le risque d'abus et d'usage détourné (mars 2016).**

► **Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes: mise en garde de l'ANSM à l'attention de l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics sur l'usage détourné de ces médicaments délivrés avec ou sans ordonnance (mars 2016).**

Les travaux d'expertise

L'ANSM fait appel à une commission d'experts, la commission des stupéfiants et psychotropes, dont les missions sont :

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

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

- ◆ leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes ;
- ◆ la détermination (au moment de la demande de l'AMM) ou la modification des conditions de prescription et de délivrance (après la mise sur le marché) ;
- ◆ la réévaluation du 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.

En 2016, la commission s'est réunie à 3 reprises. Elle s'est prononcée en faveur du classement comme stupéfiants de plusieurs substances en raison de leur potentiel d'abus et de dépendance :

- ◆ 10 nouveaux cannabinoïdes de synthèse et 12 familles de cannabinoïdes de synthèse.

Elle s'est aussi prononcée sur :

- ◆ la mise à disposition de la naloxone (Nalscue) sous forme de spray nasal (ATUc) auprès des usagers de drogues pour le traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes ;
- ◆ le maintien du suivi national d'addictovigilance de la méthadone, de la buprénorphine haut dosage, et de l'oxybate de sodium ;
- ◆ la modification du circuit de distribution de la spécialité Xyrem avec possibilité de dispensation par les officines de ville.

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





2. LA SURVEILLANCE DES PRODUITS SANGUINS ET DES AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES ISSUS DU CORPS HUMAIN

L'hémovigilance ou la surveillance de la chaîne transfusionnelle

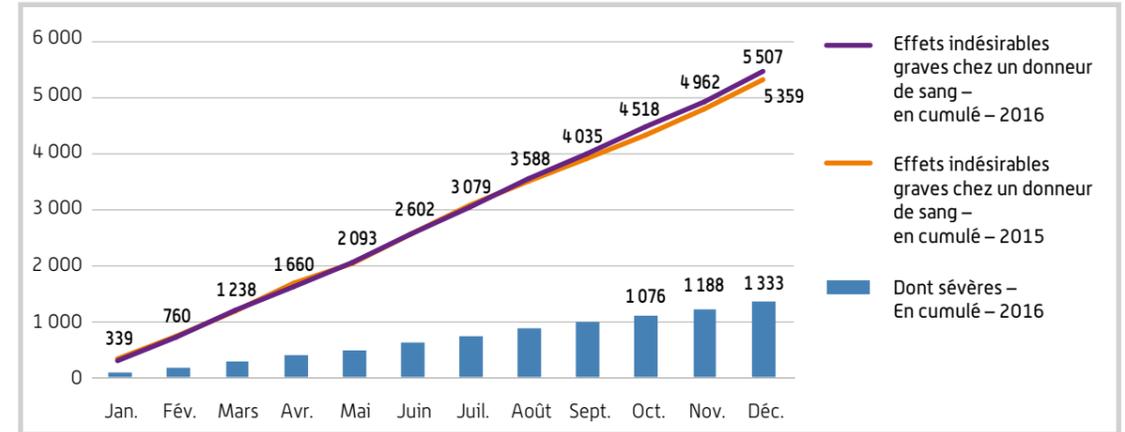
L'ANSM intervient dans le suivi des effets indésirables pouvant survenir à la fois chez les donneurs de sang et chez les receveurs de produits sanguins labiles (PSL), des incidents de la chaîne transfusionnelle et des informations postdon.

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

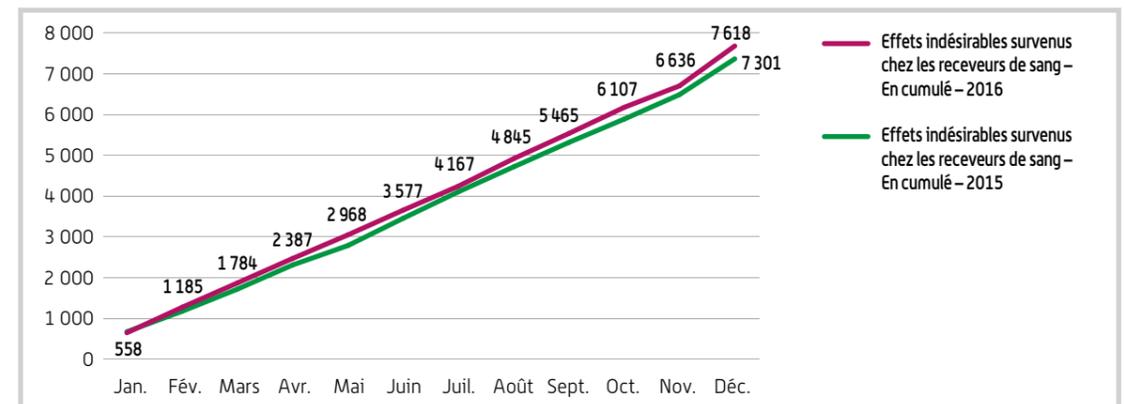
En complément, l'ANSM gère les conséquences des alertes épidémiologiques à arboviroses (virus West Nile, dengue, chikungunya, Zika), au travers d'une structure interinstitutionnelle (Cellule d'aide à la décision ou CAD), en proposant d'exclure, de façon temporaire du don de sang et de produits du corps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

En 2016, 87 signaux sur des situations épidémiques ont été reçus, entraînant la sollicitation de la CAD à 19 reprises. Ces signaux ont concerné, en ordre décroissant : le virus Zika, le WNV, le virus de la dengue, le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (Nairovirus) et le plasmodium vivax (paludisme).

Déclarations d'effets indésirables graves en hémovigilance (donneur) – comparaison des données cumulées 2015 vs 2016



Déclarations d'effets indésirables en hémovigilance (receveur) – comparaison des données cumulées 2015 vs 2016



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

FAITS MARQUANTS 2016

▶ **Recommandations relatives aux dispositifs de transport automatisé des produits sanguins labiles – Rapport (janvier 2016).**

▶ **Enquête sur les dispositifs de transport automatisé des produits sanguins labiles – Rapport (janvier 2016).**

La biovigilance ou la surveillance de la chaîne de prélèvement des organes, des tissus, des cellules

La biovigilance consiste à surveiller et à prévenir les risques liés à l'utilisation d'éléments et de produits issus du corps humain, utilisés à des fins thérapeutiques. Cette biovigilance intervient *a posteriori* pour traiter tout événement indésirable qui survient tout au long de la chaîne du prélèvement des organes, tissus et cellules, lait maternel, chez le donneur à l'administration ou la greffe chez le receveur.

Cette activité a été transférée le 1^{er} décembre 2016 à l'Agence de la biomédecine, conformément à la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (JO 27/01/16). La biovigilance des produits thérapeutiques annexes (PTA) reste sous l'égide de l'ANSM et ce jusqu'à la mise en conformité des produits concernés avec le nouveau régime juridique qui leur est applicable, et au plus tard jusqu'au 26 janvier 2019 (article 3 du décret n° 2016-1622).

À noter que la vigilance des essais cliniques (organe, tissu, cellule, lait maternel) reste du ressort de l'ANSM.

Biovigilance	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'événements déclarés	387	461	518	540	544 *

* Données du 01/01/2016 jusqu'au 30/11/2016, hormis pour les PTA (du 01/01/2016 au 31/12/2016).

Répartition des effets indésirables par catégorie de produits en 2016 (du 01/01/2016 au 30/11/2016)

	Organes	Tissus	Cellules	TOTAL
Effets indésirables	145	5	37	187
Incidents	165	17	110	292
Effet indésirable et incident	0	0	1	1
Non renseigné	1	30	19	50
Événements	311	52	167	530

FAITS MARQUANTS 2016

► **Suspension de la délivrance du lait provenant du lactarium d'Île-de-France rattaché à Necker le 2 septembre 2016. Cette suspension a fait suite aux décès de 2 nouveaux-nés (grands prématurés) ayant contracté une infection à *Bacillus cereus*, après consommation de lait provenant de ce lactarium. Les analyses n'ont pas permis de retrouver de source commune entre les souches identifiées chez les nouveau-nés, le lait ou l'environnement. Le lactarium d'Île-de-France a repris ses activités le 3 octobre 2016.**



3. LA SURVEILLANCE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

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

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

L'ANSM n'autorise pas la mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Leur mise sur le marché s'effectue dans un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de « nouvelle approche », qui impose aux fabricants l'apposition d'un marquage CE sur leur produit, préalablement à leur commercialisation. Ce marquage traduit la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit énoncées dans les directives. Ces exigences essentielles fixent les objectifs à atteindre pour que le dispositif médical soit conçu de façon à ce que son utilisation ne compromette ni l'état clinique des patients, ni la sécurité et la santé des patients et des utilisateurs. Le dispositif médical doit atteindre les performances qui lui sont assignées par le fabricant et les risques éventuels doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient. Cette démonstration de conformité doit être faite selon des procédures décrites dans les directives.

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction de leurs risques potentiels pour la santé publique (classe I à III en fonction d'un risque croissant à l'utilisation). À l'exception de ceux appartenant à la classe de risque la plus faible (classe I non stérile et sans fonction de mesure), la démarche suivie par un fabricant pour démontrer la conformité de son dispositif médical avant la mise sur marché est l'obtention du marquage CE, délivré par un organisme habilité (ou notifié) qu'il choisit dans la liste des organismes désignés par les autorités compétentes

dans l'Union européenne. Cet organisme notifié évalue, dans tous les cas, le système qualité du fabricant. Pour les dispositifs de classe III (catégorie correspondant au risque le plus élevé) ou pour les dispositifs médicaux implantables actifs, un examen du dossier de conception est également systématique. À l'issue de cette démarche, l'organisme notifié délivre le certificat de conformité qui permet au fabricant de marquer CE son dispositif médical et de le mettre sur le marché européen. Tous les autres produits mis sur le marché devront être conformes à celui qui a obtenu le certificat de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, les conditions de mise sur le marché suivent le même principe.

Une fois sur le marché, le dispositif médical est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise. Des audits sont conduits périodiquement par l'organisme notifié.

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

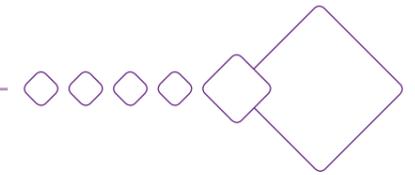
- ◆ l'évaluation des incidents de vigilance (matériorvigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident, la surveillance du marché par des activités d'enregistrement des dispositifs les plus à risque et la réalisation de contrôles ponctuels ou de campagnes d'évaluation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

En septembre 2016, le Conseil de l'Union européenne est parvenu à un accord politique sur les deux textes de compromis des projets de règlements relatifs aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* renforçant notamment les dispositions de surveillance du marché des Directives actuelles.

L'adoption (Conseil et Parlement européens) et la publication des nouveaux textes sont attendues pour 2017.

FAITS
MARQUANTS
2016

► En 2016, l'ANSM a poursuivi l'expérimentation relative à la mise en place de correspondants régionaux de matériovigilance et réactovigilance lancée en 2015 et l'a étendue à 4 régions supplémentaires. Ainsi, au-delà de leur mission d'animation du réseau des correspondants locaux de matériovigilance et de réactovigilance de leur région, les 6 correspondants régionaux se sont vus confier la première évaluation des incidents de matériovigilance survenus dans un établissement de santé de leur région ainsi que le pilotage de différentes enquêtes au niveau régional ou national.



FAITS
MARQUANTS
2016

► L'ANSM a organisé une réunion d'information sur l'actualisation du Protocole Standard Prion (PSP) le 29 juin 2016. 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 dans les établissements de santé afin de limiter le risque de transmission de ces agents. Afin d'évaluer les performances des produits et procédés revendiquant une activité vis-à-vis des prions, une méthode de référence, le Protocole Standard Prion (PSP), a été mise au point puis publiée en novembre 2011, sous l'égide de la DGS et de l'ANSM. Au regard de l'évolution des connaissances, l'ANSM a décidé de revoir le PSP pour permettre son adaptation aux nouvelles techniques et son ouverture à de nouveaux modèles « souche/animal » disponibles. Cette première réunion a consisté en une présentation et un échange avec les participants au sujet de l'avant-projet précédant la mise en consultation publique.

► Dénotification ou arrêt d'activité d'organismes notifiés (septembre 2016) : plusieurs organismes notifiés ont cessé leurs activités depuis quelques années soit volontairement, soit à la suite d'une décision de dénotification prise par leur autorité compétente. Leur nombre est passé de 83 à 57 sur les 3 dernières années. Cette situation a amené l'ANSM à mettre en œuvre une procédure afin de gérer les conséquences de la dénotification d'un organisme notifié pour les fabricants qui recouraient à leurs services. Ces principes de gestion ont fait l'objet d'un point d'information en septembre 2016 et ont fait l'objet d'un consensus entre autorités compétentes européennes.

► Dispositifs médicaux à base d'argile et destinés à être utilisés par voie orale : l'ANSM a engagé une action de contrôle relatif à des dispositifs médicaux destinés à être ingérés pour le traitement des ballonnements et inconforts digestifs. Le contrôle a concerné plus particulièrement les taux en Plomb de ces dispositifs. Une décision de suspension de fabrication, de mise sur le marché, d'exportation et de distribution a été prise à l'encontre des dispositifs Terrafor et Defiligne. Cette action de contrôle du marché se poursuit en 2017.

Rapports

► Contrôle du marché des tests rapides d'orientation diagnostique de la syphilis : bilan de la sensibilité et de la spécificité (janvier 2016).

► Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP (mai 2016).

► Étiquetage relatif aux phtalates dans un dispositif médical – Avis aux fabricants (mai 2016).

► Sondes de défibrillation implantables : état des lieux et bilan de surveillance (mai 2016).

► Sécurité des logiciels médicaux – étude réalisée par Serma Ingénierie à la demande de l'ANSM (juillet 2016).

► Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : étude à partir des données du SNIIRAM (août 2016).

La surveillance des incidents et des 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, piloté par l'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 les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

Près de 44 % des signalements sont remontés par les établissements de santé, 47 % par les fabricants et 9 % par les autres acteurs (associations distribuant des dispositifs à domicile, particuliers, professionnels de santé non hospitaliers, institutionnels français et européens).

Matériovigilance	2012*	2013*	2014	2015	2016
Nombre de signalements	13 168	13 822	16 194	15 783	15 961
– dont graves	807	989	972	825	749
– dont reçus de patients et associations de patients	56	43	38	34	129

* Les données 2012 et 2013 sont hors implants mammaires en silicone PIP.

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Publication d'un bilan d'une enquête de matériovigilance concernant le risque de réactions allergiques lié aux dialyseurs (avril 2016).**
- ▶ **Retrait de lots de Cell Saver, consommables utilisés dans le cadre de procédure d'autotransfusion (avril 2016).**
- ▶ **Réalisation d'une enquête sur l'utilisation de mèches iodoformées : décision de suspension de fabrication, de mise sur le marché, distribution et exportation pour le produit Ercémeche en raison de non prise en compte des exigences réglementaires à remplir pour la mise sur le marché de ce type de dispositif médical (mai 2016).**
- ▶ **Biocompatibilité des implants mammaires à surface texturée : Résultats des investigations (juillet 2016).**
- ▶ **Réalisation d'une enquête concernant les dégénérescences précoces de valves biologiques cardiaques.**
- ▶ **Recommandation de suivi des patients porteurs de valves cardiaques Mitroflow de la société LivaNova (septembre 2016).**
- ▶ **Message ANSM de recommandations de suivi des patients porteurs de défibrillateurs Unify Fortify (octobre 2016).**
- ▶ **Recommandation fixant des conditions d'utilisation des systèmes de radiothérapie Clinac 6 VARIAN + DPS interdisant l'utilisation d'un couple d'accélérateur de radiothérapie Clinac et d'un collimateur Brainlab (novembre 2016).**
- ▶ **Poursuite de la surveillance renforcée sur les implants mammaires et notamment les déclarations de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à des implants mammaires.**
- ▶ **Investigation et suivi renforcé des cas de vigilance impliquant le dispositif de contraception définitive Essure.**

FOCUS

Prothèses mammaires implantables : lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (LAGC-AIM) : point sur les investigations en cours

Dans le cadre de la surveillance renforcée exercée sur les implants mammaires, l'ANSM a engagé depuis 2015 des actions spécifiques suite à l'apparition régulière de LAGC-AIM. En premier lieu, chaque cas déclaré au titre de la matériovigilance fait l'objet d'une revue approfondie. À fin 2016, 31 cas ont été identifiés et confirmés en France. Par ailleurs, des études visant notamment à comprendre les mécanismes immunologiques intervenant lors du contact de la surface de l'implant mammaire avec les tissus, ont été poursuivies.

Les grands axes de travail de l'année 2016 ont été :

- ◆ la poursuite des investigations engagées afin de comprendre le lien entre le LAGC à localisation mammaire et les implants mammaires. Le thème relatif aux LAGC avait été abordé en 2015 via la création d'un comité spécialisé scientifique temporaire réunissant des experts cliniciens, toxicologues, chimistes et d'autres spécialités. Les études complémentaires alors engagées ont été poursuivies en 2016 notamment concernant la texturation ou encore l'exploration des mécanismes immunologiques mis en œuvre lors de l'implantation d'une prothèse mammaire ;
- ◆ la revue des données de biocompatibilité des fabricants mettant des implants mammaires à enveloppe texturée sur le marché français a été finalisée. Cette action a amené la création en 2016 d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur le sujet de la stratégie d'évaluation de la biocompatibilité des implants mammaires. Il ressort de ces travaux que la majorité des fabricants ne disposent pas des preuves réglementairement nécessaires pour démontrer la biocompatibilité des implants mammaires à enveloppe texturée qu'ils mettent sur le marché. Il a été demandé à chaque fabricant de compléter ces données sous 1 an. Les plans d'action de chaque fabricant ont été transmis et leur réalisation doit être finalisée pour juillet 2017. Un point d'information sur le sujet a été mis en ligne sur le site Internet de l'ANSM le 6 juillet 2016. Cette communication a été accompagnée d'une note de doctrine à l'attention des fabricants pour la démonstration de la biocompatibilité des implants mammaires à enveloppe texturée ;
- ◆ la perte du marquage CE en 2015 pour les implants mammaires de la société Silimed a également fait l'objet d'un suivi en collaboration avec d'autres autorités compétentes européennes dans le cadre d'une *task force* dédiée. Les dispositifs médicaux déjà mis sur le marché français ont été maintenus en quarantaine en 2016.

FOCUS

Information sur l'implant de stérilisation tubaire Essure (avril 2016)

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

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

Le dispositif médical Essure est un implant de contraception définitive des femmes par voie hystéroscopique, commercialisé en France depuis 2002. Il est sous surveillance renforcée en raison d'une augmentation du nombre de signalements. La France est le pays, avec les États-Unis, où ce dispositif est le plus utilisé.

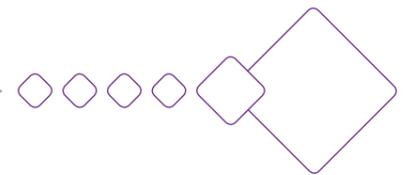
Dans ce contexte, l'ANSM a pris plusieurs mesures :

- ◆ elle a demandé au fabricant d'élaborer une notice destinée aux patientes, à leur remettre avant chaque pose, afin de renforcer leur information en insistant notamment sur la nécessité d'effectuer le contrôle à 3 mois et abordant les risques liés à cette technique de stérilisation ;
- ◆ un arrêté publié en février 2016 est venu encadrer la pratique de l'acte de pose de ce dispositif, en le réservant aux gynécologues obstétriciens ayant une bonne maîtrise de l'hystérocopie opératoire et exerçant dans certains établissements de santé. L'ANSM a publié en avril 2016 un point d'information visant à rappeler les précautions à prendre pour la pose du dispositif Essure, ainsi que les modalités de suivi des patientes après l'implantation. Les femmes qui présentent des complications après implantation ont été incitées à faire des signalements de matériovigilance ;
- ◆ elle a entamé une étude épidémiologique à partir des données de l'Assurance maladie visant à décrire l'utilisation du dispositif Essure et à évaluer sa sécurité en le comparant à la méthode de référence, la stérilisation tubaire par coelioscopie. La fin de l'étude est prévue au premier trimestre 2017.

Les investigations ont été poursuivies durant l'année 2016 et ont abouti à la création d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) afin d'obtenir un avis d'expert sur le rapport bénéfice/risque de ce dispositif.

Les relations ont été permanentes avec les associations de patientes et les informations relayées dans la presse, sur le site Internet de l'ANSM et sur les réseaux sociaux.

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

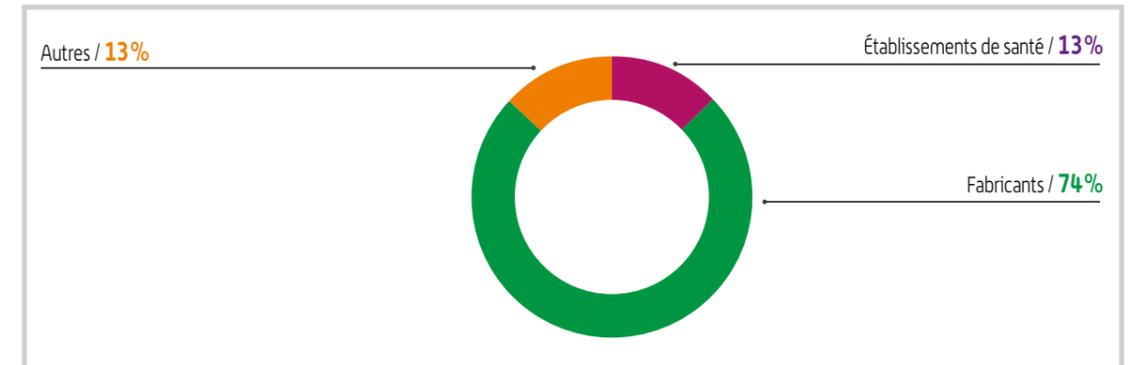


La réactovigilance

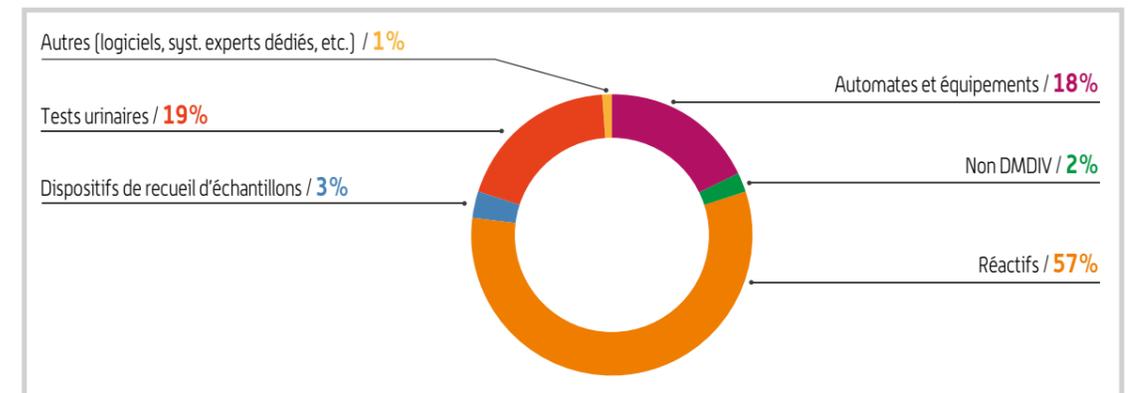
La réactovigilance évalue les incidents et les risques d'incident liés à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Le système de réactovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et sur un échelon local (correspondants locaux de réactovigilance, professionnels de santé et fabricants ou leurs mandataires).

Réactovigilance	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de signalements	1 409	1 059	980	1 355	1 474

Origine des signalements de réactovigilance (2016)

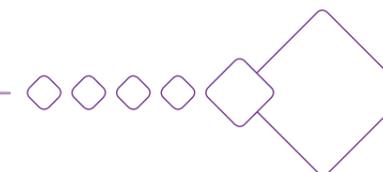


Répartition des signalements par type de dispositif médical de diagnostic *in vitro* (2016)



L'activité du contrôle du marché

L'ANSM peut également procéder à tout moment de la vie d'un dispositif médical à une évaluation de la conformité réglementaire et du rapport bénéfice/risque de façon proactive dans le cadre de la surveillance du marché, en complément de la gestion des signalements de vigilance. Pour cela, elle surveille *a posteriori* le marché en menant des opérations de contrôle sur des gammes de produits destinées à vérifier la démonstration de la conformité aux exigences essentielles, la qualité de la procédure suivie par le fabricant, et le cas échéant celle suivie par l'organisme notifié.



FAITS
MARQUANTS
2016

- ▶ **Dénotification ou arrêt d'activité d'organismes notifiés: suivi des fabricants français confrontés à la perte de notification de leur organisme notifié, et permettre, sous certaines conditions, la poursuite de la mise sur le marché (septembre 2016).**
- ▶ **Décision de suspension de la fabrication, de l'exportation, de la distribution, de la mise sur le marché, de la publicité pour le produit Olioseptil Inhalation classé à tort comme dispositif médical alors qu'ils relèvent de la réglementation du médicament (février 2016).**
- ▶ **Dépistage et diagnostic de l'infection à virus Zika.**

Identification des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sur le marché

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

Enregistrement des dispositifs médicaux	2012	2013*	2014	2015	2016
Dispositifs médicaux de classe I	978	3 142	3 573	4 251	3 591
Dispositifs médicaux de classe IIa, IIb, III et DMIA	3 527	5 196	5 255	5 583	8 094
Dispositifs médicaux sur mesure	441	174	941	693	536
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	422	394	569	531	863

* Les écarts entre les années précédentes s'expliquent par un nouveau mode d'interrogation des applications depuis 2013.

Principales campagnes thématiques par gamme de produits engagées et/ou poursuivies en 2016

- ◆ Valves cardiaques pour nouvelles voies d'abord endovasculaire et transapicale (TAVI)
- ◆ Sondes de défibrillation implantables: état des lieux et bilan de surveillance
- ◆ Prothèses totales de genou et éléments constitutifs – Étude
- ◆ Prothèses mammaires: LAGC-AIM, ruptures et biocompatibilité
- ◆ Dispositif de contraception définitive
- ◆ Dispositifs médicaux à base d'argile administrés par voie orale
- ◆ Évaluation de la toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux
- ◆ Étiquetage relatif aux phtalates dans un dispositif médical – Avis aux fabricants
- ◆ Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP – Rapport
- ◆ Stents flow diverter pour anévrismes cérébraux
- ◆ Sprays nasaux contenant des huiles essentielles
- ◆ 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)

FOCUS

Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme

Dans le cadre des travaux du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur la borréliose de Lyme, dont le rapport a été publié en 2014, l'ANSM avait établi un état des lieux des réactifs destinés au diagnostic biologique de la borréliose de Lyme. Certaines insuffisances dans les notices d'utilisation avaient alors été observées, notamment des défauts d'information relatifs à la composition des réactifs et aux performances (données d'évaluation).

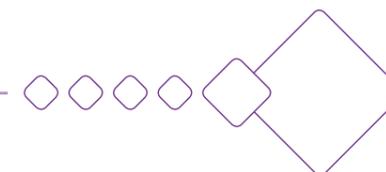
Pour pallier ces insuffisances, le rapport du HCSP émettait, à l'intention des fabricants concernés, des recommandations prenant en compte les exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE et les recommandations européennes issues du consensus scientifique de l'*European Union Concerted Action on Lyme borreliosis* (EUCALB).

À la suite de cet état des lieux, et sur la base des recommandations du HCSP, l'ANSM a réalisé un contrôle du marché des notices des réactifs présents sur le marché français. Le rapport a été finalisé en novembre 2016, à l'issue des différents échanges de l'ANSM avec les fabricants. Il intègre les modifications ou informations relatives aux notices ou aux performances fournies par ces derniers.

On distingue parmi les réactifs mis sur le marché en France :

- ◆ les Elisa et équivalents, dont la majorité présente des performances correspondant aux recommandations du HCSP. Ils sont composés, à 2 exceptions près, d'antigènes appartenant aux différentes espèces pathogènes en Europe ou commun à ces différentes espèces ;
- ◆ les réactifs d'immunoempreinte, qui présentent également des performances correspondant aux recommandations du HCSP, sauf l'un d'eux pour ce qui concerne le liquide céphalorachidien. Ils sont composés d'antigènes appartenant aux différentes espèces pathogènes en Europe ou commun à ces différentes espèces ;
- ◆ les tests de diagnostic rapide et un test d'autodiagnostic. Ces réactifs montrent des insuffisances et des modalités d'évaluation qui nécessitent encore des études complémentaires. L'ANSM a déjà engagé des actions à l'encontre des fabricants de ces tests, qui pourraient conduire à des mesures administratives en cas de non-compliance.

Le rapport de l'ANSM a maintenu les recommandations destinées aux fabricants et les a complétées par des recommandations destinées aux utilisateurs. L'ANSM est intervenue et continuera d'intervenir auprès des fabricants afin que leurs réactifs respectent les exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Cet engagement de l'ANSM sur les réactifs s'inscrit désormais dans le Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques annoncé en 2016 par le ministère de la Santé.



Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements

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

Le choix a été fait, dans un premier temps, d'effectuer ce contrôle sur les dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants. 60 000 appareils environ, actuellement en service en France, sont concernés. Les modalités de ce contrôle de qualité ont été progressivement fixées par l'ANSM, qui s'appuie sur des organismes indépendants agréés chargés de vérifier sur site la conformité aux référentiels de contrôle qu'elle a elle-même établis. En cas de doute, lors de l'instruction ou postérieurement, l'ANSM peut également diligenter une inspection. 62 agréments sont en vigueur à ce jour.

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

Depuis 2003, date d'entrée en vigueur du contrôle de qualité externe des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements, plus de 1 493 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.

Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de nouveaux référentiels	1	0	0	2	2
Nombre d'agréments délivrés	9	17	10	25	12
Nombre de non-conformités déclarées	1 516	1 593	1 255	1 335	1 176

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants – Bilan d'activité 2015 (juillet 2016).**
- ▶ **Nouvelles décisions de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle en novembre 2016 afin de clarifier le champ d'application de chacune de ces deux décisions.**
- ▶ **Inscription au programme de travail de l'ANSM de l'élaboration d'un protocole de contrôle qualité portant sur les dispositifs de tomosynthèse mammaire.**

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 1 500 laboratoires de biologie médicale exerçant en France. Ce contrôle de qualité permet l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire ainsi que l'évaluation de la performance globale des laboratoires interrogés sur la réalisation d'un examen. Il permet également de contrôler les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés dans les laboratoires. En 2016, l'Agence a conduit 20 opérations thématiques de contrôle, comprenant 64 examens réalisés par les laboratoires d'analyse de biologie médicale. L'activité a généré la rédaction de plus de 8 724 comptes rendus individuels.

Laboratoires participant au contrôle national de qualité	2012	2013	2014	2015	2016
Laboratoires privés ou assimilés	2 243	1 322	869	805	756
Laboratoires hospitaliers	819	781	723	677	670
Laboratoires de l'EFS	160	164	53	37	36
Laboratoires des centres de lutte contre le cancer	27	27	26	18	18
Laboratoires des armées	13	14	13	13	13
Total	3 262	2 308	1 684	1 550	1 493
Laboratoires experts « empreintes génétiques »	76	79	84	83	84

La diminution du nombre de laboratoires participant au contrôle national de qualité observée depuis 2011 correspond à la mise en œuvre de l'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, qui autorise désormais le regroupement de laboratoires d'analyse de biologie médicale.

Le contrôle de la publicité

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

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

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

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

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Deux opérateurs ont fait l'objet d'une procédure de sanction financière suite à la diffusion de publicités en faveur d'une part d'une lentille intraoculaire et d'autre part d'une prothèse de hanche, dans la mesure où celles-ci étaient diffusées en méconnaissance des dispositions relatives à la publicité en faveur des dispositifs médicaux et sans autorisation préalable de l'ANSM.**

FOCUS

Dépistage et diagnostic de l'infection à virus Zika

Le virus Zika est un Flavivirus transmis par les moustiques du genre *Aedes* qui a été à l'origine d'une importante épidémie en Polynésie française en 2013 puis en 2015 au Brésil. L'épidémie s'est répandue rapidement aux territoires d'Amérique du Sud et Centrale ainsi que dans les Caraïbes incluant les départements français d'Amérique, provoquant des cas de microcéphalie et de syndrome de Guillain Barré.

En conséquence, il a été établi en 2016 par la communauté scientifique et l'OMS que l'épidémie de virus Zika constituait une « urgence de santé publique de portée internationale ».

Dans ce contexte, l'ANSM a été sollicitée sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* existants impliqués dans le dépistage et le diagnostic de l'infection à virus Zika.

Il existe plusieurs types de tests pour détecter l'infection par le virus Zika. D'une part, les tests de recherche de l'ARN viral par PCR qui permettent de détecter directement la présence du virus dans les prélèvements. Et d'autre part, les tests immunologiques (Elisa) qui recherchent la présence d'anticorps anti-Zika. Ces anticorps apparaissent quelques jours à quelques semaines après la contamination.

Début 2016, tous les dispositifs de détection du Zika étaient en cours de marquage CE. L'ANSM a réalisé un état des lieux de ces tests et accompagné certains fabricants dans leur démarche de marquage CE. Fin 2016, huit réactifs (5 PCR et 3 Elisa) étaient marqués CE permettant ainsi la prise en charge diagnostique des patients ou potentiels donneurs.

L'épidémie a été levée dans les départements français d'Amérique fin 2016.

FOCUS

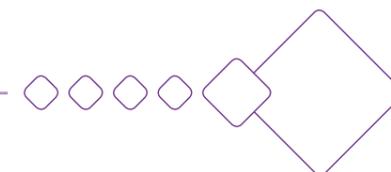
Le programme de surveillance des dispositifs médicaux à risque

Les prothèses totales de genou

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

Une enquête a été réalisée auprès des 31 fabricants recensés ; elle portait sur l'état des lieux du marché ainsi que l'étude de l'ensemble des notices fournies par les fabricants. Au terme de l'enquête, aucune non-conformité réglementaire n'a été mise en évidence. Toutefois, l'étude des notices montre qu'une harmonisation permettrait d'améliorer la lecture et l'information et donc, la sécurité d'utilisation de ces dispositifs. En complément, la récente réglementation, qui impose au fabricant de déposer à l'ANSM toute publicité sur un dispositif médical, a abouti à une réévaluation de la pertinence des allégations au regard des données, en particulier cliniques, disponibles notamment dans les brochures.

Enfin, l'analyse des données de matériovigilance a permis de détecter les causes : ruptures pour les prothèses à charnière ou de descellement pour les prothèses à glissement. De plus, des facteurs de risques comme l'obésité ou l'arthrose, sont des paramètres à prendre en compte lors de la pose. En conséquence, la progression de la proportion de patients obèses implantés et son influence sur le taux de reprise sont un facteur à surveiller au même titre que pour d'autres pathologies et confirme que la mise en œuvre de mesures pour lutter contre cette pathologie est majeure dans la politique de santé publique.



Les prothèses de hanche

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

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

Un travail spécifique de surveillance et d'analyse a par ailleurs débuté en 2016 sur les cols modulaires.

Les sondes de défibrillation cardiaque

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

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

À cet effet, un état des lieux des sondes de défibrillation endocavitaires commercialisées en France ainsi qu'un bilan des activités de surveillance effectuées sur ces dispositifs ont été réalisés, incluant un bilan des données de matériovigilance et une campagne d'inspections des fabricants concernés.

Cinq fabricants de sondes de défibrillation endocavitaires (mises sur le marché en France ou susceptibles d'être encore portées par des patients), ont été interrogés par l'ANSM. De plus, une analyse détaillée des incidents rapportés sur des sondes de défibrillation a été effectuée. Ce travail a montré que la majorité des signalements adressés à l'ANSM concernant les sondes de défibrillation sur cette période provient très majoritairement des fabricants. En parallèle, l'ANSM a étudié tous les supports de publicité proposés par les fabricants. Une grande partie a fait l'objet de demandes de modifications de la part de l'Agence. Mais l'analyse des données n'a pas mis en évidence de problématique particulière justifiant de prendre des mesures à ce stade. Un suivi attentif de ces dispositifs reste nécessaire compte tenu du risque thérapeutique qui leur est inhérent et des différentes actions de sécurité mises en œuvre ces dernières années sur plusieurs modèles de sondes.

La surveillance des valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endovasculaire et transapicale est en cours de finalisation

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

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

Un état des lieux des bioprothèses aortiques et pulmonaires par voie transcathéter a été réalisé ainsi qu'une évaluation technico-réglementaire des notices d'utilisation, des certificats CE et de tout autre document accompagnant la mise sur le marché de ces dispositifs. L'enquête se poursuit avec :

- ◆ l'étude des données cliniques recueillies auprès de chaque fabricant ;
- ◆ une veille active de la bibliographie ;
- ◆ une évaluation des données de matériovigilance ;
- ◆ l'étude des données disponibles des registres français.

Enfin, une campagne d'inspection a été réalisée sur ces dispositifs médicaux.

4.

LA SURVEILLANCE DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ

La surveillance des produits cosmétiques

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

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

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

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

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

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

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

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 et l'enregistrement, l'évaluation et l'analyse de ces incidents par l'ANSM, et l'éventuelle prise de mesures correctives.

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 graves (SUE), l'ANSM assure en outre le rôle de plateforme entre les autorités compétentes européennes, les industriels et les utilisateurs finaux pour ces effets.

Depuis 2013, l'ANSM constate une augmentation du nombre de déclarations de cosmétovigilance. En 2016, elle a traité 238 signalements de cosmétovigilance (contre 227 en 2016, 193 en 2014 et 157 en 2013). Parmi ces signalements, 105 sont des cas graves.

Le contrôle du marché des produits cosmétiques

L'ANSM assure également des missions d'évaluation du profil toxicologique des substances entrant dans la composition des produits cosmétiques. Le plus souvent, ces travaux d'évaluation donnent lieu à des coopérations actives avec d'autres institutions, en particulier avec la DGCCRF et l'Anses.

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

FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ **Décision de suspension de la fabrication, de l'exportation, de la distribution, de la mise sur le marché, de la publicité des produits Baume Secours classé à tort comme produits cosmétiques alors qu'ils relèvent de la réglementation du médicament (février 2016).**
- ▶ **Réglementation des produits cosmétiques – Questions-réponses (avril 2016).**
- ▶ **Suspension de la mise sur le marché des produits éclaircissants de la peau présentés en solution injectable (avril 2016).**
- ▶ **Pose d'ongles artificiels : l'ANSM informe sur les risques et les précautions à prendre (août 2016).**

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.

Dans le domaine de la surveillance des événements de vigilance concernant les produits de tatouage, l'ANSM coordonne son action avec la DGCCRF.

En 2016, l'ANSM a poursuivi son engagement dans les travaux européens du Conseil de l'Europe, notamment en conduisant le dossier de l'évaluation des risques sur les produits de tatouage en collaboration avec l'ensemble des États membres. Ces travaux ont donné lieu à la publication d'un rapport.

5.

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

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

- ◆ contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques destinées aux opérateurs);
- ◆ gère les établissements correspondants (autorisations, agréments, déclarations, sanctions, etc.);
- ◆ s'assure par des inspections sur le terrain que les dispositions réglementaires opposables sont bien mises en œuvre, dans le cadre de programmes d'inspections établis ou par des inspections inopinées (12 % des inspections en 2016).

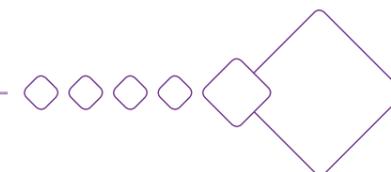
L'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs, etc.) qui restent au premier chef responsables de leurs pratiques et de la qualité et de la sécurité des produits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

Le programme d'inspections est dicté par 5 critères :

- ◆ des inspections requises réglementairement ;
- ◆ des inspections liées aux risques intrinsèques dus aux activités exercées ;
- ◆ des inspections liées à l'historique de l'établissement ;
- ◆ des inspections liées à des signaux reçus par l'ANSM ;
- ◆ des inspections liées à une thématique.

En 2016, le nombre total d'inspections s'est élevé à 692 (contre 630 en 2015) avec un taux d'inspections inopinées de 12 % et un taux d'inspections à l'étranger de 8 %.

L'année a été marquée par une confirmation du nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspections. L'ANSM a prononcé 58 injonctions (41 en 2015), soit un peu plus de 8 % des inspections donnant lieu à ce type de mesures. En complément, l'ANSM a prononcé 7 décisions de police sanitaire (20 en 2015, 15 en 2014). Enfin, une sanction financière a été prononcée.



FAITS MARQUANTS 2016

▶ **Accréditation par le Cofrac de l'ensemble des activités d'inspection de la direction en conformité avec la norme ISO 17020.**

▶ **Adoption par l'ANSM de la première sanction financière mise en œuvre à l'issue d'une inspection.**

▶ Synthèses d'inspections

▶ **Prothèses totales du genou (14/01/2016).**

▶ **Bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques (03/02/2016).**

▶ **Sondes de défibrillation implantables (19/05/2016).**

▶ **État des lieux sur la substance active Amoxicilline (11/08/2016).**

▶ **Défibrillateurs automatisés externes (DAE) (24/11/2016).**

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

L'inspection des essais précliniques

L'ANSM vérifie, par des inspections régulières, le degré de conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) des installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain et sur les produits cosmétiques. Les principes des BPL de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) constituent le standard unique appliqué par l'ensemble des installations d'essais des pays membres pour assurer la qualité et l'acceptation mutuelle des données des essais de sécurité non clinique.

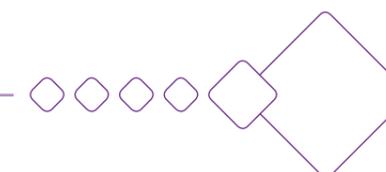
Des inspections peuvent être réalisées par l'ANSM en dehors du programme régulier de vérification du respect des BPL, à la demande des autorités compétentes françaises, de l'EMA ou du groupe de travail sur les BPL de l'OCDE.

L'inspection des essais cliniques

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

Les inspections réalisées par l'ANSM combinent un programme dans le contexte de l'évaluation des demandes d'Autorisation de mise sur le marché des médicaments en France et un programme dédié à la protection des personnes, concernant l'ensemble des essais cliniques (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux ou essais dits « hors produits de santé »).

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, les autres inspections de ce programme étant réalisées pour des AMM françaises ou européennes, en particulier à la demande de l'EMA.



Inspection des essais précliniques	2012	2013	2014	2015	2016
Inspections sur site	26	30	35	35	36

Inspection des essais cliniques des médicaments	2012	2013	2014	2015	2016
Inspections sur site	54	50	47	33	38
– dont en France	30	31	32	18	28
– dont à l'étranger	24	19	15	15	10
Injonctions/Mises en demeure	0	0	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	0	1	1	1

**FAITS
MARQUANTS
2016**

► *Inspection réalisée en urgence les 15 et 16 janvier 2016 de la société Biotrial à Rennes, concernée par les effets indésirables graves survenus dans le cadre d'une recherche biomédicale chez des volontaires sains d'un médicament expérimental développé par la société Bial.*

► *L'ANSM a organisé le 9 février 2016 une Journée de la qualité des études de bioéquivalence. Cette journée a été l'occasion d'échanger sur la qualité des études de bioéquivalence ainsi que de poser les bases d'un plan d'action impliquant les demandeurs industriels d'Autorisation de mise sur le marché de génériques.*

L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

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

Fin 2016, l'ANSM recense en France 978 établissements pharmaceutiques, dont 438 fabricants et/ou importateurs, 287 exploitants et 442 distributeurs en gros (certains établissements disposant de plusieurs statuts). 355 établissements disposant exclusivement du statut de distributeur en gros sont inspectés pour le compte de l'ANSM par les agences régionales de santé (ARS), les autres établissements étant inspectés par les inspecteurs de l'ANSM. L'ANSM recense par ailleurs en France 750 établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique. Ces établissements font l'objet d'inspections de la part de l'ANSM.

En 2016, 59 autorisations d'ouverture d'établissement pharmaceutique ont été délivrées (56 en 2015) et 180 autorisations de modification d'établissement (164 en 2015).

L'activité d'inspection des médicaments porte sur la vérification des conditions de fabrication et de distribution mais aussi sur les systèmes de pharmacovigilance des opérateurs. En 2016, l'ANSM a réalisé 209 inspections dans le domaine du médicament, en France et à l'étranger, soit 30 % du nombre total d'inspections. 191 établissements pharmaceutiques localisés en France ont été inspectés en 2016 par l'ANSM. Sur la base de ces inspections et de celles réalisées par les ARS, 26 ont reçu une lettre préalable à injonction et 18 ont fait l'objet d'une injonction. Par ailleurs, 3 établissements pharmaceutiques ont fait l'objet d'une décision de suspension totale ou partielle de leur autorisation d'ouverture.

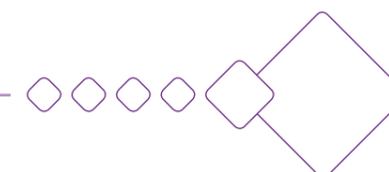
L'activité d'inspection des matières premières à usage pharmaceutique porte sur la vérification des conditions de fabrication, de distribution et d'importation. En 2016, l'ANSM a réalisé 81 inspections dans ce domaine, en France et 15 à l'étranger, soit 14 % du nombre total d'inspections.

L'ANSM contribue également à la lutte contre la mise sur le marché de produits falsifiés ainsi qu'à la diffusion d'information sur le sujet au grand public. L'année 2016 a été également marquée par la participation à des actions conjointes avec l'Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (OCLAESP). Elle a également participé à l'opération Pangea, aux côtés des autres services d'investigations, dont l'objectif est de lutter contre les réseaux de ventes illicites de médicaments sur Internet.

Inspection des matières premières	2012	2013	2014	2015	2016
Inspections sur site	75	75	104	87	96
– dont en France	55	59	80	70	81
– dont à l'étranger	20	16	24	17	15
Suites administratives (mises en demeure, injonctions, décisions de police sanitaire, avis de non-conformité aux BPF)	7	11	5	8	4
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

Inspection des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)	2012	2013	2014	2015	2016
Inspections sur site	276	204	245	201	209
– dont en France	244	188	227	186	191
– dont à l'étranger	32	16	18	15	18
Injonctions	26	16	9	10	18
Décisions de police sanitaire/suspensions			6	6	3
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	3	4	3	1	3

Gestion administrative des établissements	2012	2013	2014	2015	2016
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	42	48	41	56	59
Décisions de fermeture	41	44	46	72	70
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	162	166	226	168	267
Établissements de « matières premières »					
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	77	93	118	93	61



Inspection des systèmes de pharmacovigilance	2012	2013	2014	2015	2016
Inspections sur site	9	13	18	7	27
– dont en France	8	13	18	7	27
– dont à l'étranger	1	0	0	0	0
Injonctions	1	4	2	3	5
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

**FAITS
MARQUANTS
2016**

- ▶ **Autorisation de reprise de l'activité de l'établissement pharmaceutique de Catalent à Beinhem après la remise en conformité de son activité (avril 2016).**
- ▶ **Autorisation de reprise progressive de l'activité de l'établissement pharmaceutique de Stallergènes à Antony après la remise en conformité de son activité (mars 2016).**
- ▶ **L'ANSM a organisé 2 journées d'information à destination des établissements pharmaceutiques les 23 et 24 mars 2016. Ces réunions ont permis notamment de faire un point sur les évolutions réglementaires récentes et de présenter les principaux écarts aux bonnes pratiques de fabrication ou de distribution relevés lors des inspections. Elles ont permis aussi de présenter les modifications organisationnelles en cours dans la gestion des dossiers relatifs aux établissements (ouverture, modification, état annuel).**
- ▶ **Mise à jour des bonnes pratiques de fabrication par décision du directeur général de l'ANSM le 30 décembre 2016.**

L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

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

Activité d'inspection des produits sanguins et des produits biologiques	2012	2013	2014	2015	2016
Activité d'inspection des unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus	22	25	26	22	37
Activité d'inspection des produits sanguins labiles	33	38	41	38	26
Activité d'inspection des lactariums	11	15	12	16	15
Injonctions	0	2	2	1	5
Décisions de police sanitaire/suspensions	0	0	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	2	0	0

Gestion des établissements producteurs et distributeurs de produits sanguins et des produits biologiques	2012	2013	2014	2015	2016
Unités de thérapie génique/cellulaire, banques de tissus et établissements MTI-PP					
Autorisations et renouvellements	19	9	8	9	30
Modifications	10	25	17	22	23
Fermetures	5	0	3	5	2
Produits sanguins labiles					
Autorisations et renouvellements	0	17	0	2	0
Modifications	21	33	43	32	30
Fermetures	0	0	0	0	0

Le lait maternel à usage thérapeutique

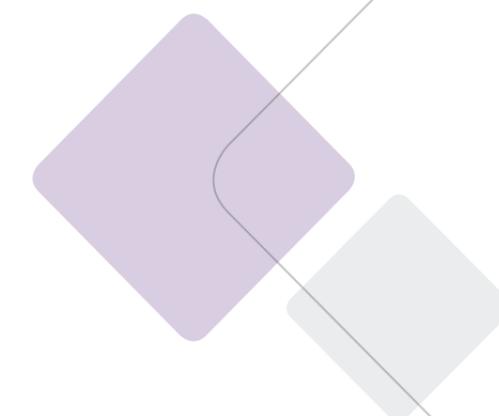
Le lait maternel à usage thérapeutique est délivré par des lactariums. L'ordonnance du 1^{er} septembre 2005 confie à l'Agence la compétence sur le lait maternel collecté et traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé dans la prise en charge des grands prématurés.

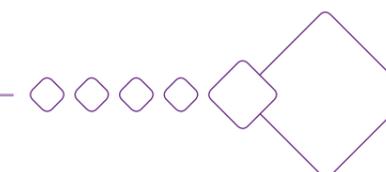
La collecte, la préparation, la qualification, le traitement, la conservation, la distribution et la délivrance sur prescription médicale du lait maternel répondent à des règles strictes conformément aux bonnes pratiques définies par l'Agence (septembre 2007).

Pour mener sa mission de surveillance, 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 sur sites visant à évaluer les pratiques et s'assurer des bonnes conditions de sécurité du lait maternel issu des lactariums.

Surveillance des lactariums	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de dossiers instruits	41	1	4	1	26
Nombre total d'inspections	11	15	12	15	15
Nombre d'événements indésirables déclarés	1	1	2	6	7 ³

3. Nombre d'événements indésirables déclarés du 1^{er} janvier au 30 novembre 2016. Au 1^{er} décembre, l'activité de biovigilance a été transférée à l'Agence de la biomédecine (voir page 42).





Le régime d'autorisations des micro-organismes et toxines hautement pathogènes pour l'homme

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. 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.

L'évaluation par l'ANSM des risques inhérents à ces manipulations, tant en matière de sécurité biologique que de sûreté biologique, conditionne la délivrance et le renouvellement des autorisations. En complément, 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 compte tenu du risque induit par ces MOT. En complément, l'ANSM réalise le suivi des personnes autorisées et habilitées à détenir et manipuler des MOT ainsi que la collecte des déclarations administratives, qui participent à une meilleure connaissance des opérateurs et au suivi des évolutions de leurs activités : 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.

Micro-organismes et toxines	2012	2013	2014	2015	2016
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	1 259	1 311	899	1 236 ⁴	662**
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	0	1	1	1	0
Laboratoires et établissements					
Nombre d'entités (équipes pouvant travailler au sein du même établissement)	122	116	138*	Non disponible	138***
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT	138	143	153	161 ⁵	152
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	24	20	21	28	32
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	1	2	1

* Entités regroupées dans 102 établissements.

** La délivrance d'autorisations multiples (permettant plusieurs opérations) a été systématisée en 2016 notamment pour les transferts de MOT (cessions/importations/exportations).

*** Entités regroupées dans 110 établissements.

4. Une erreur s'est glissée dans le rapport annuel 2015 : le nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année pour 2015 est de 1 236.

5. Une erreur s'est glissée dans le rapport annuel 2015 : le nombre de titulaires d'autorisations de MOT pour 2015 est de 161.

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

Les entreprises participant à la mise sur le marché de dispositifs médicaux (DM) ou de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) sont soumises à un régime de déclaration préalable auprès de l'ANSM. Ils font l'objet d'inspections qui contribuent notamment à vérifier la conformité des démarches préalables à la mise sur le marché de DM ou DMDIV, les conditions de fabrication et de distribution de ces produits et les systèmes de vigilance mis en place par ces opérateurs.

Les campagnes thématiques de contrôle et d'inspection sont menées, le plus souvent, sur les familles de dispositifs médicaux à risque plus élevé (classes IIb et III) et/ou en développement. En 2016, elles ont concerné les valves cardiaques, les implants dentaires, les défibrillateurs automatiques externes et les tests dans le domaine de l'immunohématologie. Une campagne d'inspection concernant l'activité des mandataires a également été finalisée en 2016.

L'ANSM a réalisé 140 inspections dans le domaine des dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro*, soit 18 % du nombre total d'inspections. 11 établissements DM et 8 dans le domaine des DMDIV ont fait l'objet d'une injonction et 2 décisions de police sanitaire ont été adoptées, visant la suspension ou le retrait de produits.

À ce programme de contrôle des opérateurs s'ajoutent des inspections spécifiques de l'organisme notifié par la France pour la certification des dispositifs médicaux. À ce titre, 3 inspections du LNE/G-MED ont été réalisées en 2016. 2 *joint assessments* ont été effectués par des inspecteurs de l'ANSM sur le site d'autres organismes notifiés européens. L'Agence a encore été confrontée en 2016 à la dénotification d'organismes notifiés qui peuvent résulter des constats relevés lors de ces *joint assessments* ou de la décision d'arrêt d'activités de l'organisme.

Inspection des fabricants	2012	2013	2014	2015	2016
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)	83	92	74	77	79
– dont inspections réalisées à l'étranger	6	10	11	14	11
Nombre d'injonctions	21	22	8	7	9
Nombre de décisions de police sanitaire	1	7	6	7	2
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	1	2	0	1
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	36	30	36	39	44
– dont inspections réalisées à l'étranger	2	1	3	2	0
Nombre d'injonctions	0	11	5	7	8
Nombre de décisions de police sanitaire	0	3	2	3	0
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	6	1	2	0

Gestion administrative des fabricants de DM et de DMDIV	2012	2013	2014	2015	2016
Dispositifs médicaux : nombre d'établissements déclarés	3 000	1 500	1 500	1 500	1 500
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> : nombre d'établissements déclarés	450	450	450	450	450

Inspection des systèmes de matériovigilance	2014	2015	2016
Inspections sur site	9	15	17
– dont en France	8	12	17
– dont à l'étranger	1	3	0
Injonctions	1	3	2
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0

L'inspection des produits cosmétiques

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

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

- ◆ des dossiers justifiant de la mise sur le marché de ces produits (dossier d'information produit) ;
- ◆ des pratiques de fabrication, de distribution, d'importation et d'exportation des produits à la réglementation en vigueur.

Comme les années précédentes, le programme annuel d'inspections 2016 a porté sur la vérification de l'application du règlement sur les cosmétiques, notamment des Bonnes pratiques de fabrication. Parmi les constats relevés en inspection, de nombreuses non-conformités ont été mises en évidence en ce qui concerne la mise à jour des évaluations de la sécurité selon le format exigé par le règlement cosmétique, ce dernier ayant renforcé les exigences relatives au contenu du dossier d'information produit.

En 2016, l'ANSM a réalisé 36 inspections dans le domaine des produits cosmétiques. Huit fabricants ont fait l'objet d'une injonction de mise en conformité des études relatives aux produits ou des conditions de fabrication et 1 décision de police sanitaire a été prise.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'ANSM travaille en collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole de coopération, renouvelé le 7 janvier 2015, qui prévoit la coordination des programmes annuels de contrôle des produits cosmétiques et des échanges d'information notamment.

Inspection des établissements de produits cosmétiques	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre total d'inspections	48	26	32	32	36
Nombre d'injonctions	5	7	9	9	8
Nombre de décisions de police sanitaire	0	1	0	1	1
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	1

FAITS
MARQUANTS
2016

► En 2016, le programme d'inspection a intégré une campagne thématique sur les produits cosmétiques « personnalisables ». En effet, il s'agit d'un secteur en développement et qui ne cesse d'évoluer. La mise sur le marché de tels produits doit suivre le règlement sur les produits cosmétiques, notamment en termes d'évaluation de la sécurité.



6.

LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ EN LABORATOIRE

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des médicaments, leur sécurité d'emploi et leur activité (pharmacologique, biologique, toxique, etc.).

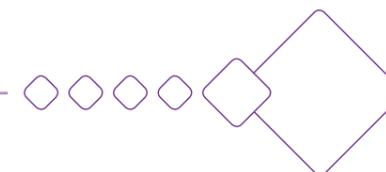
Dans ce domaine, l'ANSM exerce les missions principales suivantes :

- ◆ la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur commercialisation (lire aussi la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, page 93) ;
- ◆ la réalisation de contrôles en laboratoire pour tous les produits de santé, dans le cadre de la surveillance du marché dans un contexte programmé ou pour des demandes ponctuelles « en urgence » ;
- ◆ la contribution aux travaux de la pharmacopée européenne pour l'élaboration de nouvelles monographies : analyses en laboratoires d'une part et participation à différents groupes de travail stratégiques d'autre part ;
- ◆ par ailleurs, la direction des contrôles participe régulièrement à de nombreuses études collaboratives que ce soit à l'échelon national mais aussi le plus souvent européen voire international.

FAITS
MARQUANTS
2016

► L'ANSM a accueilli la 21^e réunion annuelle du réseau des laboratoires officiels de Contrôle des Médicaments (OMCLs) du 23 au 27 mai 2016. Cette réunion, présidée par l'EDQM et organisée chaque année dans un pays européen hôte, permet de rassembler tous les membres du réseau et d'échanger autour de nombreuses thématiques communes. Pour 2016, c'est la France, et donc l'ANSM, qui a été le pays organisateur. À cette occasion, Dominique Martin a ouvert la session générale avec une présentation de l'ANSM et la direction des contrôles a présenté plusieurs thématiques liées aux médicaments ou aux dispositifs médicaux que ce soit dans le cadre de la surveillance du marché ou de la libération de lots.

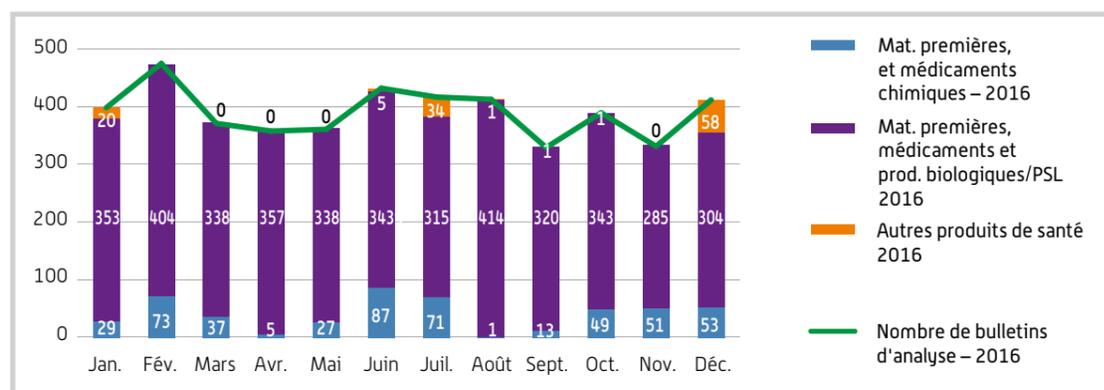




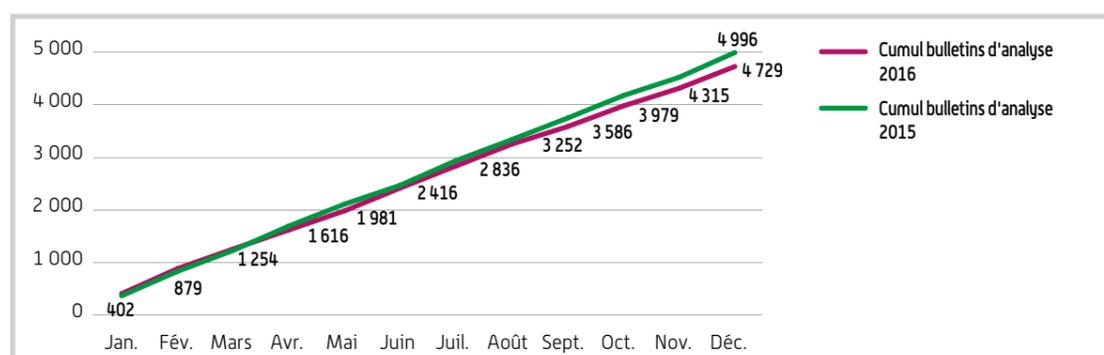
FAITS
MARQUANTS
2016

- ▶ Suite à des signaux de pharmacovigilance, une enquête a été réalisée pour s'assurer de la qualité de traitements anticancéreux utilisés dans un protocole préautogreffe. Dans ce cadre, 5 spécialités anticancéreuses utilisées dans ce protocole ont été analysées. Les résultats ont tous été trouvés conformes aux spécifications attendues.
- ▶ Essai clinique Biotrial (promoteur Bial, BIA 10-2474): contrôle des produits utilisés au cours de l'essai duquel des événements indésirables graves étaient survenus.
- ▶ Méningitec: pas de risque pour les personnes vaccinées. Les résultats des analyses complémentaires réalisées par l'ANSM dans ses laboratoires de contrôle, ainsi que l'avis des experts sollicités dans le cadre d'un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), confirment l'absence de risque lié au défaut qualité pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Méningitec (juillet 2017).
- ▶ En complément, lancement d'une étude portant sur la recherche de particules et éléments dans des vaccins et autres produits de santé injectables - Étude comparative (18/07/2016).
- ▶ Pénurie vaccin BCG/importation vaccin BCG Biomed: lancement d'une étude de stabilité afin de pouvoir adapter les conditions de conservation après reconstitution du vaccin dans les seringues (conservation 4 heures à + 4 °C).
- ▶ Fièvre jaune: contrôle d'un lot de vaccin falsifié circulant en Afrique.
- ▶ Participation à une étude de faisabilité pour le contrôle de l'ensemble des biosimilaires du filgrastim selon une technique harmonisée.
- ▶ Accueil de délégations étrangères: Thaïlande/formation à la libération et au contrôle du vaccin dengue et Maghreb (Maroc, Tunisie, Algérie)/formation à la libération de lot.

Bulletins d'analyse – 2016



Bulletins d'analyse – comparaison des données cumulées 2015 vs 2016



Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques

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

- ◆ des enquêtes programmées issues de choix fondés sur une analyse de risque préalable. Cette analyse est réalisée d'après un outil développé par le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCLs). Les critères sont basés sur la probabilité de survenue d'un défaut de qualité, la nature des effets délétères potentiels et le niveau d'exposition pour la population. Les enquêtes concernent à la fois les médicaments autorisés au niveau européen (dans ce cas les résultats sont partagés entre pays européens) et les médicaments autorisés seulement au niveau français. Les échantillons proviennent directement des laboratoires pharmaceutiques à qui l'ANSM en fait la demande ou de prélèvements effectués par les inspecteurs de l'ANSM, chez le fabricant du produit fini ou chez le producteur de matières premières (en France ou à l'étranger). Un nombre important de génériques est contrôlé, quelle que soit leur procédure d'AMM. Chaque enquête donne systématiquement lieu à des rapports détaillés partagés avec les directions de l'ANSM concernées. À noter que ces enquêtes, après la mise en place d'une analyse de risque préalable, évoluent maintenant vers une optimisation de la sélection des produits contrôlés (afin d'éviter de contrôler des produits identiques malgré leur présentation/dénomination différente) et également vers une pratique analytique en deux étapes permettant de contrôler rapidement les produits sélectionnés et de ne se concentrer que sur ceux présentant des résultats suspects lors de cette première étape.

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. La direction des contrôles a finalement réalisé des contrôles pour les 3 produits suivants :

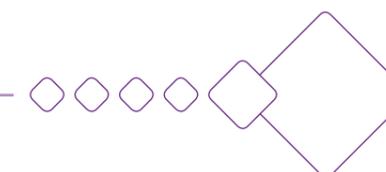
- Avastin en cohérence avec le travail déjà réalisé par l'ANSM en 2015 dans le cadre de la RTU,
- le facteur 13 recombinant NovoThirteen dans le cadre du renforcement de l'expertise associée aux médicaments dérivés du sang et donc des dernières innovations issues des biotechnologies sur ces gammes de produits,
- l'anticorps monoclonal Erbitux indiqué dans le cancer colorectal métastatique.

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

- travail sur la monographie générale à la Pharmacopée européenne Infliximab et vérification de méthode,
- participation à la mise en place du premier standard international pour la spécialité Infliximab,
- étude collaborative Filgrastim, princeps Neupogen® et l'ensemble de ses biosimilaires ;

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

Au total, en 2016, le taux des non-conformités mis en évidence avec des médicaments chimiques s'est élevé à 8 % environ pour les contrôles en situation programmée (non-conformités mineures pour la plupart) et à 10 % environ pour les contrôles réalisés en condition d'urgence. Ce taux atteint par ailleurs plus de 60 % pour les produits contrôlés dans le cadre d'une suspicion de falsification (demande d'origine judiciaire principalement). Un suivi adapté est systématiquement mis en place pour chaque non-conformité.



**FAITS
MARQUANTS
2016**

► De nombreuses spécialités anticancéreuses ont été contrôlées dans le cadre de signaux de pharmacovigilance, en lien avec la direction ONCOH :

- une enquête a été menée pour s'assurer de la qualité de traitements anticancéreux utilisés dans un protocole préautogreffe. Dans ce cadre plusieurs spécialités ont été analysées ;
- une large enquête portant sur la qualité du Docétaxel a également démarré en 2016 ;
- la qualité des spécialités à base de l'anticancéreux Ifosfamide a fait l'objet d'une enquête en raison de la survenue d'effets indésirables graves.

► En association avec la direction GÉNER, une enquête exhaustive portant sur les collyres à base de Latanoprost a été réalisée. Les résultats ont fait l'objet d'une communication externe.

► De nombreux psychotropes (antidépresseur ISRS, anxiolytique, antipsychotique) ont fait l'objet de contrôles, en lien avec la direction NEURHO dans le cadre d'une enquête commencée en 2015.

Contrôle en laboratoire dans un contexte européen

	Médicaments en procédure européenne centralisée	Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle	Contrôles réalisés pour la direction européenne de la qualité du médicament	Contrôles réalisés en urgence	Total
Médicaments chimiques	10	83	9 (médicaments autorisés en procédure centralisée)	6	99

Détection des non-conformités

	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques	25/318 soit 8 %	6/58 soit 10 %

Pharmacopée

	2012	2013	2014	2015	2016
Études de monographie pour la pharmacopée française	114	73	57	28	64
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	126	181	528*	554	402

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

Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apporte une expertise technique et scientifique sur la qualité des dispositifs médicaux et leur sécurité d'emploi.

Il se fait en collaboration étroite avec les directions produits de l'ANSM. La direction des contrôles participe également au développement de méthodes alternatives et à des études collaboratives européennes ou internationales.

Contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de dispositifs médicaux contrôlés	145	73	91	80	61
Nombre de non-conformités décelées	7	0	14	3	0

**FAITS
MARQUANTS
2016**

► Une soixantaine de dispositifs médicaux pour comblement de rides (à base d'acide hyaluronique) ont été contrôlés dans le cadre d'une étude collaborative européenne. Sur les paramètres testés, aucune anomalie majeure n'a été observée.

► En lien avec la direction DMTCOS, l'analyse d'un produit à base d'argile (gélule orale) a mis en évidence un taux de plomb supérieur aux limites applicables aux médicaments. Un suivi a été mis en place ainsi que des analyses portant sur d'autres produits comparables.

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

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM apporte une expertise technique et scientifique sur la qualité et la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et des substances qui entrent dans leur composition. Dans ce domaine, les contrôles en laboratoire portent soit sur des enquêtes ciblées à la demande des directions concernées (inspection et directions produits), soit sur des cas de suspicion de défaut de qualité (en particulier suite à inspection). L'ANSM participe également au développement d'études collaboratives et de méthodes alternatives de contrôle dans le cadre de son activité de recherche/développement. Enfin, elle contribue à l'élaboration de normes et référentiels relatifs aux produits cosmétiques.

Contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et des produits de tatouage	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de produits cosmétiques contrôlés	135	72	42	45	34
Nombre de non-conformités décelées	39	31	24	4	3

**FAITS
MARQUANTS
2016**

► En lien avec la direction de l'inspection et la DMTCOS, une enquête portant sur les produits solaires haute protection pour enfants a été menée sur 3 mois en conditions contrôlées pour s'assurer du maintien des propriétés protectrices. Des non-conformités ont été mises en évidence pour 2 produits dont le suivi est assuré conjointement par les directions impliquées.



Favoriser
un accès rapide,
encadré et large
à l'innovation pour
les patients

L'ANSM intervient selon différentes modalités réglementaires, pour permettre un accès équitable, toujours plus précoce, mais aussi encadré et sécurisé aux produits de santé, particulièrement dans le champ du médicament et des produits biologiques. La loi du 29 décembre 2011 a élargi et conforté ces leviers: création des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), modification des règles en matière d'autorisations temporaires d'utilisation nominative et de cohorte (ATUn et ATUc), etc.

Ces modalités s'exercent donc:

- ◆ pour les médicaments innovants ne bénéficiant pas encore d'AMM, au travers de la stimulation de la mise en place d'essais cliniques (EC) en France, du développement des ATU de cohorte et de la poursuite de la prise en compte des ATU nominatives;
- ◆ pour les traitements qui pourraient être utilisés au-delà de leurs indications actuelles dans des conditions d'équité d'accès et de sécurité d'utilisation, au travers de la mise en place des RTU;
- ◆ pour l'accès pérenne aux médicaments, au travers des Autorisations de mise sur le marché (AMM) découlant soit de procédures centralisées à l'Agence européenne du médicament (EMA/European Medicines Agency) concernant tous les produits innovants où l'Agence participe activement notamment en tant que rapporteur ou corapporteur, soit de certaines autorisations directement délivrées par l'ANSM (AMM nationales, en reconnaissance mutuelle ou décentralisées), ainsi qu'au travers des très nombreuses modifications d'AMM qu'elle examine;
- ◆ pour les activités d'autorisation de libération de lots de vaccins et de Médicaments dérivés du sang (MDS) par l'engagement de ses laboratoires propres.

1	L'accès précoce aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits sanguins et aux autres produits biologiques	74
2	L'Autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)	84
3	La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang	93
4	L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques.....	96



1.

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

L'accès à l'innovation via 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.

En 2016, elle a rendu 9 avis nationaux et 76 avis au niveau européen.

Parmi les avis nationaux, 3 concernaient la cancérologie (dont 2 thérapies ciblées), 3 médicaments de thérapie innovante (1 thérapie génique, 2 thérapies cellulaires), 5 maladies rares, 6 des besoins médicaux non couverts (1 avancée thérapeutique significative, 1 premier biosimilaire de la spécialité d'Actilyse)⁶.

Parmi les avis rendus au niveau européen, 16 concernaient des maladies rares, 11 des indications pédiatriques et 38 intéressaient le domaine de l'oncologie/hématologie.

Avis scientifiques nationaux rendus pour des médicaments	2012	2013	2014	2015	2016
--	------	------	------	------	------

Avis nationaux	27	35	13	8	9
----------------	----	----	----	---	---

Avis scientifiques européens rendus pour des médicaments	2012	2013	2014	2015	2016
--	------	------	------	------	------

Avis européens rendus par l'EMA	420	473	551	510	578
---------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----

Avis français	54	69	71	66	76
				12,9 %	13,2 %

La France représente 6 % des membres du Scientific Advice Working Party (SAWP) soit 3/50. Ces représentants assurent 13,2 % des avis européens.

6. À noter qu'un médicament peut entrer dans plusieurs catégories : besoins non couverts, besoins pédiatriques.

FOCUS

L'appui aux porteurs de projets innovants dans le domaine des dispositifs médicaux

Le guichet innovation s'adresse aux porteurs de projets – issus du monde académique, hospitalier ou industriel (start-up, TPE, PME) – engagés dans le développement de dispositifs médicaux innovants et qui n'ont pas l'habitude d'échanger avec les agences réglementaires.

Il vise à apporter un éclairage ponctuel scientifique et/ou réglementaire aux porteurs de projets dans leurs démarches d'innovation, sans toutefois préjuger des décisions que l'ANSM pourrait prendre ultérieurement dans le cadre des procédures normales que doivent suivre tous les dossiers de nouveaux produits de santé. Le porteur de projet reste ainsi seul maître du développement de son produit de santé.

Au-delà de l'organisation de rencontres avec les porteurs de projets et d'échanges avec les acteurs publics du soutien à l'innovation et au transfert de technologie, le guichet innovation a également des activités de veille de l'innovation et de sensibilisation proactive aux cadres réglementaires applicables au développement des produits de santé. Le guichet innovation a ainsi coordonné des travaux internes sur la fabrication de dispositifs médicaux par impression 3D et l'utilisation de ces dispositifs au sein des établissements de santé. Des auditions de professionnels du secteur et une analyse du nouveau cadre réglementaire européen applicable aux dispositifs médicaux ont permis d'entamer des échanges avec le ministère des Affaires sociales et de la Santé.

L'accès à l'innovation via les essais cliniques

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

L'ANSM inspecte 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.

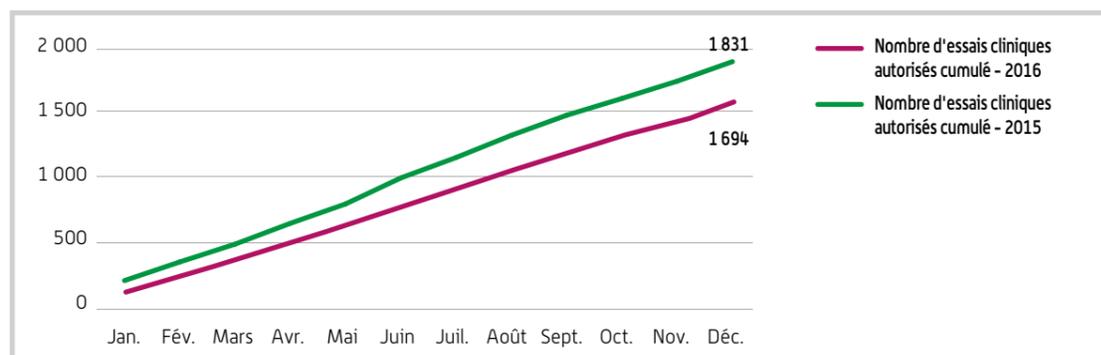
Un tiers des promoteurs sont académiques et deux tiers sont industriels. Cette répartition est constante depuis les 6 dernières années.

FAITS MARQUANTS 2016

▶ Mesures de sécurisation des essais cliniques de phase I sur les volontaires sains (mars et juin 2016).

▶ Point d'information sur le bilan à 6 mois et à 1 an des essais cliniques médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'application du Règlement européen UE n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE (avril 2016).

Nombre d'essais cliniques autorisés en cumulé – 2016 vs 2015



Les essais cliniques en faveur des médicaments

Autorisation des essais cliniques des médicaments	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'autorisations délivrées	705	899	821	928	756

Inspection des essais cliniques des médicaments	2012	2013	2014	2015	2016
Inspections sur site	54	50	47	33	38
– dont en France	30	31	32	18	28
– dont à l'étranger	24	19	15	15	10
Injonctions/Mises en demeure	0	0	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	0	1	1	1

À l'échelle européenne, l'ANSM est très impliquée dans la *Voluntary Harmonisation Procedure* (VHP), procédure permettant une évaluation conjointe des demandes d'autorisation d'essai clinique par l'ensemble des États membres. L'objectif est d'harmoniser et de faciliter la recherche biomédicale au niveau européen.

Essais cliniques autorisés dans le cadre de la procédure européenne appelée <i>voluntary harmonisation procedure</i> – VHP	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de dossiers France impliquée sur nombre total de dossiers reçus	91/116	112/143	114/159	92/134	107/194
Nombre de dossiers France référent sur nombre de dossiers France impliquée	10/91	5/112	3/114	6/92	8/107

FOCUS

Arrêt prématuré d'un essai clinique de phase I suite à la survenue d'effets indésirables graves, dont un décès, chez des volontaires sains

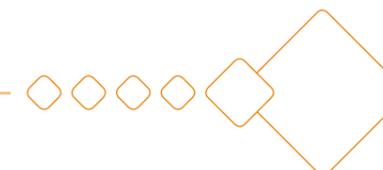
L'ANSM a été informée le 14 janvier 2016 d'effets indésirables graves observés chez des volontaires sains inclus dans un essai clinique. Ces effets ont conduit à l'hospitalisation de 6 d'entre eux, dont un est décédé dans les jours suivants. Cet essai clinique de phase I, conduit par la société Biotrial pour le compte du laboratoire Bial et au cours duquel la molécule BIA-10-2474 était administrée pour la première fois chez l'homme, a été immédiatement interrompu.

Dans le cadre de ses missions de surveillance des essais cliniques et afin d'investiguer les causes ayant conduit à cet accident, l'ANSM a notamment diligenté le jour même une inspection sur le site de la société Biotrial afin de s'assurer du respect des bonnes pratiques cliniques.

L'ANSM a également mis en place deux Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST), composés d'experts indépendants, avec notamment pour missions de formuler des hypothèses permettant d'expliquer la toxicité observée lors de cet essai, mais aussi des recommandations visant à renforcer la sécurité des volontaires et d'analyser les données cliniques et d'imagerie afin de déterminer s'il existait chez les volontaires des manifestations neurologiques et/ou des anomalies neuroradiologiques pouvant évoquer celles observées chez les volontaires hospitalisés.

Par ailleurs, l'ANSM a renforcé les modalités de déclaration des données de vigilance (effets indésirables, faits nouveaux de sécurité) des essais cliniques de médicaments menés chez des volontaires sains. Elle a également mis en place des mesures de précaution supplémentaires visant à renforcer les conditions de sécurité des essais de première administration à l'Homme d'un médicament (essais « First-in-man ») menés chez les volontaires sains. Ainsi, dorénavant, pour décider du passage d'un palier de dose au suivant, les promoteurs d'essais cliniques doivent avoir analysé les données de pharmacocinétique (PK) du palier en cours en lien avec les données de vigilance de l'essai, le cas échéant. Ceci doit s'appliquer aussi bien aux études d'administration d'une dose unique croissante de médicament expérimental (single ascending dose, SAD) qu'aux études de doses répétées (multiple ascending dose, MAD) ou lors du passage de la SAD à la MAD.

Enfin, au niveau européen, l'ANSM a participé aux travaux de réévaluation de la recommandation de l'Agence européenne des médicaments (EMA/European Medicines Agency) sur les essais de première administration à l'homme. Ces travaux ont été lancés par l'EMA en mai 2016. Deux groupes composés d'experts désignés par des États membres ont été constitués. Cette recommandation révisée ne portera plus uniquement sur les essais SAD, mais concernera également les essais MAD et abordera les problématiques liées à la transition d'une étape à une autre dans le cadre de protocoles combinés (par exemple : passage de SAD à MAD).



Des essais cliniques dans le champ spécifique des produits « hors produits de santé »

Depuis juin 2008, l'Agence est compétente en matière de recherches biomédicales 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.

Essais cliniques pour des produits « hors produits de santé » (HPS)	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'essais cliniques autorisés	640	724	690	653	681

Les essais cliniques dans le champ des produits biologiques

Comme pour tous les produits de santé, les essais cliniques portant sur les produits biologiques (produits sanguins, organes, tissus, greffes multitissus, thérapie cellulaire, thérapie génique) sont soumis à une autorisation explicite de la part de l'ANSM. La recherche dans ce domaine est particulièrement riche de perspectives : la thérapie génique et la thérapie cellulaire mais aussi les greffes d'organes ou multitissus sont des domaines en développement, bénéficiant d'avancées médicales et chirurgicales très innovantes. L'ANSM accompagne donc des projets de « premières chirurgicales » avant de les autoriser dans le cadre des recherches biomédicales. Les indications visées par les essais cliniques de thérapie génique ou cellulaire sont majoritairement en onco-hématologie et en ingénierie cellulaire.

En 2016, 30 essais ont été autorisés dont 15 dans le domaine de la thérapie cellulaire, 11 pour la thérapie génique, 3 pour des tissus et 1 pour des produits sanguins labiles.

Les essais cliniques en faveur des dispositifs médicaux

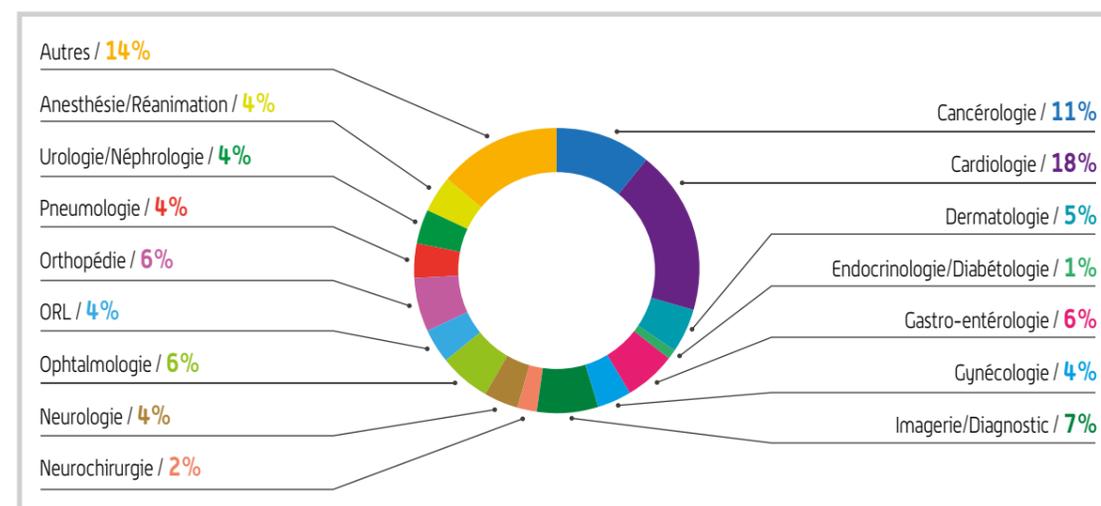
Les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV) font l'objet d'une demande d'autorisation à l'ANSM principalement lorsqu'ils portent sur des dispositifs médicaux non encore pourvus du marquage CE, ou sur des dispositifs médicaux déjà pourvus mais utilisés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

L'ANSM inspecte certains opérateurs contribuant à la réalisation d'essais cliniques afin de contrôler les activités d'un essai ou d'un système d'essais chez le promoteur ou sur les lieux de recherche.

En 2016, l'ANSM a délivré 227 autorisations dont 8 pour les DMDIV. 44 % sont des promoteurs industriels et 56 % des promoteurs institutionnels. Quatre refus ont été prononcés.

Autorisation des essais cliniques DM et DMDIV	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'autorisations délivrées	296	301	276	236	227

Répartition des essais cliniques de dispositifs médicaux par domaine thérapeutique



L'accès à l'innovation via les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

L'autorisation temporaire d'utilisation est une procédure exceptionnelle, dérogatoire, qui permet, depuis 1994, l'accès pour de nombreux patients à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible. Les ATU peuvent être nominatives (ATUn), c'est-à-dire délivrées pour un patient nommé désigné, ou concerner un groupe de patients (ATU de cohorte, ATUc).

L'ANSM développe depuis 2012 une nouvelle politique dont l'objectif est de privilégier pour tous les patients en situation d'impasse thérapeutique, un accès équitable et encadré aux traitements innovants, par le développement des ATU de cohorte.

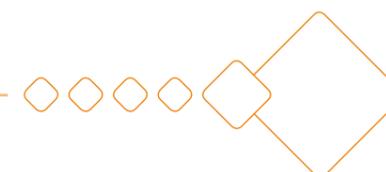
En 2016, 12 spécialités pharmaceutiques ont été autorisées dans ce cadre, dont 6 spécialités dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie.

Le nombre de patients inclus dans le cadre des ATUc s'est élevé à 11 909 (hors Nalscue⁷).

Bilan des ATU de cohorte	2012	2013	2014	2015	2016
Octrois	15	9	33 *	22	23*
Nombre de médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	11	7	26 *	25	25*

* Nombre de spécialités.

7. Nalscue : au 24 mars 2017, 218 médecins étaient inscrits pour l'ATU de cohorte, 547 patients inclus, 383 kits dispensés. Et à notre connaissance : 5 overdoses traitées avec succès (utilisations par des patients inclus pour des tiers).



Nombre de patients inclus	2012	2013	2014	2015	2016
ATU de cohorte	21 238 *	6 136	12 111	10 216	11 909

* Le nombre de patients inclus en 2012 est très élevé et est dû à l'ATU cohorte APROKAM, spécialité indiquée dans l'antibioprophylaxie des endophtalmies après une chirurgie de la cataracte, au cours de laquelle 17 000 patients ont été traités en 2012.

Liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une ATU de cohorte octroyée en 2016

Spécialité pharmaceutique	Substance active	Titulaire
CABOMETIX, comprimé pelliculé	Cabozantinib	IPSEN
DARATUMUMAB 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion	Daratumumab	Janssen-Cilag
GALAFOLD 123 mg, gélules	Migalastat	AMICUS THERAPEUTICS UK Ltd
LEDAGA 160 microgrammes/g gel (anciennement VALCHLOR®, gel pour application cutanée)	Chlorméthine	Actelion Pharmaceuticals France
MIDOSTAURINE 25 mg, capsule molle	Midostaurine	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose	Chlorhydrate de naloxone anhydre	Indivior UK Limited
NOYADA 5 mg/5 ml, solution buvable NOYADA 25 mg/5 ml, solution buvable	Captopril	Martindale Pharmaceuticals Limited
OCALIVA 5 mg, comprimés pelliculés	Acide obéticholique	Intercept Pharma
QIZENDAY 100 mg, gélule	Biotine	Titulaire: Medday Pharmaceuticals SA – Exploitant: Pharma Blue
UPTRAVI 200 µg; 400 µg; 600 µg; 800 µg; 1 000 µg; 1 200 µg; 1 400 µg; 1 600 µg comprimé pelliculé	Selexipag	Actelion
VÉNÉTOCLAX AbbVie 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés	Vénétoclax	Laboratoire Abbvie

En complément, plus de 27 000 ATU nominatives ont été délivrées en 2016, correspondant en moyenne à 1 600 patients traités chaque mois.

Bilan des ATU nominatives	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de médicaments mis à disposition par an	221	241	208	219	205
Nombre d'ATU délivrées	26 326	27 550	25 521	24 791	27 095

Nombre de patients inclus	2013	2014	2015	2016
ATU nominatives	19 982 dont 12 713 en initiation de traitement	18 831 dont 12 822 en initiation de traitement	17 829 dont 12 175 en initiation de traitement	19 625 dont 14 029 en initiation de traitement

L'accès à l'innovation via les recommandations temporaires d'utilisation

Le dispositif des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) trouve son fondement dans la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et modifiée par la loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la Sécurité sociale pour 2014. Cette loi prévoit un encadrement des prescriptions d'une spécialité pharmaceutique en dehors de ses indications ou de ses conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

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

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

L'élaboration des recommandations temporaires d'utilisation vise à encadrer l'utilisation des médicaments en dehors de leur AMM. La RTU est accordée si l'ANSM dispose de données suffisantes pour présumer d'un rapport bénéfique/risque favorable du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation demandées.

Les RTU sont élaborées pour une durée de 3 ans, renouvelable. Elles prévoient obligatoirement un suivi des patients avec recueil de données d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation hors AMM. Le laboratoire doit donc mettre en place et financer le suivi du médicament faisant l'objet de la RTU et fournir à l'ANSM des rapports périodiques de synthèse avec analyse du rapport bénéfice/risque.

Les RTU sont un levier important d'incitation pour la mise en place par les laboratoires pharmaceutiques d'essais cliniques dans le but de parvenir à une extension d'indication de leur médicament.

Depuis la mise en place du dispositif, 13 RTU ont été accordées au 31 décembre 2016 :

- ♦ Baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (mars 2014) ;
- ♦ Roactemra dans le traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8 (avril 2014) ;
- ♦ Remicade dans la maladie de Takayasu (octobre 2014) ;
- ♦ Velcade dans le traitement de l'Amylose AL non IgM et de la maladie de Randall (mars 2015) ;
- ♦ Thalidomide Celgène (mai 2015) dans le :
 - traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de première intention (traitements locaux et colchicine),
 - traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanoff, en 2^e ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine),
 - traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II),
 - traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés ;
- ♦ Avastin dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire (juin 2015) ;
- ♦ Circadin dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans (juillet 2015) ;

- ◆ Vérapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face (août 2015);
- ◆ Stelara dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védoluzimab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements (novembre 2015);
- ◆ Truvada dans la prophylaxie préexposition au VIH chez les patients à haut risque (décembre 2015);
- ◆ Xalkori dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique (février 2016);
- ◆ Hemangioli dans le traitement des enfants atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie, de troubles du rythme, de tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan, justifiant d'un traitement par bêta-bloquant (février 2016);
- ◆ Méthotrexate dans le traitement médical de la grossesse extra-utérine (mars 2016).

FAITS
MARQUANTS
2016

► **Baclofène : l'ANSM révisé la RTU dans un objectif de simplification et procède à un examen complet des données d'efficacité et de sécurité du baclofène dans une perspective d'analyse du rapport bénéfice/risque de ce médicament afin de déterminer ses conditions d'utilisation dans la maladie alcoolique (septembre 2016).**

► **La RTU Truvada dans la prophylaxie préexposition (PrEP) au VIH établie par l'ANSM est effective (janvier 2016) en attendant l'extension d'indication dans cette situation, accordée en août 2016 par la Commission européenne.**

FOCUS

Les nouvelles dispositions encadrant les essais cliniques

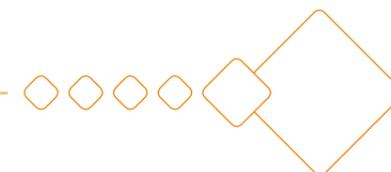
En 2016, des mesures spécifiques ont été introduites en France afin de renforcer la protection des personnes et notamment des volontaires sains se prêtant à des essais correspondant à une première administration ou utilisation chez l'Homme d'un médicament ou d'un autre produit de santé.

Renforcement de la vigilance des essais

Dès mars 2016, l'ANSM a mis en place un circuit prioritaire de réception et d'analyse des données de vigilance spécifiques aux recherches interventionnelles portant sur les médicaments et menées chez des volontaires sains, permettant ainsi une prise en charge de ces données de vigilance pendant et en dehors des heures et jours ouvrés.

En novembre 2016, de nouvelles dispositions législatives et réglementaires issues de l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relatives aux recherches impliquant la personne (modifiant la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 dite « loi Jardé ») et du décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 pris pour son application sont venues renforcer l'ensemble des règles applicables à la vigilance des recherches interventionnelles soumises à autorisation de l'ANSM. Ainsi :

- ◆ pour l'ensemble de ces recherches, les effets indésirables graves inattendus ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger doivent désormais être déclarés sans délai à l'ANSM (et non plus dans un délai de sept jours);



- ◆ en outre, dans le cas de recherches portant sur le médicament et menées chez les volontaires sains, l'ensemble des événements indésirables graves et des effets indésirables graves (qu'ils soient attendus ou inattendus) doivent désormais être déclarés à l'ANSM, et ce sans délai;
- ◆ s'agissant des faits nouveaux, leur définition a été complétée afin de préciser notamment que tout effet indésirable grave rapporté dans le cadre d'une recherche portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des volontaires sains, est constitutif d'un fait nouveau;
- ◆ en outre, la survenue d'un fait nouveau, dans le cadre d'une recherche portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des volontaires sains, doit conduire le promoteur à suspendre l'administration ou l'utilisation du produit chez les personnes participant à la recherche, dans l'attente de mesures définitives, ainsi qu'à prendre les mesures de sécurité urgentes appropriées et informer sans délai l'ANSM, le CPP et le directeur général de l'Agence régionale de santé (ARS) de la région dans laquelle se trouve chaque lieu de recherche concerné.

Sécurisation supplémentaire demandée aux promoteurs pour la conduite des essais cliniques de médicaments de phase I menés chez des volontaires sains

Concernant les essais cliniques de médicament de phase I menés chez des volontaires sains dont le protocole prévoit une étude d'escalade de doses à dose unique (SAD) ou à doses répétées (MAD) ou les deux, l'ANSM demande aux promoteurs de disposer des données de pharmacocinétique obtenues avec les doses de médicament administrées et de les analyser en lien notamment avec les données de tolérance clinique et biologique, de la marge de sécurité et des éventuelles données de vigilance de l'essai, pour décider du passage d'un palier de dose au suivant dans les études SAD et MAD et pour le passage de la SAD à la MAD.

Renforcement de l'indépendance des comités de protection des personnes (CPP)

Depuis novembre 2016, le CPP compétent pour rendre un avis sur un projet de recherche n'est plus choisi par le promoteur mais désigné de façon aléatoire par le ministère en charge de la santé (à ce jour, ce tirage au sort est effectué par l'application « VRB » [<https://vrb.sante.gouv.fr/vrb/>] et sera fait à l'avenir par le système d'information de la Commission nationale des recherches impliquant la personne).

En outre, lorsqu'un essai porte sur la première administration ou utilisation chez l'Homme d'un produit de santé, le CPP fait appel à un expert en la matière si ce comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste.

Les autorisations de lieux de recherches

Depuis novembre 2016, la durée de validité des autorisations de lieux délivrées par les ARS est fixée à 3 ans pour les lieux où se déroulent des essais de première administration à l'Homme d'un médicament (7 ans dans les autres cas).

Enfin, l'indication détaillée relative aux essais cliniques de première administration à l'Homme d'un médicament (« *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* ») est en cours de révision au niveau européen.



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

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

◆ **Au niveau européen, la procédure centralisée** est obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares. Pour les autres pathologies, elle reste optionnelle. Cette procédure peut également être envisagée si le médicament présente un intérêt majeur pour les patients de l'Union européenne.

La procédure décentralisée s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, l'industriel demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi les États dans lesquels il souhaite commercialiser son médicament.

La procédure de reconnaissance mutuelle est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des États membres de l'Union européenne, appelé « État de référence », par d'autres États membres désignés par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM.

Pour ces deux procédures, ce sont les autorités nationales compétentes qui délivrent les AMM dont les annexes (résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage) sont harmonisées.

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

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

En 2016, le nombre d'AMM délivrées par l'ANSM (procédure nationale et procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle) accuse une légère augmentation par rapport à 2015 (565 contre 502).



FAITS MARQUANTS 2016

- ▶ Chaque mois, l'ANSM publie sur son site Internet un retour d'information sur les avis et recommandations du CHMP, comité européen des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments.
- ▶ Elle publie également un retour d'information sur les réunions CMDh, groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée chargé d'examiner toute question relative à une Autorisation de mise sur le marché, à la pharmacovigilance ou aux modifications, des médicaments autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée.
- ▶ Elle publie également un retour d'information sur les réunions du COMP, comité européen des médicaments orphelins.

FOCUS

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

Les médicaments orphelins concernent des médicaments développés dans les maladies rares (prévalence < 5/10 000^e dans l'Union européenne) et graves.

Le 2^e plan national maladies rares (2011-2014) a été prolongé jusqu'à fin décembre 2016. Il constitue un élément de contexte clé pour la stimulation, le développement et la commercialisation en France des médicaments dans les maladies rares. Le lancement d'un 3^e Plan maladies rares a été annoncé en juin 2016.

L'ANSM participe à ces plans notamment pour l'accès précoce aux médicaments, la recherche et l'innovation.

En 2016, 14 médicaments orphelins ont été autorisés, soit 12 % des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

Médicaments orphelins	2012	2013	2014	2015	2016
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	10/95	7/90	15/74	15/93	14/114

Dans le domaine de la pédiatrie, la France via l'ANSM continue à occuper une place importante dans l'évaluation des dossiers de Plans d'investigation pédiatrique (PIPs) qui détaille le développement clinique ainsi que préclinique, avec la formulation pédiatrique selon les âges des enfants. La réalisation des PIPs peut aboutir à l'autorisation des médicaments pédiatriques en Europe (nouvelles demandes d'AMM et extension d'AMM préexistante).

Les dossiers sont évalués au sein du comité pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne du médicament (EMA/European Medicines Agency). En 2016, la France a été rapporteur ou corapporteur pour 64 PIPs (dont 15 nouveaux dossiers). Elle occupe ainsi le 5^e rang en Europe et le 3^e rang sur les 10 années de mise en œuvre du règlement pédiatrique européen.

L'ANSM participe également à l'élaboration des recommandations générales ou thématiques en pédiatrie et aux sous-groupes de travail préclinique, formulation, besoins médicaux, extrapolation, nouveau-nés et règlement pédiatrique.

Médicaments pédiatriques	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de dossiers PIP France rapporteur ou corapporteur	58	59	57	55	64
Pourcentage par rapport au nombre total de PIP	7,2 %	6,6 %	6,4 %	6,3 %	6,5 %

Médicaments autorisés au niveau européen

Procédure centralisée	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de dossiers	95	90	74	93	114
Dossiers rapporteur ou corapporteur attribués à la France	6	9	8	10	14¹

1. La France a été désignée rapporteur 3 fois, corapporteur 7 fois et corapporteur 4 fois dans le cadre d'une équipe multinationale.
Source: EMA.

Procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée	2012	2013	2014	2015	2016
Dossiers gérés par la France	316	260	307	334	320
Dossiers France État de référence	36	18	18	13	7

Source: EMA.

Médicaments autorisés au niveau de l'ANSM

Bilan des AMM en France	2012	2013	2014	2015	2016
Décisions sur AMM					
Octrois *	1 091*	600*	576*	502*	565
AMM nationales	464	340*	269*	168*	245
AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	43	36*	36*	334*	25
AMM en procédure européenne décentralisée	437	224*	271*		295
Médicaments génériques	816	503*	467*	339*	406
Modifications **	7 756**	8 169**	6 363**	8 507**	7 239
dont génériques	1 002	4 591	2 912	3 533	3 289

* Donnée exprimée en nombre de spécialités
** Donnée exprimée en nombre de décisions

FOCUS

La réforme du traitement des modifications d'AMM

Le projet « optimiser le processus de modifications d'AMM » fait partie des projets prioritaires de l'ANSM qui ont été lancés au printemps 2015. Comme les autres projets prioritaires, il s'inscrit dans une démarche de simplification au bénéfice des patients et professionnels de santé. Il vise également à sécuriser la réalisation de nos missions de service public dans le respect des délais réglementaires.

Le périmètre du projet concerne les AMM nationales et les AMM issues des procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

Les différentes mesures d'optimisation (mise en place d'une nouvelle organisation, informatisation de la chaîne de traitement, etc.) ont été mises en place de façon progressive et sur l'intégralité du processus jusqu'en juin 2016.

Le bilan à un an de l'ensemble du projet est positif et a permis également de mettre à jour les autorisations de mise sur le marché.

FOCUS

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 princeps 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.

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 « princeps » de référence : mêmes procédures d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM nationale ou européenne), mêmes exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques, etc.

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 sont disponibles sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

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.

**FAITS
MARQUANTS
2016**

► **Lancement de la campagne institutionnelle d'information sur les médicaments génériques**

Une campagne nationale et grand public d'information autour du slogan « Devenir générique ça se mérite », a été lancée le 27 septembre 2016. Cette campagne a mobilisé plusieurs institutions : le ministère des Affaires sociales et de la Santé, l'Assurance maladie et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Elle a également associé les professionnels de santé via notamment un partenariat avec le Collège de la médecine générale (CMG).

Cette campagne s'inscrit dans le cadre du Plan national d'action de promotion des médicaments génériques, lancé en mars 2015. Ses objectifs sont de lever les freins vis-à-vis de ces médicaments, de consolider la confiance et de proposer un autre regard. La campagne mobilise de nombreux vecteurs de communication nationaux : TV, radio, affichage, presse, Internet, réseaux sociaux.

Elle a été également relayée localement par le réseau de l'Assurance maladie et les agences régionales de santé (ARS) ainsi que dans les médias régionaux.

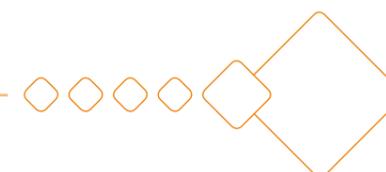
À cette occasion, un dossier sur les médicaments génériques a été créé sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/offset/0>

► Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA/European Medicines Agency) a, lors de sa réunion du mois d'avril 2016, engagé une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités pour lesquelles les études de bioéquivalence ont été menées dans le centre privé SEMLER Research situé à Bangalore en Inde. Cette revue fait suite à des inspections conduites par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis d'Amérique et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Dans ce cadre, en juillet 2016, l'ANSM a décidé de suspendre les Autorisations de mise sur le marché (AMM) de 9 spécialités commercialisées en raison de sérieuses réserves sur l'intégrité des données issues des essais de bioéquivalence menés dans ce centre. De nouvelles études ont été réalisées par les laboratoires et en fonction de l'évaluation, les médicaments sont à nouveaux autorisés.

AMM pour des médicaments génériques

Bilan des autorisations de médicaments génériques	2012	2013	2014	2015	2016
AMM délivrées pour des médicaments génériques	816	503	468*	339	406
Nombre de groupes génériques inscrit au répertoire	1 139	1 005	1 044	1 077	1 130

* Dont un médicament autorisé en procédure centralisée.



Médicaments génériques et inspection

L'inspection s'assure sur le terrain de la fiabilité des données des études de bioéquivalence fournies par les laboratoires dans les dossiers de demande d'AMM pour les médicaments génériques. Ainsi, 6 missions d'inspection ont été réalisées en 2016, toutes à l'étranger et parmi lesquelles 2 ont été menées dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM via une procédure européenne.

Inspection de bioéquivalence	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'inspections	20	11	10	9	6
– dont à l'étranger	17	11	10	9	6
Nombre de sites inspectés	15	9	6	7	3
Nombre d'essais inspectés	17	10	22	8	5
Écarts critiques	6 essais	1 essai	15 essais	2 essais	2 essais

Cartographie des régions d'inspection En nombre d'inspections	2012	2013	2014	2015	2016
Union européenne	3	1	2	2	0
Inde	15	10	8	3	2
Autres pays tiers à l'UE	2	0	0	4	4

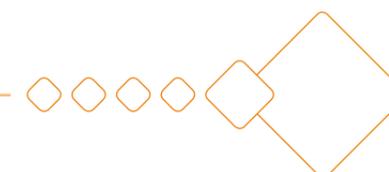
Médicaments génériques et contrôle en laboratoire

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

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

En 2016, le taux moyen des non-conformités est de 6 % pour les génériques, alors qu'il est de 8 % pour l'ensemble des médicaments contrôlés en 2016. 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.



Contrôles programmés	Bilan 2016	
	Lots contrôlés	% Non-conformités détectées
Spécialités non génériques	87	15
Spécialités génériques	186	6
Matières premières génériques	78	0

Groupes génériques contrôlés en 2016		
Latanoprost	Escitalopram	Olanzapine
Proguanil/Atovaquone	Vérapamil	Alprazolam
Rispéridone	Lorazépam	Époprosténol
Irbésartan	Zolpidem	Sertraline
Bisoprolol	Esomeprazole	Amoxicilline (injectable et suspension buvable)
Sulpiride	Metformine	

FOCUS

Les médicaments biosimilaires

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

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

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

L'AMM est délivrée sur la base de la bioéquivalence pharmacocinétique et des données relevant de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité clinique : le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité à distinguer des différences 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 particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire.

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.

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

FAITS MARQUANTS 2016 ▶ Publication d'un état des lieux sur les médicaments biosimilaires (mai 2016, actualisation du rapport de septembre 2013).

Produits biosimilaires autorisés en Europe (mai 2017)

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date autorisation
Genotropin	Omnitrope	Somatropine	Sandoz GmbH	12/04/2006
Eprex	Binocrit	Epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
	Epoetin Alfa Hexal	Epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007
	Abseamed	Epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH	28/08/2007
	Retacrit	Epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
	Silapo	Epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Neupogen	Biograstim	Filgrastim	AbZ-Pharma GmbH	15/09/2008
	Tevagrastim	Filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
	Ratiograstim	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
	Filgrastim Hexal	Filgrastim	Hexal AG	06/02/2009

Neupogen	Zarzio	Filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
	Nivestim	Filgrastim	Hospira UK Limited	08/06/2010
	Grastofil	Filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
	Accofil	Filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Remicade	Remsima	Infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
	Inflectra	Infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
	Flixabi	Infliximab	Samsung Bioepis UK Limited	01/04/2016
GONAL-f	Ovaleap	Follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
	Bemfola	Follitropin alfa	Finox Biotech AG	27/03/2014
Lantus	Abasaglar	Insulin glargine	Eli Lilly Regional Operations	09/09/2014
	Lusduna	Insulin glargine	Merck Sharp & Dohme Limited	04/01/2017
Humira	Amgevita	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
	Solymbic	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
MabThera	Truxima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Forsteo	Movymia	Teriparatide	Stada Arzneimittel AG	11/01/2017
	Terrosa	Teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Lovenox	Inhixa	Enoxaparine	Techdow Europe AB	15/09/2016
	Thorinane	Enoxaparine	Pharmathen	15/09/2016
Embrel	Benepali	Etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016



3. 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 laboratoire 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 de la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (EDQM – Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests.

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. Cette place prépondérante s'explique par sa rapidité d'action et sa compétence reconnue, tant au niveau européen qu'international. Selon les années, elle libère 35 à 40 % de la totalité des doses de vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins utilisés en France.

Pour les médicaments dérivés du sang, l'ANSM assure un contrôle important du marché national en réalisant en particulier la libération de la totalité de la production du principal fabricant national (LFB).

Concernant les vaccins, 2016 a été marquée par une baisse du nombre de demandes de libérations. Ce phénomène peut s'expliquer par différents facteurs : une concurrence plus importante entre les différents fabricants de vaccins, une augmentation de la taille des lots de la part des fabricants, mais également par des difficultés de production rencontrées par plusieurs fabricants.

Libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang

Indicateurs	Cumul 2015	Cumul 2016	Évolution par rapport à 2015
Lots contrôlés pour certification	3 958	3 483	- 12 %
- dont vaccins	2 246	1 725	- 23 %
- dont médicaments dérivés du sang et pools de plasma	1 712	1 758	+ 2,6 %

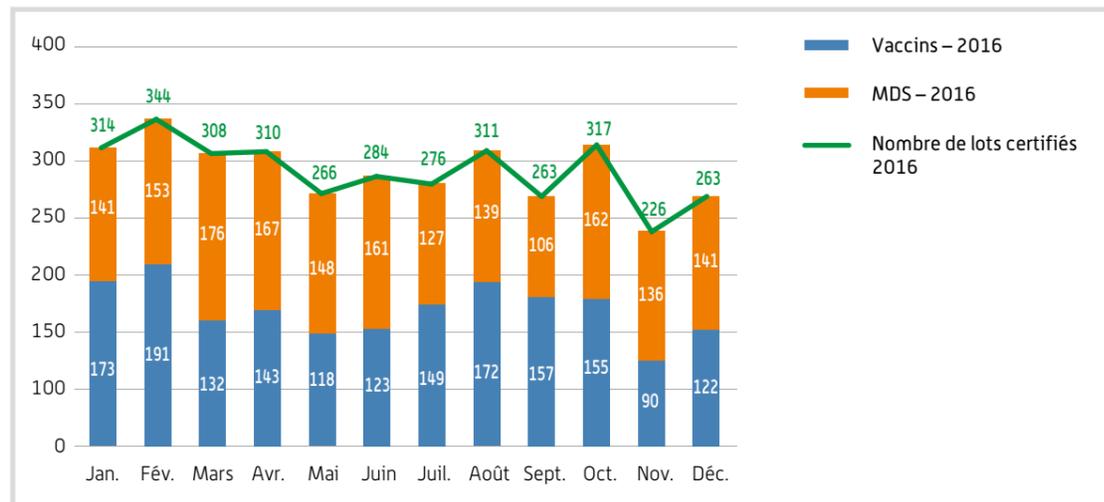
FAITS MARQUANTS 2016

► **Médicaments dérivés du sang** : l'année a été marquée par la libération du premier lot d'une nouvelle immunoglobuline (Ig) polyvalente (Panzyga) produite par la société Octapharma. La préparation du contrôle et de la libération du premier lot d'Octaplas LG prévu en 2017 a été également commencée.

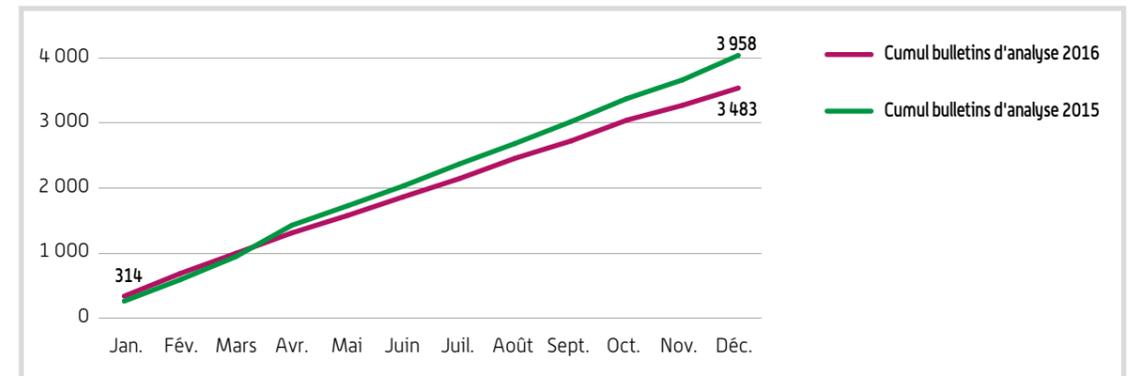
► **Vaccins** :

- Mise en place de contrôles du nouveau vaccin Meningo B (Trumenba) de la société Pfizer qui devrait être disponible en 2017.
- Accompagnement de la rupture de stocks des vaccins BCG par la direction des contrôles avec la réalisation d'une expertise sur la stabilité du vaccin BCG Biomed après transfert dans des seringues. Cette étude a montré que les vaccins après reconstitution pouvaient être conservés 4 heures à + 4 °C.

Certification de lots – 2016

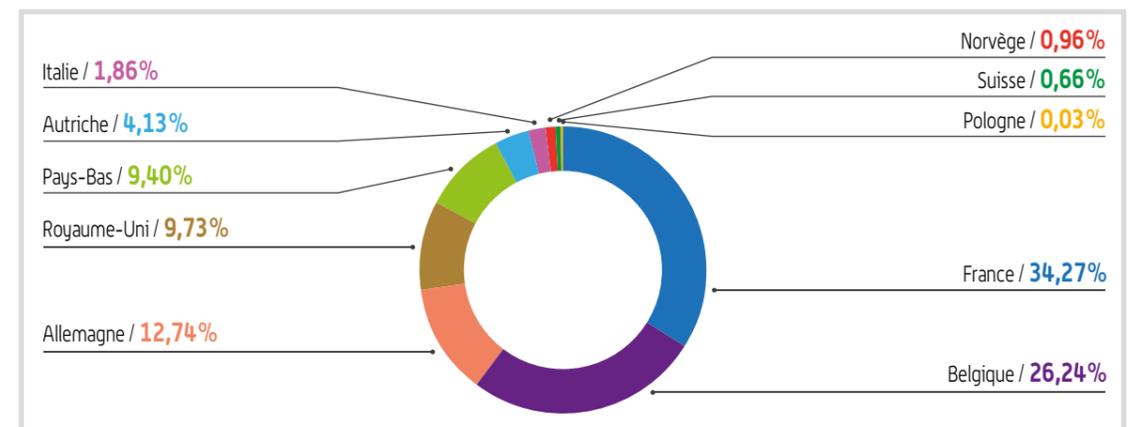


Certification de lots – comparaison des données cumulées 2015 vs 2016



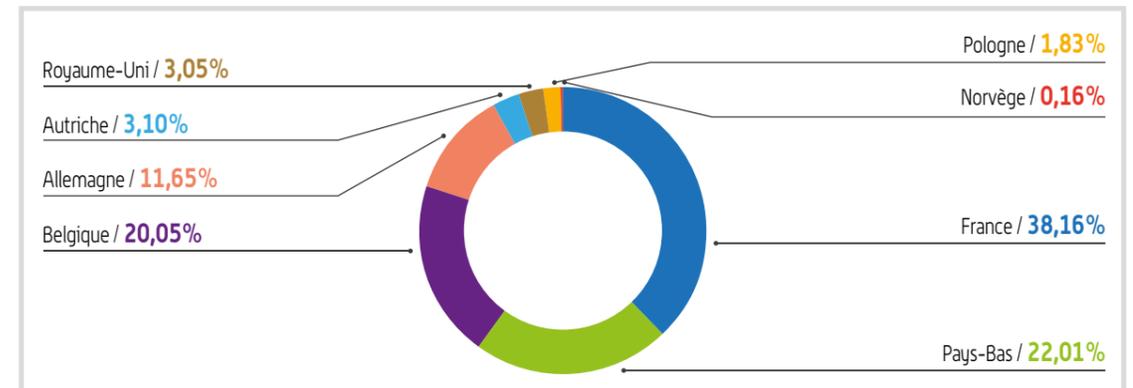
Libération des lots de vaccins destinés au marché européen

Implication des États membres dans la libération de lots de vaccins en Europe
La France occupe le premier rang.



Répartition des doses de vaccins circulant en France libérées par les OMCLs

La France est le premier pays libérateur de doses de vaccins circulant en France.





4.

L'AUTORISATION DES PRODUITS SANGUINS ET DES AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES

Les produits issus du corps humain couvrent une multiplicité de produits de santé : les produits sanguins labiles utilisés en transfusion sanguine, les organes, tissus et cellules utilisés pour la greffe, le lait maternel à usage thérapeutique. On y associe également les produits thérapeutiques annexes (PTA) qui entrent en contact avec les produits biologiques pour leur conservation, leur préparation, leur transformation, leur conditionnement ou leur transport avant toute utilisation thérapeutique chez l'Homme.

Tous ces produits (à l'exception du lait maternel et des organes greffés en routine) font l'objet d'une autorisation par l'ANSM ou d'une inscription sur une liste fixée par décision du directeur général (produits sanguins labiles). Leur évaluation repose sur les mêmes critères fondamentaux du bénéfice et du risque que ceux appliqués au médicament : intérêt thérapeutique, efficacité, sécurité d'emploi, qualité.

En raison de l'origine de ces produits, le risque de contamination virale, microbiologique 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 postdon et des incidents de la chaîne transfusionnelle (voir page 40).

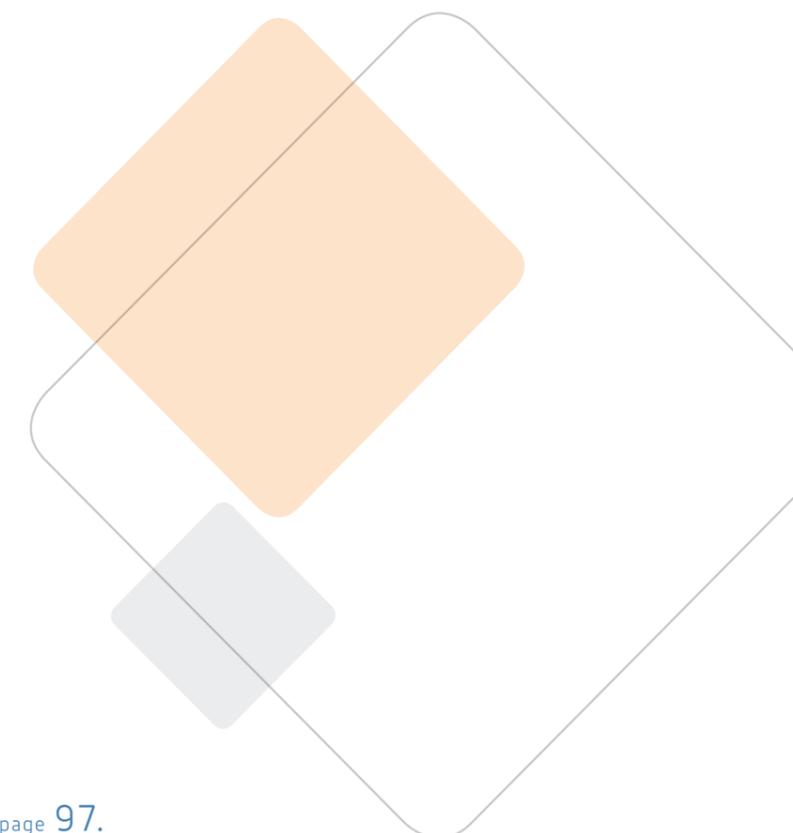


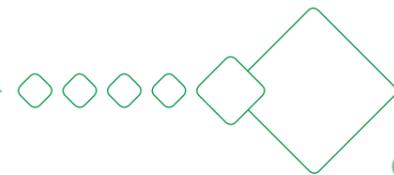
Avis rendus pour des produits sanguins labiles		2012	2013	2014	2015	2016
Nouvelles demandes	Avis favorables	2	3	6	4	4
Modifications	Avis favorables	8	15	7	4	3
	Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL	1	1	3	2	1

Les tissus sont des groupes fonctionnels de cellules et désignent les éléments prélevés sur le corps humain (cornées, os, éléments de l'appareil locomoteur, valves, etc.). Les tissus et les préparations de thérapie cellulaire sont autorisés par l'ANSM après évaluation de leurs indications et leurs procédés de préparation et de conservation. L'ANSM autorise également l'importation et l'exportation de cellules-souches et de lymphocytes en vue d'une greffe.

FAITS MARQUANTS 2016

► En application du décret n° 2015-509 du 6 mai 2015 relatif à la simplification des régimes d'autorisations concernant les activités de préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation de tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire, issus du corps humain, utilisés à des fins thérapeutiques, les procédés/produits pour les tissus et préparations de thérapie cellulaire (PPT/PPC) mis en œuvre en routine dans les banques de tissus et cellules autorisées à cet effet, ne font plus l'objet d'une autorisation mais sont évalués dans le cadre d'une autorisation unique délivrée à l'établissement par la direction de l'inspection.





1. La transparence des processus de décision et les principes de recours à l'expertise	100
2. Les instances consultatives	102
◆ Les travaux des trois commissions consultatives	
◆ Les comités techniques d'interface avec les réseaux des vigilances	
◆ Vingt-trois groupes de travail créés en 2016	
◆ Cinq comités français de la pharmacopée	
◆ Les Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST)	
3. Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques... ..	107
◆ Mesures de prévention des situations de conflits d'intérêt et contrôle du respect des obligations de déclaration d'intérêt	
◆ Le programme de contrôle interne de l'application des règles déontologiques	
◆ La réforme du Comité de déontologie	
4. Échange et partage de l'information avec les parties prenantes	111
◆ Information et pédagogie sur la sécurité des produits de santé	
◆ Une information relayée auprès des professionnelles de santé, des patients et du public	
◆ Les relations avec la presse : accompagnement et anticipation	
◆ L'information des Parlementaires	
◆ L'information des patients et leur implication dans les travaux de l'Agence	
◆ Des échanges réguliers et constructifs dans le cadre des comités d'interface	
5. L'ancrage national auprès des acteurs de la santé et de la recherche	119
◆ Les instances de gouvernance	
◆ La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence	
◆ Les relations avec les autres opérateurs du système de santé	
◆ Les activités juridiques et réglementaires	
6. Les travaux européens.....	129
◆ La représentation de l'ANSM dans les instances européennes	
◆ La participation aux travaux des comités européens	
◆ La négociation des projets de règlement européens et préparation de leur mise en application	
7. Les actions de coopération internationale.....	133
◆ Les activités de coopération multilatérale	
◆ Les activités de coopération bilatérale	



1.

LA TRANSPARENCE DES PROCESSUS DE DÉCISION ET LES PRINCIPES DE RECOURS À L'EXPERTISE

Le recours aux commissions, aux comités techniques, aux groupes de travail et aux autres instances consultatives intervient dès lors qu'une question nécessitant l'avis d'experts externes est nécessaire. Les instances rendent des avis consultatifs qui constituent un élément supplémentaire pour éclairer le directeur général de l'ANSM dans le processus de décision.

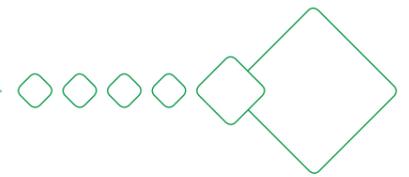
L'ANSM s'appuie sur l'expertise de 3 commissions consultatives :

- ◆ Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (14 membres) ;
- ◆ Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (18 membres) ;
- ◆ Commission des stupéfiants et psychotropes (14 membres).

Sont soumis aux commissions, par exemple, les dossiers sur lesquels un avis pluridisciplinaire, complémentaire de l'expertise interne est nécessaire. Il s'agit généralement des dossiers qui présentent des enjeux importants en termes de santé publique, de sécurité sanitaire ou d'information auprès des patients et des professionnels de santé.

Pour leur part, les groupes de travail ont pour mission de répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation préalable des dossiers réalisée en interne.

Les comités techniques assurent l'interface avec les réseaux de terrains des vigilances : les centres régionaux de pharmacovigilance, les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, les correspondants d'hémovigilance et ceux de matériovigilance/réactovigilance. Ces instances d'expertises rendent des avis sur des travaux réalisés par les réseaux et également sur des dossiers réalisés par l'Agence.



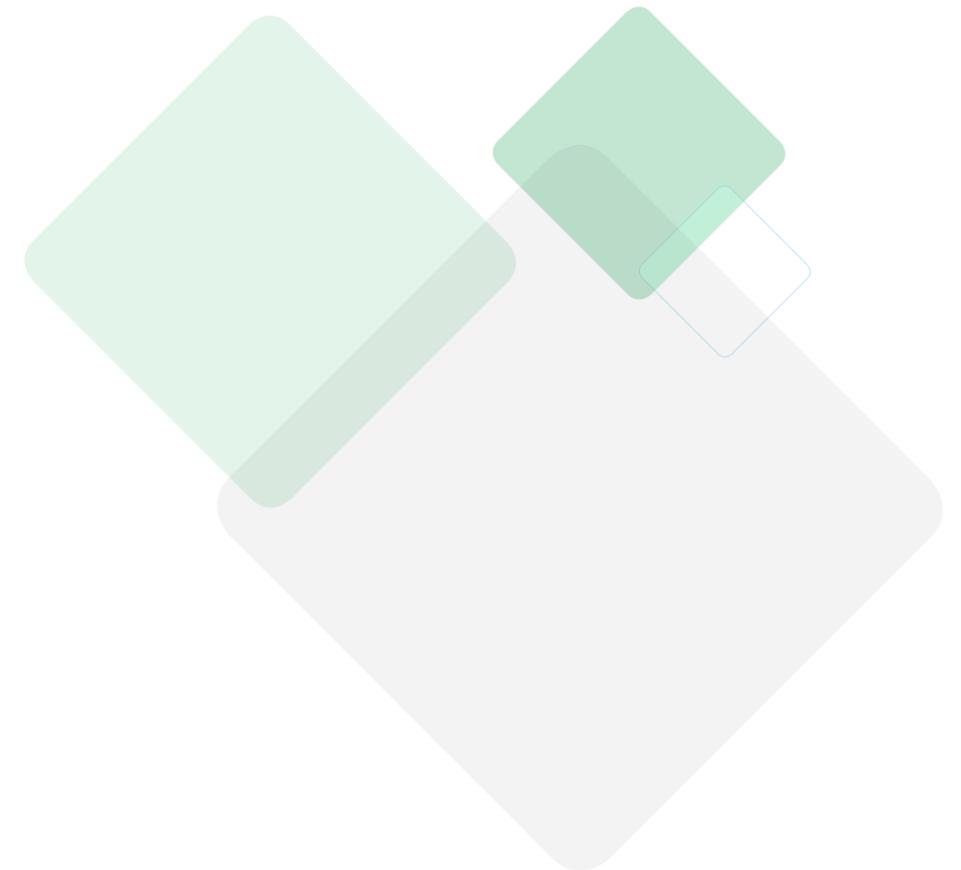
Afin de limiter et de gérer les risques liés aux liens d'intérêt, dès la constitution de ces instances consultatives, en 2013, l'ANSM a renforcé ses niveaux d'exigence, de neutralité et d'indépendance de leurs membres. L'Agence a ainsi introduit des critères d'incompatibilité qui ont été pris en considération lors de la sélection des experts et qui s'appliquent pendant toute la durée de leur mandat. De plus, les éventuels liens d'intérêt subsistants sont croisés avec l'ordre du jour de chaque réunion. Les déclarations publiques d'intérêt 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 Internet de l'ANSM.

Les travaux des commissions ont été intégralement enregistrés et filmés, l'ensemble des ordres du jour et des comptes rendus ainsi que des extraits vidéo sont également mis en ligne sur le site Internet de l'Agence.

En 2016, pour les 12 séances de commissions organisées, 20 vidéos ont été mises en ligne.

Par ailleurs, les ordres du jour et les comptes rendus des comités techniques, groupes de travail et comités d'interface sont mis en ligne régulièrement.

Enfin, l'ANSM fait ponctuellement appel à des experts externes lorsqu'une question nécessite de recourir à des compétences complémentaires. Dans ce cas, les experts consultés sont nommés par le directeur général et les décisions de nominations sont publiées sur le site Internet de l'Agence.





2. LES INSTANCES CONSULTATIVES

Les travaux des trois commissions consultatives

Les trois commissions ont été créées le 7 mars 2016 pour une durée de 6 ans et leurs membres ont été nommés, à la suite d'un appel à candidatures, pour une durée de trois ans renouvelable une fois.

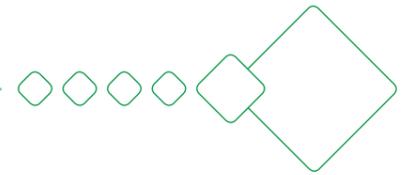
Commission	Président Vice-président	Date d'installation	Nombre de réunions en 2016
Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé	Marc Bardou Albert Trinh-Duc	10 mars 2016	6
Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé	Pierre Ambrosi Joël Ancellin	5 avril 2016	3
Commission des stupéfiants et psychotropes	Nicolas Authier Michel Mallaret	14 avril 2016	3

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

- ◆ des demandes d'autorisation temporaires d'utilisation de cohorte ATUc (13 dossiers en 2016);
- ◆ des recommandations temporaires d'utilisation RTU (4 dossiers en 2016);
- ◆ des dossiers de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque (5 dossiers en 2016);
- ◆ des dossiers relatifs à des modifications d'autorisation de mise sur le marché (modifications de résumés des caractéristiques des produits) (4 dossiers en 2016);
- ◆ des dossiers relatifs à des modifications des conditions de prescription et de délivrance (2 dossiers en 2016);
- ◆ des mesures visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou encore à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses.

Par ailleurs, la Commission initiale a été systématiquement informée des dossiers examinés lors des séances du comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP).

En Commission de suivi, sont également présentés des sujets d'actualité ainsi que des dossiers examinés lors des séances du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA/European Medicines Agency).



Les comités techniques d'interface avec les réseaux des vigilances

L'Agence s'appuie dans ses travaux sur des réseaux de vigilance qui ont un rôle essentiel dans la surveillance des produits de santé au niveau territorial. Quatre comités techniques ont été créés en 2013 pour une durée de 6 ans. Leurs membres, nommés pour 3 ans, ont été renouvelés en 2016 jusqu'en 2019.

Comité	Date de création	Nombre de réunions en 2016
Comité technique de pharmacovigilance	15 mars 2013	10
Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance	27 mars 2013	5
Comité technique d'hémovigilance	21 mai 2013	5
Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance	1 ^{er} août 2013	4

Les ordres du jour et les comptes rendus des comités sont publiés sur le site Internet de l'Agence.

Vingt-trois groupes de travail créés en 2016

Les groupes de travail sont des instances d'expertise, constitués d'experts externes du ou des domaines concernés. Ils peuvent être spécifiques à certaines pathologies ou transversaux et ont pour mission de répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation des dossiers préalablement réalisée en interne.

Le mandat des groupes de travail créés en février 2013 est arrivé à échéance en février 2016. À la suite d'un appel à candidature lancé en novembre 2015, 22 groupes de travail ont été créés pour une durée de 3 ans en février 2016, et 1 en août 2016. Un 24^e groupe de travail sur les médicaments de dermatologie et produits cosmétiques a été créé en mars 2017.

Listes des groupes de travail créés en 2016

GT médicaments utilisés en oncologie et hématologie
GT médicaments de diagnostic et médecine nucléaire
GT thérapie et risque cardio-vasculaire
GT médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie
GT médicaments maladies infectieuses virales
GT médicaments des maladies infectieuses non virales
GT vaccins
GT médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares
GT qualité pharmaceutique des médicaments chimiques
GT sécurité virale et sécurité microbiologique des produits de santé
GT médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques
GT médicaments de prescription médicale facultative
GT interactions médicamenteuses
GT reproduction, grossesse et allaitement

GT erreurs médicamenteuses
GT pédiatrie
GT études épidémiologiques des produits de santé
GT sécurité non clinique
GT méthodologie clinique
GT gaz à usage médical
GT interface avec le réseau de toxicovigilance
GT produits sanguins labiles et donneurs de sang
GT receveurs de produits sanguins labiles (créé en août 2016)

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

Cinq comités français de la pharmacopée

Pour les travaux sur la pharmacopée, ces comités participent à la préparation des monographies détaillant précisément les méthodes de contrôle à appliquer sur les matières premières et les préparations à usage pharmaceutique. 5 comités ont été créés le 14 août 2013, ils comptent parmi leurs membres des représentants de l'industrie.

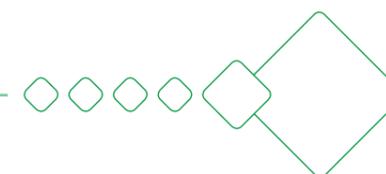
Comité	Nombre de réunions en 2016
Produits biologiques et thérapies innovantes	2
Homéopathie	4
Plantes médicinales et huiles essentielles	4
Préparations pharmaceutiques/pharmacotechnie	1
Substances chimiques	4

Les ordres du jour et les comptes rendus sont disponibles sur le site Internet de l'Agence.

Les Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST)

Ces groupes d'experts externes, constitués expressément pour répondre à une problématique donnée (*ad hoc*), ne se réunissent qu'un nombre de fois limité et sur une période déterminée. Les comités sont constitués si un groupe de travail pérenne ne peut répondre à la question qui lui est posée.

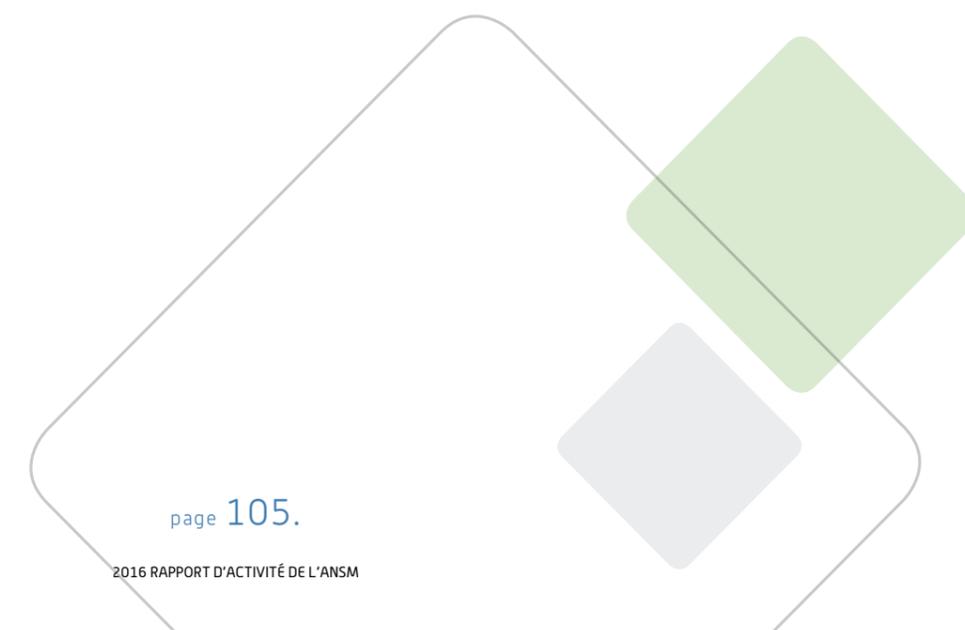
En 2016, 14 CSST étaient actifs, même s'ils ne s'étaient pas tous encore réunis.



Comité scientifique spécialisé temporaire	Date de création	Nombre de réunions en 2016
Curares et réactions anaphylactiques	Prorogé le 05/01/2016	1
Évaluation toxicologique des métaux dans les vaccins	12/01/2016	
Phagothérapie	13/01/2016	1
Stratégie d'évaluation de la biocompatibilité des prothèses mammaires implantables	18/01/2016	2
Inhibiteurs de la FAAH	21/01/2016	2
Révision des bonnes pratiques de préparation	15/03/2016	3
Dispositifs médicaux d'assistance circulatoire mécanique	25/03/2016	
Endoprothèses coronaires, biothérapie antiagrégante plaquettaire et risque ischémique et hémorragique: étude en vie réelle	23/05/2016	
Examen des données cliniques et d'imagerie cérébrale des volontaires sains inclus dans l'essai mené avec le BIA 10-2474 et conduit à Rennes	21/06/2016	1
Accélérateurs d'électrons pour la radiothérapie	17 novembre 2015	
RTU Baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool	7 octobre 2015	2
RTU Nifédipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré	24 septembre 2015	
Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables	Prorogé le 18/03/2016	3
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> impliqués dans le calcul de risque de la trisomie 21 fœtale	Prorogé le 22/01/2016	

Les ordres du jour de chaque séance et les comptes rendus sont publiés sur le site Internet de l'Agence au plus tard une fois les travaux du CSST terminés.

Un Comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux a été créé le 8 juillet 2015 pour participer à l'évolution et à l'harmonisation des pratiques de contrôle qualité en France. Ses 10 membres ont été nommés pour une durée de 3 ans renouvelables. Il s'est réuni 3 fois en 2016.



FOCUS

Essai clinique de phase I: deux CSST créés à la suite de l'accident de Rennes

Suite à l'accident survenu le 10 janvier 2016 à Rennes lors de l'essai clinique de phase I, première administration à l'homme, de la molécule BIA 10 2474 conduit par le laboratoire Biotrial, le directeur général de l'ANSM a mis en place un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur les inhibiteurs de la FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*).

Le CSST composé d'experts indépendants et en présence d'observateurs européens, s'est réuni 2 fois en février puis en mars afin d'approfondir les hypothèses privilégiées lors de la première réunion.

Les données relatives à la molécule en cause, au système endocannabinoïde sur lequel elle est supposée agir, au déroulé de l'essai et à son suivi, aux analyses toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la physiopathologie des accidents ont confirmé la mise en cause de la molécule.

Un second CSST a ensuite été créé pour examiner les bilans cliniques et les IRM cérébrales de l'ensemble des participants à l'essai clinique. Ce CSST s'est réuni une fois en septembre.



3. 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'intérêt, comporte d'importantes dispositions en matière de déontologie et renforce les mesures de transparence concernant les liens d'intérêt.

L'organisation adoptée par l'ANSM pour mettre en œuvre une politique de déontologie et en contrôler l'application repose sur un service spécifiquement dédié à cet effet, à la tête duquel est placé le déontologue de l'établissement ainsi que sur un comité de déontologie, chacun de ces acteurs étant placé directement auprès du directeur général.

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

En 2016, l'effectivité de l'application des règles déontologiques est demeurée une priorité d'action pour l'ANSM à travers la poursuite de l'analyse préalable des risques déontologiques, tant en matière d'expertise interne qu'externe.

Concernant le personnel de l'ANSM

Dans le cadre du processus de recrutement et de nomination au sein de l'Agence, il est systématiquement procédé à l'analyse des éventuels liens d'intérêt des candidats avec, le cas échéant, la définition des mesures de prévention à mettre en place afin de prévenir tout risque de conflit d'intérêt. 29 dossiers de candidats lors de la phase de prérecrutement et 29 dossiers d'internes en pharmacie ou de stagiaires ont ainsi donné lieu en 2016 à une analyse du risque déontologique.

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 service de déontologie s'est ainsi prononcé en 2016 sur 27 dossiers de départ d'agents de l'ANSM dont 14 ont donné lieu à un avis de cette commission.

Concernant le recours à l'expertise externe collégiale et ponctuelle

Toute nomination au sein d'une instance collégiale de l'ANSM (commission, GT, CSST) fait l'objet d'une analyse préalable par le Service de déontologie des liens d'intérêt présentés par chaque membre à partir de la déclaration publique d'intérêt remplie par celui-ci, du CV et des informations contenues dans la base de données Transparence santé pour identification des éventuelles activités incompatibles avec un tel mandat ou des risques de situations de conflits d'intérêt qu'il conviendra de prévenir. Il a été également procédé à une telle analyse dans le cadre du renouvellement des désignations d'experts ponctuels dont le mandat prenait fin au 31 décembre 2016. Le Service de déontologie a ainsi réalisé 399 analyses déontologiques en 2016.

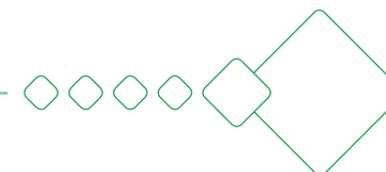
Enfin, dans le cadre de la transparence des liens d'intérêt, une rubrique destinée à l'archivage des DPI des experts et du personnel ayant cessé leurs fonctions figure désormais sur le site Internet de l'ANSM, permettant ainsi la consultation par le public de ces DPI, et ce durant les cinq années suivant la fin de ces missions ou fonctions auprès de l'Agence.

Le programme de contrôle interne de l'application des règles déontologiques

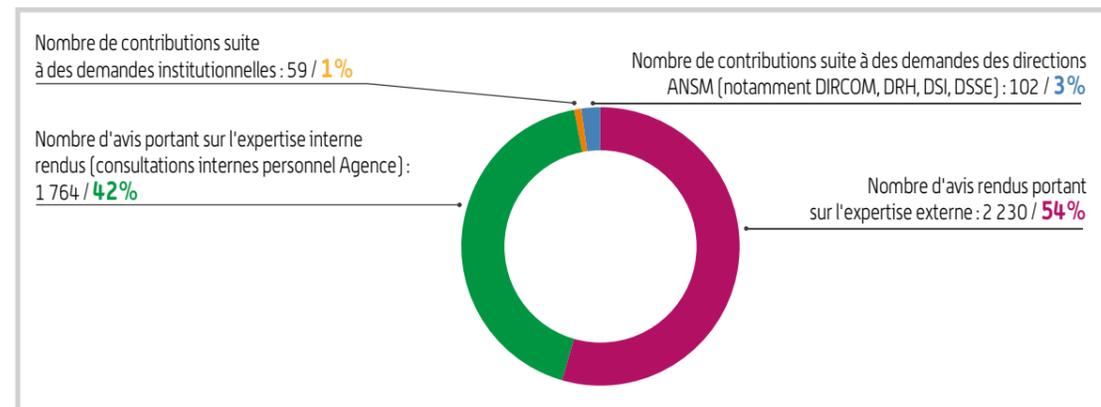
Afin de garantir l'application des règles en matière de déontologie, une mission d'audit et de contrôle internes a été confiée au service de déontologie de l'expertise. En 2016, ont été conduites :

- ◆ deux missions d'audit de processus portant sur la prise en compte du risque déontologique dans un processus décisionnel de l'Agence relatif à :
 - une demande d'autorisation d'essai clinique d'un dispositif médical,
 - une demande d'inscription d'un produit sur la liste des produits sanguins labiles ;
- ◆ onze opérations de contrôle de conformité des DPI concernant les membres du Conseil d'administration et du Conseil scientifique, les membres des instances consultatives de l'ANSM, les experts nommés par l'ANSM auprès de l'EMA, les experts auxquels l'ANSM recourt ponctuellement, le personnel de l'ANSM, y compris le personnel d'encadrement, soit 3 411 DPI ainsi contrôlés. Ces opérations de contrôle portent sur :
 - la conformité des déclarations au regard de l'obligation d'avoir une déclaration d'intérêt à jour datant de moins d'un an et publiée,
 - la cohérence du contenu de ces déclarations au regard des informations rendues publiques (exemple : base de données Transparence santé).

Il convient d'ajouter que ces opérations ont été renforcées en 2016 : celles-ci sont désormais réalisées 2 fois par an pour l'ensemble des experts externes (membres d'instances consultatives et experts ponctuels) ainsi que pour l'ensemble du personnel assujéti à ces obligations, avec un contrôle de suivi des mesures correctives devant être mises en place par les directions concernées.



Au total, en 2016 le service de déontologie de l'expertise de l'ANSM a rendu 4 155 analyses qui se répartissent comme suit :



La réforme du Comité de déontologie

Créé par décision du directeur général en date du 4 mai 2012 (JO du 1^{er} juillet 2012), suite à la délibération du Conseil d'administration en date du 28 mars 2012, 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'intérêt et en particulier sur les situations les plus sensibles et les plus complexes.

Il a été procédé à une réforme du comité de déontologie par décision du Directeur général du 11 mai 2016 puis du 29 décembre 2016, ayant pour objet de renforcer son indépendance en l'ouvrant à des personnalités extérieures et en subordonnant la nomination de ses membres par le directeur général à l'avis conforme du Conseil d'administration.

Ce comité est composé des présidents du Conseil d'administration et du Conseil scientifique (ou de leurs représentants), d'une personnalité extérieure et des représentants des ordres des professions de santé et des associations d'usagers du système de santé, membres du Conseil d'administration.

En outre, un nouveau membre a été ajouté à ce comité en la personne du référent déontologie de l'autorité de tutelle de l'ANSM.

Enfin, le déontologue de l'ANSM assiste avec voix consultative aux séances du comité. Le rapport annuel établi par le déontologue doit tenir compte des avis et recommandations de ce comité.

Ce comité s'est réuni, dans sa nouvelle composition, le 10 octobre 2016 et a examiné le bilan des contrôles effectués par le service de déontologie depuis le 1^{er} janvier 2016. Il a, à cette occasion, formulé un projet de recommandations relatives aux dispositions à mettre en place afin d'assurer le respect de l'obligation légale de détenir une déclaration publique d'intérêt à jour et publiée pour l'ensemble des experts et des agents de l'ANSM qui y sont soumis, dont l'adoption définitive interviendra en mars 2017.

Le comité a également engagé une réflexion sur les règles déontologiques devant s'appliquer aux associations d'usagers du système de santé.

FOCUS

Nomination du déontologue de l'ANSM

Conformément au décret n° 2016-779 du 10 juin 2016, pris en application de l'article 179 de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, le directeur général de l'ANSM, par décision du 1^{er} juillet 2016 prise après avis du comité de déontologie, a désigné en tant que déontologue auprès de l'établissement, l'actuel chef du service de déontologie de l'expertise.

Le déontologue a pour mission de veiller au respect des obligations de déclaration des liens d'intérêt et de prévention des conflits d'intérêt et notamment de s'assurer au moins annuellement que les déclarations ont été effectuées et sont à jour. Le déontologue s'assure que l'autorité ou l'organisme au sein duquel il est nommé prend les mesures appropriées pour garantir le recueil des déclarations d'intérêt des personnes qui y sont soumises et pour procéder à l'analyse des liens qui y sont mentionnés. À cet effet, il propose à la personne qui l'a nommé les mesures d'organisation nécessaires au respect des obligations de déclaration des liens d'intérêts et de prévention des conflits d'intérêt. Il vérifie que l'autorité ou l'organisme met en place les mesures appropriées pour prévenir ou faire cesser toute situation de conflit d'intérêt.

De plus, afin d'assurer l'indépendance et l'impartialité du déontologue, ce dernier ne peut solliciter ni recevoir d'instructions du directeur général de l'ANSM.

Élisabeth HERAIL, déontologue de l'ANSM, a rendu son rapport public 2016 sur les conditions d'application par l'ANSM des dispositions relatives à la prévention et gestion des liens d'intérêt. Ce rapport est en ligne sur le site Internet de l'ANSM.



FOCUS

L'ANSM s'est dotée d'une charte de déontologie

Une charte de déontologie propre à l'ANSM a été diffusée en mai 2016, après avoir été présentée devant le comité de déontologie, le comité technique d'établissement puis le Conseil d'administration.

Elle énonce à partir de l'expérience acquise, l'ensemble des règles et comportements à adopter par le personnel de l'ANSM et ses collaborateurs dans le cadre des missions qui leur sont confiées.

Elle expose de manière synthétique et concrète les exigences d'impartialité, d'intégrité et de transparence, dans le respect des obligations de confidentialité et de réserve.

Ainsi, après le rappel du contenu de chaque principe déontologique, référence est faite aux documents d'information et procédures détaillées y afférent, diffusés sur le réseau informatique interne de l'ANSM, et réunis sous une rubrique spécifiquement dédiée à la déontologie.

La charte de déontologie présente ainsi une fonction pédagogique pour l'ensemble des agents de l'ANSM dans la conduite à tenir face à différentes situations qu'ils peuvent rencontrer dans l'exercice quotidien de leurs missions.



4. ÉCHANGE 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 : newsletters, liste de diffusion, compte Twitter, etc.

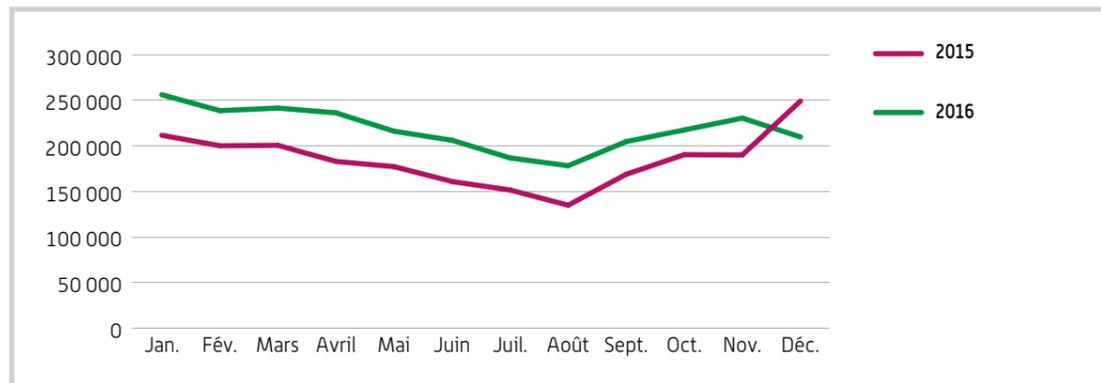
En 2016, l'ANSM a ainsi mis en ligne 100 Points d'information proposant des recommandations pour les patients lorsque la situation le requiert, 7 questions-réponses sur des questions techniques ou pratiques, un dépliant « Vous et... vos médicaments dopaminergiques » pour aider les patients à mieux comprendre leurs traitements, 4 bulletins des vigilances. Une douzaine de synthèses d'inspection, d'enquête ou de contrôle de marché, états des lieux ou bilan d'activité concernant pour une majorité la surveillance de dispositifs médicaux, mais également les médicaments biosimilaires et les produits cosmétiques ont été publiés et diffusés auprès des publics concernés. Les résultats de 5 études de pharmacoépidémiologie réalisées par l'ANSM ont été partagés avec les professionnels de santé et le grand public.

Le site Internet de l'ANSM a été consulté par 2 622 296 visiteurs différents en 2016, soit près de 2 % de plus qu'en 2015. La liste de diffusion du site a adressé à ses 22 500 abonnés, toutes les 6 heures et 7 jours sur 7, un message mentionnant les dernières informations mises en ligne.

Une dizaine de numéros de la newsletter *ANSM Actu* a été diffusée à plus de 22 400 abonnés.

Le nombre d'abonnés au compte Twitter de l'Agence, ouvert en avril 2014, a atteint 7 571 fin décembre 2016.

Nombre de visiteurs différents* pour les années 2015 et 2016



* Un visiteur différent = une adresse IP.

Le nombre de visiteurs sur le site Internet de l'ANSM augmente chaque année :

- ◆ pour 2015 : 2 571 708 visiteurs différents ;
- ◆ pour 2016 : 2 622 296 visiteurs différents.

FOCUS

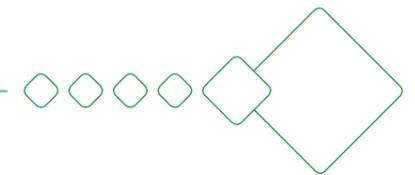
La base de données publique des médicaments : les faits marquants 2016

Un nouvel outil de mesure d'audience a été intégré à la base de données publique des médicaments. Ce marquage, commun à l'ensemble des sites du ministère en charge de la santé, permet de suivre au jour le jour la fréquentation de la base de données (nombre de visites, source des visites, visiteur unique, temps passé, etc.).

Ainsi, sur les 7 derniers mois de l'année 2016, c'est **plus de 6 000 000 de visites** avec **plus de 700 000 visiteurs uniques par mois**. 81,8 % des utilisateurs ont accédé à la base de données *via* un moteur de recherche.

Un audit de référencement de la base de données sur les moteurs de recherche, qui en constitue la principale source d'accès, a été réalisé au cours de l'année 2016. Cet audit a montré les axes de progrès possibles et nécessaires. Ces derniers seront mis en œuvre au courant de l'année 2017.

Dans le cadre de la campagne nationale sur les médicaments génériques, des informations complémentaires ont également été intégrées dans les pages des groupes génériques (excipients à effet notoire).



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 pharmaciens des mesures de sécurité et informations destinées à protéger les patients (retraits de lots, rupture d'approvisionnement de médicaments indispensables, etc.) afin qu'ils puissent agir sans délai.

Afin de renforcer ses échanges avec les médecins généralistes concernant l'utilisation des produits de santé, l'ANSM a participé en 2016 à 3 congrès :

- ◆ le 10^e congrès de la Médecine Générale France à Paris du 31 mars au 2 avril ;
- ◆ le 6^e Forum des médecins ruraux européens à Marseille les 23 et 24 septembre ;
- ◆ le 16^e congrès annuel du Collège national des généralistes enseignants à Grenoble du 23 au 25 novembre.

L'Agence a également organisé :

- ◆ une Journée de la qualité des études de bioéquivalence le 9 février ;
- ◆ 2 journées d'information à destination des établissements pharmaceutiques les 23 et 24 mars 2016 afin de faire un point sur les évolutions réglementaires récentes et de présenter les principaux écarts aux bonnes pratiques de fabrication ou de distribution relevés lors des inspections ;
- ◆ une réunion d'information sur l'actualisation du Protocole Standard Prion (PSP) le 29 juin 2016.

Les relations avec la presse : accompagnement et anticipation

La presse professionnelle et grand public constitue également un relais privilégié pour diffuser les informations de sécurité et faire de la pédagogie sur le bénéfice/risque des produits de santé auprès des différents publics.

En 2016, l'ANSM a répondu en moyenne à près de 110 sollicitations ponctuelles de journalistes chaque mois, soit près de 1 300 sur l'ensemble de l'année. Les demandes de presse portaient sur les produits de santé, les activités de l'Agence ou ses modes de fonctionnement et de prise de décision. La thématique des essais cliniques après l'accident de Rennes et les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse font partie des sujets qui ont été les plus repris par les médias. La présence de l'ANSM dans les médias a été importante, avec près de 6 500 articles de presse et/ou sujets de radio ou de télévision. La presse écrite représentait près de 40 % de l'ensemble des reprises médiatiques.

L'ANSM a, par ailleurs, poursuivi ses rencontres régulières avec la presse. Elle a ainsi participé à 4 conférences de presse et organisé 4 rendez-vous avec la presse pour présenter les dossiers en cours et faire de la pédagogie autour des missions et des activités de l'Agence.

L'information des Parlementaires

En 2016, l'Agence a répondu à 12 questions écrites et 26 courriers parlementaires. Les principales questions des Parlementaires ont porté sur :

- ◆ les ruptures de stocks de certains médicaments et les difficultés d'approvisionnement ;
- ◆ la substitution des médicaments biologiques similaires ;
- ◆ le renforcement du système de pharmacovigilance ;
- ◆ la Dépakine ;
- ◆ la méthode de contraception définitive Essure ;
- ◆ le nom des médicaments et l'utilisation des marques ombrelles ;
- ◆ l'accès aux traitements de maladies rares ou traitements innovants ;
- ◆ l'impact des antidépresseurs pour les femmes enceintes et leurs bébés ;
- ◆ le délai d'instruction des dossiers relatifs aux recherches impliquant la personne.

Dans le cadre de l'application des dispositions du Code des relations entre l'administration et le public, 106 demandes de transmission de documents administratifs ont été adressées à l'ANSM pour l'année 2016.

L'information des patients et leur implication dans les travaux de l'Agence

La pertinence et l'efficacité des décisions de l'Agence suppose notamment le partage de l'information avec patients et l'implication de leurs représentants dans les travaux de l'ANSM.

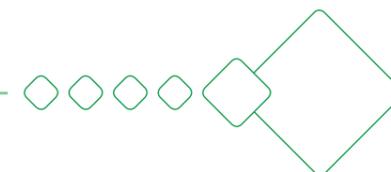
Journée annuelle avec les associations de patients

Le 18 mai 2016, s'est tenue la quatrième Journée d'information et d'échanges avec les associations de patients au ministère des Affaires sociales et de la Santé. Les sujets abordés ont porté sur les activités d'inspection de l'Agence et l'information du public, le mésusage des médicaments. Un débat sur les facteurs d'adhésion au traitement et la confiance des patients en leur médicament, avec un point de vue tant national qu'international, a également été proposé avec la participation du Collège de la médecine générale, de l'UFC-Que choisir et du Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens. Enfin, de récentes études ont été présentées apportant une vision d'ensemble sur la déclaration des effets indésirables par les patients.

Auditions d'associations au sein des Commissions consultatives de l'ANSM et des groupes de travail

Au sein du Comité scientifique spécialisé temporaire CSST dédié au sujet de la phagothérapie, une association auditionnée a pu faire part de ses préoccupations et attentes concernant l'identification des situations de besoin, les modalités de mise à disposition, les problématiques soulevées par le nomadisme médical et les aspects réglementaires.

Par ailleurs, en 2015, six associations de patients avaient été auditionnées dans le cadre du CSST sur la recommandation temporaire d'utilisation d'une spécialité pour la prophylaxie préexposition au risque d'infection par le VIH. Début 2016, dans le cadre de la mise en application de l'accord sur la RTU, la collaboration entre l'ANSM et ces associations a été poursuivie pour permettre l'accompagnement de la mesure, le suivi régulier des patients, la remontée de témoignages sur les éventuelles difficultés rencontrées sur le terrain et pour favoriser la communication auprès des patients.



Le soutien aux projets associatifs

En 2016, l'ANSM a lancé le cinquième 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 16 projets éligibles, la procédure de sélection a permis d'en retenir 4 qui couvrent des thématiques correspondant à des axes majeurs de l'Agence :

- ◆ optimiser l'information des patients ;
- ◆ recueillir des données sur les difficultés pratiques rencontrées par les patients lors de l'utilisation de certaines catégories de produits de santé ;
- ◆ faciliter la remontée des signalements d'effets indésirables par les patients.

Le montant global des subventions attribuées a été de 80 000 €.

Des échanges réguliers et constructifs 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 parts égales des représentants des parties prenantes et des représentants de l'Agence.

Le Comité d'interface avec le Collège de la médecine générale

Le Collège de la médecine générale et l'ANSM partagent un objectif commun : assurer la sécurité des patients. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de s'intégrer dans une collaboration la plus efficace possible avec la médecine générale puisque le médecin généraliste est un interlocuteur privilégié et central notamment dans la relation médecin traitant/patient pour la sécurisation des produits de santé.

À cette fin, un nouveau comité d'interface a été mis en place entre l'ANSM et le Collège de la médecine générale.

Le comité d'interface se réunira 4 fois par an. Ce comité a pour but de créer un lieu d'échanges pour anticiper au mieux les décisions/actions qui pourraient impacter les médecins généralistes. Le Collège sera également sollicité au fil de l'année sur des sujets spécifiques.

Les objectifs de ce nouveau partenariat avec le Collège sont de :

- ◆ mieux connaître et prendre en compte les attentes des médecins généralistes : faire remonter les difficultés rencontrées par les médecins généralistes dans leur pratique avec les produits de santé et les attentes de la profession vis-à-vis de l'ANSM ;
- ◆ accroître la transparence et la portée des activités conduites par l'ANSM ;
- ◆ développer la contribution des médecins généralistes aux activités et missions de l'ANSM (groupes de travail en tant qu'experts, aide à l'élaboration et à la diffusion de l'information) ;
- ◆ optimiser le recueil des informations et leur évaluation pour la détection et la surveillance des risques.

Renouvellement du Comité d'interface avec les associations de patients

Le Comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'utilisateurs 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'utilisateurs et 7 membres titulaires pour l'Agence, ainsi que 14 suppléants. À la suite d'un appel à candidatures lancé au cours du deuxième trimestre 2016, la composition du comité d'interface a été renouvelée.

En 2016, le Comité s'est réuni une fois avec les membres du premier mandat et une fois avec ses nouveaux membres au cours du dernier trimestre.

Un groupe de travail consacré aux médicaments utilisés en pédiatrie a été créé en novembre 2015. Il permet des échanges réguliers sur les sujets de préoccupation concernant des médicaments utilisés chez les nouveau-nés, les jeunes enfants et les adolescents. Il s'est réuni 3 fois en 2016. À l'issue d'un cycle de réunions consacrées au règlement européen sur les médicaments utilisés en pédiatrie, le travail du groupe a permis de communiquer la position des associations à la Direction générale de la santé qui siège au sein des instances de la Commission européenne.

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

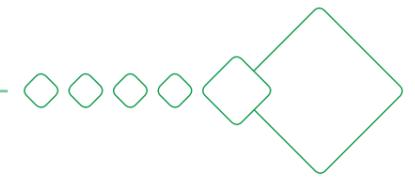
Comité	Nombre de réunions du comité en 2016	Liste du groupe de travail	Nombre total de réunions des groupes de travail en 2016
Comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'utilisateurs du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé	2	Médicaments utilisés en pédiatrie	3

Les comités d'interface avec les représentants des industriels

Ces comités permettent d'assurer l'interface directe entre l'ANSM et les industriels et favorisent ainsi les échanges réguliers et constructifs sur des questions d'intérêt général, dans le respect des règles de transparence de l'Agence. Ils ont été créés et constitués en 2013 et associent à parts égales des représentants des parties prenantes et des représentants de l'Agence.

Outre les échanges d'information réciproques, ces comités ont permis de proposer, par exemple, des mesures visant à augmenter la sécurité et la mise à disposition de produits de santé ou encore à mettre en œuvre des échanges dématérialisés et sécurisés de certains dossiers avec les industriels.

Trois comités d'interface ont été mis en place avec les industriels, ainsi que des groupes de travail associés. Le bilan de leurs travaux est présenté chaque année au Conseil d'administration.



Comité	Nombre de réunions des comités en 2016	Liste des groupes de travail
Comité d'interface avec les représentants des industries des médicaments	3	– Information/communication/publicité – Accès précoce à l'innovation – Surveillance – Pratiques industrielles – Amélioration des processus/ optimisation du traitement des demandes de modifications d'AMM
Comité d'interface avec les représentants des industries des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	2	– Pratiques industrielles – Vigilance – Accès à l'innovation
Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries des produits à finalité cosmétique	1	

La composition de ces comités ainsi que l'ordre du jour ainsi que les comptes rendus des réunions sont publiés sur le site de l'ANSM.

FOCUS

Sur les principales publications de l'ANSM en 2016

Brochures publiées en 2016

- ◆ Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable (Chiffres clefs) – Plaquette (18/11/2016)
- ◆ Médicaments dopaminergiques: mieux connaître certains effets indésirables pour en parler plus facilement – le bon usage des produits de santé (04/04/2016)

Questions-réponses pour l'information des patients et des industriels publiés en 2016

- ◆ GlucaGen Kit: informations sur le rappel de lot
- ◆ Informations sur les traitements médicamenteux en cas de vague de chaleur
- ◆ Réglementation des produits cosmétiques
- ◆ Dénotification/cessation d'activité des organismes notifiés (ON)
- ◆ Conditions de déclaration à l'ANSM des préparations hospitalières
- ◆ Bonnes pratiques de fabrication et de distribution des MPUP – Compléments d'information sur les exigences de la réglementation
- ◆ Les principes de bonnes pratiques de laboratoire

Synthèses d'inspection, bilan d'activité, états des lieux, contrôle de marché, bilan d'enquête publiés en 2016

Dispositifs médicaux

- ◆ Défibrillateurs automatisés externes (DAE) – Synthèse d'inspection [24/11/2016]
- ◆ Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants – Bilan d'activité 2015 [21/07/2016]
- ◆ Sondes de défibrillation implantables : état des lieux et bilan de surveillance [19/05/2016]
- ◆ Sondes de défibrillation implantables – Synthèse d'inspection [19/05/2016]
- ◆ Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP – Rapport [11/05/2016]
- ◆ Bilan d'une enquête de matériovigilance concernant le risque de réactions allergiques lié aux dialyseurs [05/04/2016]
- ◆ Prothèses totales du genou et éléments constitutifs – Étude [14/01/2016]
- ◆ Prothèses totales du genou et éléments constitutifs – Synthèse d'inspection [14/01/2016]
- ◆ Contrôle du marché des tests rapides d'orientation diagnostique de la syphilis : bilan de la sensibilité et de la spécificité – Rapport [12/01/2016]

Médicaments

- ◆ État des lieux sur la substance active Amoxicilline – Synthèse d'inspection [11/08/2016]
- ◆ État des lieux sur les médicaments biosimilaires – Rapport [03/05/2016]
- ◆ Analyse des effets indésirables rapportés sous Benfluorex – exclusion faite des effets de type valvulopathies, hypertensions artérielles pulmonaires et fibroses pleurale – Rapport de pharmacovigilance ANSM. [09/05/2016]

Cosmétiques

- ◆ Bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques – Synthèse d'Inspection [03/02/2016]

Vaccins

- ◆ Recherche de particules et éléments dans des vaccins et autres produits de santé injectables – Étude comparative [18/07/2016]

Études de pharmacoépidémiologie publiées en 2016 (lire page 125)



5.

L'ANCRAGE NATIONAL AUPRÈS DES ACTEURS DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE

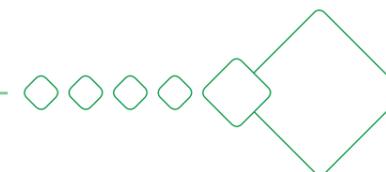
Les instances de gouvernance

Le Conseil d'administration renouvelé

Le Conseil d'administration de l'ANSM s'est réuni en séance 4 fois en 2016 (février, mai, juin et novembre).

Le mandat des membres du Conseil d'administration, d'une durée de 3 ans, est arrivé à terme en octobre 2015. De nouveaux membres ont été nommés par arrêté en novembre 2015.

La nouvelle présidente, Madame Catherine de Salins, a été nommée par décret du 10 mai 2016.



*Les membres du Conseil d'administration
de l'ANSM au 31 décembre 2016*

Présidente : De SALINS Catherine

Vice-président : PIGEMENT Claude

Représentants de l'État

Le directeur général de la santé ou son

représentant : VALLET Benoît

- ◆ AMPROU Anne-Claire
- ◆ CHOMA Catherine
- ◆ assisté(e)s de JEAN Emmanuelle

**Le secrétaire général des ministères chargés
des affaires sociales ou son représentant :**

- RICORDEAU Pierre
- ◆ QUIOT Agnès
 - ◆ BETEMPS Jean-Marc

Le directeur de la sécurité sociale ou son

représentant : FATOME Thomas

- ◆ HATTON Édouard
- ◆ FILLEUR Thomas
- ◆ CASANOVA Sophie

Le directeur général de l'offre de soins ou son

représentant : JULIENNE Katia

- ◆ DEBORD Thierry

**La directrice générale de la concurrence, de la
consommation et de la répression des fraudes ou
son représentant :** HOMOBONO Nathalie

- ◆ BOVE Raphaëlle

Le directeur général des entreprises ou son

représentant : FAURE Pascal

- ◆ LEPERCHEY Benjamin
- ◆ BREGENT Alain-Yves

**Le directeur général de la Recherche et de
l'Innovation ou son représentant :** BERETZ Alain

- ◆ DEMOTES-MAINARD Jacques

Le directeur du budget ou son représentant :

- VERDIER Amélie
- ◆ VINCENTI Claire
 - ◆ MANTZ Thimotée

**Le directeur de l'Union européenne, représenté
par la Direction générale de la mondialisation,
du développement et des partenariats :**

- DESCÔTES Anne-Marie
DAUPHIN-LLORENS Catherine

Députés

- ◆ BAPT Gérard
- ◆ ROBINET Arnaud
- ◆ N N

Sénateurs

- ◆ COHEN Laurence
- ◆ BARBIER Gilbert
- ◆ DERIOT Gérard

Représentants de l'Assurance maladie

- ◆ BARRET Luc – [Titulaire]
- ◆ ALLA François (CNAMTS) – [Suppléant]
- ◆ FEUILLEUX Bénédicte (MSA) – [Titulaire]
- ◆ MASCLAUX Alain (RSI) – [Suppléant]

Représentant de l'ordre des médecins

- ◆ MORALI Jacques [Titulaire]
- ◆ STOVEN Françoise [Suppléant]

Représentant de l'ordre des pharmaciens

- ◆ ADENOT Isabelle [Titulaire]
- ◆ WOLF-THAL Carine [Suppléant]

**Représentants des associations d'usager du
système de santé**

- ◆ CERETTI Alain-Michel (Le Lien) – [Titulaire]
- ◆ SCHNEIDER Philippe (CLCV) – [Suppléant]
- ◆ BERRUE-GAILLARD Hélène (Alliance
maladies rares) – [Titulaire]
- ◆ KESLER Gisèle (UFC-Que choisir) –
[Suppléant]

Personnes qualifiées

- ◆ PIGEMENT Claude (Vice-président)
- ◆ DEVICTOR Bernadette

Représentants du personnel de l'Agence

- ◆ CIVADE Corinne
- ◆ BERRUYER Lilian
- ◆ KIESGEN DE RICHTER Renaud

Membres ayant voix consultative

- ◆ MARTIN Dominique
Directeur général de l'ANSM
- ◆ ARBELET Dominique
Contrôleur général économique et financier
- ◆ GABOREL Sandrine
Agent comptable
- ◆ ALPEROVITCH Annick
Présidente du Conseil scientifique

Le Conseil scientifique en 2016

Le Conseil scientifique de l'ANSM constitué en 2012 a été renouvelé en 2015 pour une durée de 3 ans. Il est composé de 16 membres choisis en raison de leur domaine de compétence, parmi lesquels figurent des personnalités scientifiques étrangères. Sa présidente est Madame Annick Alperovitch. Le Conseil scientifique se réunit au moins 3 fois par an.

Le Conseil scientifique comprend actuellement (article R. 5322-18 modifié du Code de la santé publique) 16 membres :

10 membres nommés par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'ANSM, en fonction de leur expertise scientifique dans le domaine des produits de santé, pour une durée de trois ans renouvelable et après une procédure d'appel à candidatures effectuée par l'Agence

- ◆ ALPEROVITCH Annick
- ◆ BELLISSANT Éric
- ◆ ELBAZ Alexis
- ◆ EZAN Éric
- ◆ GIOVANNANGELI Carine
- ◆ LETHIMONNIER Franck
- ◆ MONTEIRO Maria-Émilie
- ◆ VASSE Marc
- ◆ VERNANT Jean-Paul
- ◆ YOUNES Nadia

6 personnalités scientifiques nommées par arrêté du ministre chargé de la santé sur avis du ministre chargé de la recherche, en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé, pour une durée de trois ans renouvelable

- ◆ BAROUKI Robert
- ◆ DRUML Christiane
- ◆ KUBIAK Christine
- ◆ MUSCH Greet
- ◆ ROLLASON Victoria
- ◆ TORRENT-FARNELL Josep

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

Le Conseil scientifique s'est réuni à trois reprises en 2016 : le 3 février, le 8 juin et le 9 novembre. Parmi les sujets principaux sur lesquels il s'est prononcé figurent le plan d'action de l'ANSM sur les prothèses mammaires, les missions du Comité de déontologie de l'ANSM, le programme de travail des plateformes pharmaco-épidémiologiques, la stratégie européenne de l'ANSM, la participation de l'ANSM au programme de l'étude nationale sur le diabète ENTRED. Il s'est également intéressé aux sujets sur les risques et enjeux des biosimilaires, des bactériophages et de la surveillance dans les réseaux sociaux. Par ailleurs, le Conseil scientifique a émis un avis sur les études hors appel à projets sur thématiques ciblées et sur l'orientation de l'appel à projet de recherche 2017.

La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence

Le financement de projets de recherche sur la sécurité d'emploi des produits de santé

En 2016, l'ANSM a ouvert son **cinquième appel à projets de recherche**. Destiné aux chercheurs des organismes publics à but non lucratif, il permet le financement, indépendamment de l'industrie, de projets de recherche sur la sécurité d'emploi des produits de santé destinés à l'homme.

Pour cette cinquième édition, dédiée exclusivement aux projets permettant d'apporter de nouvelles connaissances sur le bon usage et le mésusage des médicaments et des dispositifs médicaux, 52 dossiers dont 38 éligibles ont été reçus. Chaque projet a été envoyé à au moins 2 experts indépendants, cette première phase d'évaluation a mobilisé 49 experts. Sur proposition d'un jury composé de 4 personnalités scientifiques, le directeur général de l'ANSM a accordé un financement à 10 projets. Toutes les conventions de financement ont été notifiées aux coordonnateurs fin 2016 afin que les projets commencent en janvier 2017.

Parallèlement, l'Agence a réalisé un **suivi des projets sélectionnés sur la période 2012-2015**. Si le principe général est de laisser les coordonnateurs mener leur étude, l'ANSM s'assure de la bonne mise en œuvre des études et de la bonne utilisation de la subvention accordée. Les conventions de financement prévoient la transmission régulière de rapports scientifiques, de rapports budgétaires et une présentation des résultats intermédiaire à mi-parcours. Une soixantaine de projets sont aussi régulièrement suivis. Le 30 novembre, une journée thématique du Conseil scientifique a été consacrée à la présentation des résultats intermédiaires des projets financés par l'ANSM dans le cadre des appels à projets de recherche de 2013 et 2014.

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.

Indépendamment de l'appel à projets de recherche, une procédure de financement des **études hors appel à projet (HAP)** permet de répondre à certains besoins d'études en santé ne correspondant pas à la logique ni à la méthode de l'appel à projets. Ces études, indépendantes de l'industrie, répondent à des préoccupations émergentes ou à des débats publics sur la sécurité de produits ou de catégories de produits de santé.

En 2016, l'ANSM a ainsi engagé des conventions de subventions dont plusieurs avec des organismes académiques (Inserm, AP-HP, CHU, etc.). L'appel à candidatures portait sur 7 thématiques ciblées par l'Agence. Huit conventions ont été signées avec les équipes sélectionnées sur 36 projets reçus.

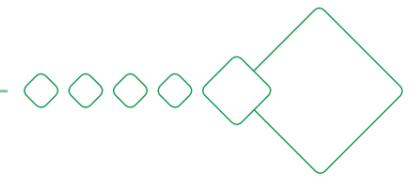
Le développement de l'activité de recherche en épidémiologie sur la sécurité d'emploi des produits de santé

Le développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle et ainsi de renforcer la surveillance de ces produits. Dans cette optique, l'ANSM s'est dotée d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé pour réaliser de façon autonome des études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, principalement à partir des données du SNIIRAM, disponibles à l'ANSM depuis septembre 2013.

Un total de 15 études de pharmacoépidémiologie a été mis en œuvre au sein du pôle Épidémiologie des produits de santé de l'ANSM en 2016.

Parmi ces 15 études, 6 études ont donné lieu à une communication publique des résultats (rapport, article scientifique et/ou communication orale dans un congrès scientifique) en 2016 :

- ◆ exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 (étude menée en collaboration avec la CNAMTS);
- ◆ utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 (étude menée en collaboration avec la HAS);



- ◆ exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2;
- ◆ déterminants de la survie prothétique des prothèses de hanche à col modulaire;
- ◆ risque de lymphome associé aux biothérapies chez les individus traités pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI);
- ◆ risque infectieux associé aux biothérapies chez les individus traités pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Par ailleurs, 9 études n'ont pas été finalisées en 2016 et leurs résultats finaux sont attendus en 2017 :

- ◆ risques de malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux et mentaux après exposition au valproate *in utero* (en collaboration avec la CNAMTS);
- ◆ étude sur la sécurité du dispositif de stérilisation définitive Essure;
- ◆ étude du risque ischémique et hémorragique selon le type de stent coronaire,
- ◆ étude du risque ischémique et hémorragique selon la durée de la bithérapie d'antiagrégants antiplaquettaires après pose de stent coronaire;
- ◆ hépatotoxicité de l'agomélatine (Valdoxan®) et des autres antidépresseurs;
- ◆ risque de lymphome associé aux prothèses de hanche métalliques;
- ◆ risque de cardiomyopathie associé aux prothèses de hanche métalliques;
- ◆ exposition au mycophénolate parmi les femmes en âge de procréer;
- ◆ utilisation du Truvada dans la prophylaxie préexposition du VIH.

FOCUS

Étude d'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement majeur de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de valproate de sodium et de valpromide, comme traitement de seconde intention des troubles bipolaires. Les effets tératogènes de l'acide valproïque sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida). Plus récemment, un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme a été mis en évidence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*. Ces nouvelles connaissances sur les effets de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA/European Medicines Agency) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice/risque, et des mesures de réduction des risques ont été actées par l'EMA fin 2014. L'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition des filles, des femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. L'EMA a par ailleurs insisté sur la nécessité pour les femmes en âge de procréer de recourir à une contraception lorsqu'elles prennent ces médicaments. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primoprescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné d'une information auprès des prescripteurs et des patientes et de l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque.

Dans ce contexte, un programme d'études pharmacoépidémiologiques a été commencé en 2015 conjointement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du Système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), la situation sanitaire vis-à-vis de cette problématique en France.

Le premier volet de ce programme avait pour objectif principal d'estimer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés parmi les femmes enceintes et son évolution durant la période 2007 à 2014, de façon globale et séparément selon le contexte pathologique de prescription (épilepsie ou troubles bipolaires). Il s'agissait également de décrire sur cette période les caractéristiques des femmes exposées pendant la grossesse et de leurs prescripteurs, les issues de ces grossesses exposées ainsi que les modalités de prescription de l'acide valproïque (durée, dose) pendant la grossesse. De plus, l'exposition à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer, indépendamment de la grossesse, a été décrite jusqu'à la fin du premier trimestre 2016.

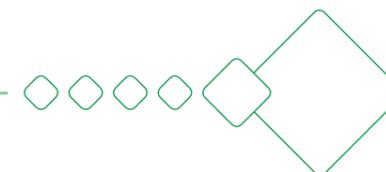
L'évaluation de l'exposition des femmes enceintes à l'acide valproïque et ses dérivés sur la période 2007-2014 a montré que 14 322 grossesses commencées entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2014 ont été exposées à l'acide valproïque, ce qui représente près de 2 grossesses pour 1 000 en France. Parmi ces grossesses, 61 %, soit 8 701 grossesses, se sont terminées par la naissance d'un (ou plusieurs) enfant(s) vivant(s). 30 % des grossesses exposées ont fait l'objet d'une interruption volontaire ou médicale de grossesse, 8 % se sont terminées par une fausse couche spontanée ou une grossesse extra-utérine et 1 % ont donné lieu à la naissance d'un (ou plusieurs) enfant(s) mort-né(s).

Depuis 2007, le nombre annuel de grossesses exposées a diminué régulièrement, passant de 2 316 en 2007 à 1 333 en 2014. Cette diminution de 42 % sur 8 ans est plus marquée dans le cadre de la prise en charge de l'épilepsie (-56 %) que des troubles bipolaires (-18 %). Parallèlement à cette diminution, l'étude met en évidence une augmentation du nombre de femmes enceintes exposées aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

Les évaluations du niveau d'exposition des femmes en âge de procréer (15-49 ans) réalisées sur les périodes 2007-2015 montrent également une diminution significative du niveau d'exposition. Le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) exposées à l'acide valproïque a ainsi évolué de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015 (-32 %) et la décroissance s'avère particulièrement marquée au cours de la dernière année pour les troubles bipolaires (-12 % entre 2014 et 2015). L'analyse réalisée à partir des données trimestrielles qui permet de disposer de données plus récentes – car menée entre le 1^{er} trimestre 2013 et le 1^{er} trimestre 2016 – suggère également une accentuation de la baisse au premier trimestre 2016. L'analyse devra se poursuivre pour évaluer les effets des mesures de réduction du risque en application depuis la fin 2014.

Les résultats de cette étude mettent en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France. Ainsi, 1 333 grossesses commencées en 2014 restaient exposées à l'acide valproïque, et 51 512 femmes en âge de procréer étaient exposées à l'acide valproïque au premier trimestre 2016. Ces niveaux restent préoccupants malgré une diminution notable de la fréquence d'exposition parmi les femmes enceintes (-42 %) et les femmes en âge de procréer (-32 %) depuis 2007, diminution qui s'explique probablement par un report des prescriptions vers d'autres choix thérapeutiques et qui semble s'être accentuée en 2015 et début 2016. Par ailleurs, les résultats mettent en évidence des situations contrastées selon le contexte pathologique de prescription de l'acide valproïque.

Ces résultats suggèrent que l'application des mesures de réduction du risque doit être renforcée, et ce en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription. Le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque doit se poursuivre afin de mesurer les effets de ces mesures. En outre, il est indispensable d'étendre le suivi de l'exposition aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires.



Deuxième année d'activité des deux plateformes de pharmacoépidémiologie

Afin de poursuivre la dynamique de recherche indépendante entamée par l'ANSM et de renforcer la capacité de réalisation d'études sur l'usage et la sécurité des produits de santé en vie réelle en France, deux plateformes de pharmacoépidémiologie ont été créées en 2014 :

- ◆ la plateforme Drugs Safe coordonnée par l'université de Bordeaux qui implique outre l'université de Bordeaux, l'Inserm U657 Bordeaux, l'Inserm U897 Bordeaux et l'Inserm UMR912 de Marseille ;
- ◆ la plateforme PEPS coordonnée par le CHU de Rennes et qui implique outre le CHU de Rennes, l'Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires (IRISA), le Laboratoire du traitement du signal et de l'image (LTSI), l'École des hautes études en santé publique (EHESP), l'Inserm UMR1018 et l'Institut de recherche technologique b<com.

Au cours de cette seconde année d'activité, la plateforme Drugs Safe a poursuivi son programme d'études d'utilisation et de risque sur les psychotropes, les antidiabétiques oraux, les traitements de substitution aux opiacés, les statines et sur les risques d'accidents et de traumatismes associés aux médicaments. Elle a également débuté de nouvelles études en élargissant à d'autres classes de médicaments : AINS, antibiotiques, médicaments de la migraine, thérapies ciblées du cancer.

La plateforme PEPS a poursuivi son programme d'études d'utilisation et de risque sur différents médicaments et dispositifs médicaux : isotrétinoïne, médicaments antihypertenseurs, prothèses mammaires, dispositif d'implantation de valve par voie transaortique, valproate de sodium. Elle a également débuté de nouvelles études en élargissant à d'autres classes de médicaments : immunothérapies du cancer, biothérapies, traitements de la sclérose en plaques, antiagrégants plaquettaires.

Études de pharmacoépidémiologie de l'ANSM publiées en 2016

- ◆ Étude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France, Période mars 2012-février 2015. Février 2016 – ANSM – Pôle Épidémiologie des produits de santé (Pierre Nguyen, Fanny Raguideau, Annie Rudnichi, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik)
Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares (Ingrid Chau, Isabelle Pellanne, Nathalie Morgensztejn, Caroline Semaille)
Publication sur le site de l'ANSM en mai 2016
- ◆ Prothèses totales de hanche métal-métal et risque de lymphome non hodgkinien
Rapport de Master 2 (Anne Moulin, Sandrine Colas, Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira) – Juin 2016
- ◆ Utilisation des endoprothèses (stents) coronaires en France en 2014 : étude à partir des données du SNIIRAM.
Rapport ANSM-HAS (Emmanuelle Schapiro-Dufour, Aurore Tricotel, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik) – Juin 2016
- ◆ Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM
Rapport ANSM-CNAMTS (Fanny Raguideau, Carole EHRHARDT, Rosemary DRAY-SPIRA, Mahmoud ZUREIK, Pierre-Olivier BLOTIERE, Alain WEILL, Joël COSTE) – Août 2016
- ◆ Valproate and related substances in women of childbearing age: health outcomes in France and impact of new prescribing and dispensing recommendations
Rapport de master Eu2P (Bordeaux) (Carole Ehrhardt, Fanny Raguideau, Rosemary Dray-Spira) – Septembre 2016
- ◆ Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Rapport ANSM – Décembre 2016.

FOCUS

Les publications scientifiques de l'ANSM en 2016

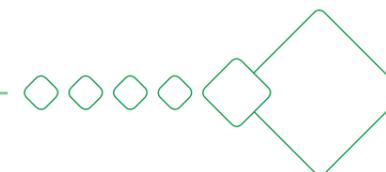
Publications scientifiques du pôle Épidémiologie des produits de santé

- ◆ Raguideau F., Lemaître M., Dray-Spira R., Zureik M., Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA Ophthalmology* 2016;134(4):415-21.
- ◆ Raguideau F., Dray-Spira R., Zureik M., Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment-Reply. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Oct 20. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3479.
- ◆ Weill A., Dalichamp M., Raguideau F., Ricordeau P., Blotière P.O., Rudant J., Alla F., Zureik M., Low-dose ethinylestradiol combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction: a cohort study on 5 million women in France. *BMJ* 2016;353:i2002.
- ◆ Beziz D., Colas S., Collin C., Dray-Spira R., Zureik M., Association between Exposure to Benzodiazepines and Related Drugs and Survivorship of Total Hip Replacement in Arthritis: A Population-Based Cohort Study of 246,940 Patients. *PLoS ONE* 2016;11(5): e0155783. doi:10.1371/journal.pone.0155783.
- ◆ Kirchgessner J., Lemaître M., Rudnichi A., Racine A., Zureik M., Carbonnel F., Dray-Spira R., Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016 Oct 26. doi: 10.1111/apt.13835. [Epub ahead of print].
- ◆ Bouillon K., Bertrand M., Boudali L., Ducimetière P., Dray-Spira R., Zureik M. Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *J Am Heart Assoc.* 2016 Oct 31;5(11). pii: e004065.
- ◆ Colas S., Allalou A., Poichotte A., Piriou P., Dray-Spira R., Zureik M., Exchangeable Femoral Neck THAs Have Poorer Survivorship than Other Designs: A Nationwide Cohort Of 324 108 Patients. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2017. DOI 10.1007/s11999-017-5260-6. [Epub ahead of print].
- ◆ Quantin C., Roussot A., Besson J., Cottenet J., Bismuth M.-J., Cousin F., Soudry-Faure A., Mariet A.-S., Collin C., pour le groupe REDSIAM-Troubles mentaux et du comportement. Étude des algorithmes de repérage de la dépression dans le SNIIRAM par le réseau REDSIAM. *Revue Française des Affaires Sociales* 2016;2(6):201-225.

Le pôle Épidémiologie des produits de santé a, par ailleurs, réalisé 13 communications orales dans des congrès en 2016, en France, en Irlande et en Autriche.

Publications scientifiques de la direction des contrôles

- ◆ Morgeaux S., Poirier B., Ian Ragan C., Wilkinson D., Arabin U., Guinet-Morlot F., Levis R., Meyer H., Riou R., Shaid S., Volokhov D., Tordo N., Chapsal J.-M., Replacement of *in vivo* human rabies vaccine potency testing by *in vitro* glycoprotein quantification using Elisa – Results of an international collaborative study. *Vaccine* - december 2016



- ◆ Ferro S., Fabre I., and Chenivresse X., Optimizing a Method for the Quantification by Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction of Host Cell DNA in Plasmid Vector Batches Used in Human Gene Therapy. *Human gene therapy methods* – August 2016
- ◆ Korimbocus J., Dehay N., Tordo N., Cano F., Morgeaux S. Development and validation of a quantitative competitive Elisa for potency testing of equine anti rabies sera with other potential use. *Vaccine* – June 2016
- ◆ André M., Reghin S., Boussard E., Lempereur L., Maisonneuve S., Universal real-time PCR assay for quantitation and size evaluation of residual cell DNA in human viral vaccines. *Biological* – May 2016
- ◆ André M., Bridon J.-M., Boussard E., Maisonneuve S., Lempereur L., Next generation sequencing (NGS) for monitoring ultra-low level of genetic mutation as a quality control test of live poliovirus vaccine. Poster scientifique présenté lors de la conférence Séquençage à Bruxelles en novembre 2016

Les relations avec les autres opérateurs du système de santé

Partenariat 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-cadres. 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 chargé des affaires sociales et de la santé. La direction générale de la santé a mis en place depuis plusieurs années différents plans de santé publique afin d'améliorer la prévention et la sécurité sanitaire. L'Agence est particulièrement sollicitée dans les plans portant sur les maladies chroniques (cancers, maladies rares) et les risques infectieux (antibiorésistance, HIV). Elle s'investit également dans diverses thématiques (nutrition, obésité) et participe également à la préparation d'alerte sanitaire (plan canicule). Elle participe aux comités de suivi et de pilotage des plans et apporte son expertise en matière de produits de santé (médicaments chimiques, vaccins, tests de diagnostic, etc.) et sur les modalités de leur utilisation. Au total, pour l'année 2016, l'Agence a participé à 11 comités de pilotage ou de suivi des différents plans de santé publique.

La participation à la prise en charge des menaces sanitaires

Dans le cadre de la loi du 5 mars 2007, l'ANSM participe à la préparation du système de santé aux menaces sanitaires de grande ampleur, qu'elles soient accidentelles, volontaires ou épidémiques. Cette activité englobe les risques liés au terrorisme, qui font l'objet d'un plan intergouvernemental piloté par le Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale (SGDSN). L'Agence est impliquée dans les volets Biotox (risque biologique), Piratox (risque chimique) et Piratom (risque radiologique). Dans ce contexte, l'Agence a participé notamment à l'actualisation du nouveau plan Variole sous le pilotage du SGDSN, ainsi qu'à plusieurs groupes de travail dans le domaine des menaces biologiques.

D'autre part, l'Agence est membre du Conseil scientifique du Réseau national des laboratoires Biotox-Piratox (RNLBP), qui regroupe les laboratoires en charge d'analyser les prélèvements humains, animaux ou provenant de l'environnement, en cas de menace biologique ou chimique. L'Agence a participé à l'organisation ainsi qu'à l'exercice annuel du RNLBP en décembre 2016, qui portait sur la recherche et l'identification de différents micro-organismes hautement pathogènes.

Enfin, dans le cadre d'une convention tripartite avec la DGS et Santé publique France, l'Agence apporte son expertise, dans le suivi de la qualité de certains médicaments entrant dans les stocks stratégiques de l'État (antiviraux, vaccins, antibiotiques, etc.).

Les activités juridiques et réglementaires

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national et européen. En 2016, l'Agence a contribué à l'élaboration de 37 textes européens (tous types de textes relatifs aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques et aux produits biologiques).

Au niveau national, l'Agence a participé à l'élaboration de 114 textes : 74 sont parus en 2016 (lois, décrets, arrêtés, hors décisions).

Par ailleurs, en 2016, l'ANSM a prononcé 15 décisions de police sanitaire visant majoritairement des dispositifs médicaux mis sur le marché en infraction avec la réglementation en vigueur les concernant.

Les contentieux jugés et les décisions rendues

L'ANSM a reçu en 2016, 67 nouvelles requêtes liées aux décisions qu'elle prend.

Le nombre d'affaires jugées par le juge administratif est en légère diminution avec 40 décisions rendues en 2016 ; ce chiffre était de 48 pour l'année 2015. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet (37 rejets ou désistements ou non-lieu).

Historique tous contentieux confondus

Tous contentieux confondus	Rejet/désistement/non-lieu à statuer	Annulation/condamnation
2016	37	3
2015	46	2
2014	59	3
2013	36	2
2012	24	0
2011	17	0
2010	20	6
2009	14	1
2008	17	3
2007	12	5
2006	17	4



6. LES TRAVAUX EUROPÉENS

La représentation de l'ANSM dans les instances européennes

L'Agence européenne des médicaments (EMA/European Medicines Agency)

L'ANSM a assuré la représentation française au Conseil d'administration (CA) de l'Agence européenne des médicaments (EMA/European Medicines Agency). Cette instance a un rôle de supervision et assure la responsabilité générale pour les questions budgétaires, de planification, la nomination du directeur exécutif et le suivi de la performance de l'Agence. Elle définit également les orientations stratégiques pour les réseaux scientifiques, adopte les règles de procédures et supervise l'utilisation des contributions de l'Union européenne (UE) aux activités de l'Agence.

Le CA de l'EMA est composé :

- ◆ d'un représentant de chacun des 28 États membres de l'UE ;
- ◆ des représentants de la Commission européenne et du Parlement européen ;
- ◆ des représentants des organisations européennes de patients et de professionnels de santé ;
- ◆ des observateurs de l'espace économique européen (autorités nationales compétentes en Islande, Norvège et Liechtenstein).

Des points saillants de son action en 2016 peuvent être signalés :

- ◆ le développement du concept d'équipes d'évaluation multipays impliquant l'évaluation du dossier d'AMM par plusieurs pays basée sur la disponibilité de l'expertise dans le réseau européen d'autorités nationales compétentes et pas sur le pays avec une optimisation de l'utilisation des ressources scientifiques. En 2016, ce concept a été étendu à l'évaluation post-AMM ;
- ◆ les travaux sur la centralisation de la gestion des terminologies de référence utilisées par l'ensemble d'autorités nationales afin d'interconnecter l'information sur le médicament dans les États membres dans les systèmes d'information opérés à l'EMA notamment pour la pharmacovigilance se sont poursuivis ;
- ◆ le référendum britannique en juin 2016 a créé une incertitude sur l'avenir de l'Agence en termes de perte d'expertise et de localisation de l'Agence avec la sortie probable du Royaume-Uni de l'Union européenne. L'EMA a commencé à se préparer pour faire face aux impacts de cette éventualité.

Le réseau européen des chefs d'agence (HMA)

L'ANSM a également activement participé au réseau européen des chefs d'agence (HMA) qui a poursuivi divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de sa stratégie.

Suite à l'adoption des orientations stratégiques communes du réseau des chefs d'agence nationale et de l'EMA pour 2020, HMA a adopté le Plan pluriannuel pour 2020 du réseau HMA comportant 11 axes stratégiques à développer dans le cadre du quinquennat.

En 2016, les présidences néerlandaises et slovaques se sont focalisées sur 4 d'entre elles :

- ◆ la résistance antimicrobienne ;
- ◆ l'accès aux médicaments de qualité et autorisés légalement ;
- ◆ l'accès à l'innovation ;
- ◆ l'optimisation des opérations réglementaires.

Coordination des inspections

Les travaux de coordination des inspections aux niveaux européen et international sont particulièrement importants. Ils contribuent à harmoniser leurs pratiques, à faciliter le partage des informations d'intérêt commun et à optimiser l'utilisation des ressources d'inspection entre les différents États membres.

La direction de l'inspection ayant compétence sur l'ensemble des produits et activités du champ de l'ANSM, elle est amenée à intervenir, en fonction des domaines, dans différentes instances rattachées à l'EMA, à la Commission européenne, au Conseil de l'Europe ou à l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique).

Dans le domaine du médicament (fabrication, pharmacovigilance et essais cliniques), ces travaux sont avant tout conduits dans le cadre des « groupes de travail des inspecteurs » (IWG) mis en place par l'EMA.

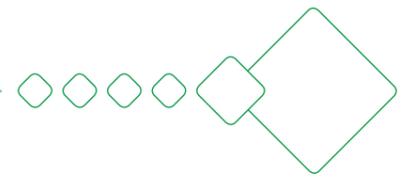
Compte tenu de l'implication de longue date dans les essais de bioéquivalence des médicaments génériques, les inspecteurs français participent très activement aux groupes de l'EMA sur le sujet. Cette participation s'étend à l'initiative sur les essais de bioéquivalence entre l'EMA et l'US FDA.

Pour le cas particulier des matières premières à usage pharmaceutique, un important effort de coordination est porté par le Conseil de l'Europe, par le biais de la Direction européenne de la qualité des médicaments (EDQM).

La désignation et la surveillance des organismes notifiés impliqués dans les procédures de certification de conformité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* est assurée par les autorités compétentes nationales. Un représentant de l'ANSM est membre du *Notified Body Operations Group* (NBOG) auprès de la Commission européenne et regroupant des experts dans les domaines de la désignation des organismes notifiés et dans leur surveillance.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'ANSM participe aux travaux de la *Platform of European Market Surveillance Authorities* (PEMSAC). Ce réseau des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques, mis en place par la Commission européenne, a pour objectif de faciliter la coopération entre les autorités en charge de la surveillance du marché des produits cosmétiques.

Les essais de sécurité des médicaments, des produits cosmétiques et des tatouages sont menés suivant les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire l'OCDE. Aussi, les inspecteurs sont partie prenante dans les instances européennes et internationales qui définissent les règles pour la conduite des inspections des laboratoires menant ces études : l'EMA, la Commission européenne et l'OCDE.



La participation aux travaux des comités européens

L'ANSM est partie prenante des différents comités européens de l'Agence européenne des médicaments intervenant dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, notamment :

- ◆ **le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP)** est l'instance qui évalue, en vue de leur autorisation dans le cadre de la procédure centralisée, les médicaments qui arrivent sur le marché ou font l'objet d'une modification de leur emploi (restriction, extension d'indication) ou de leurs conditions de prescription et de délivrance. Le CHMP, constitué de représentants des différents États membres, se réunit chaque mois à Londres pendant 4 jours et émet des avis sur la base desquels la Commission européenne prend les décisions (octroi d'AMM, etc.). Les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales. La France a assuré de 2013 à 2016 la vice-présidence du CHMP. En 2016, le CHMP a rendu 81 avis favorables pour de nouvelles AMM et 59 avis positifs pour des extensions d'indication thérapeutique ;
- ◆ **le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)**, mis en place en juillet 2012 dans le cadre de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance, a renforcé le système de pharmacovigilance au niveau de l'Union européenne et permet de prendre des mesures efficaces et rapides face aux risques de sécurité sanitaire. En 2016, 2 164 dossiers ont été inscrits à l'ordre du jour du PRAC dont 190 ont été rapportés par la France.

La négociation des projets de règlement européens et préparation de leur mise en application

Les projets de règlement sur les dispositifs médicaux

S'appuyant sur les 2 approches générales adoptées en 2015, le début de l'année 2016, a été marqué sous présidence néerlandaise, par la poursuite des trilogues informels entre le Conseil de l'Union européenne, le Parlement européen et la Commission. L'ANSM a poursuivi sa collaboration active au sein du groupe d'expert du Conseil aux côtés de la DGS et de la DGE (11 séances de travail). Lors du dixième trilogue informel en mai 2016, les représentants respectifs du Conseil et du Parlement européen se sont mis d'accord sur les textes de compromis des deux règlements sur les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV), suivis par la Commission le 15 juin 2016. Le 20 septembre 2016 le Conseil est parvenu à un accord politique sur les 2 textes de compromis.

L'adoption (Conseil et Parlement européens) et la publication des nouveaux textes sont attendues pour 2017.

Ces règlements qui seront des actes législatifs communs apporteront des renforcements très significatifs pour la sécurité sanitaire en introduisant des procédures plus strictes notamment pour l'évaluation de la conformité. L'un des enjeux principaux est de faire progresser l'évaluation du rapport bénéfice/risque préalable à la mise sur le marché et la surveillance au cours de la vie du produit, notamment pour les DM implantables ou plus généralement à visée thérapeutique. Les règles applicables aux organismes notifiés sont également modifiées par un renforcement de leur contrôle par les Autorités Compétentes des États membres et un renforcement de leur compétence vis-à-vis des opérateurs économiques. La mise en place de la nouvelle base de données EUDAMED devrait permettre une meilleure traçabilité des dispositifs et des opérateurs en même temps qu'un meilleur échange d'information entre autorités.

Mise en place d'une phase pilote en vue de l'application du règlement européen sur les essais cliniques

Le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été publié le 27 mai 2014. Son entrée en vigueur est conditionnée à la mise en place d'un portail européen unique pour l'ensemble des parties concernées par les essais cliniques. Dans cette attente, l'ANSM a lancé en septembre 2015 une phase pilote en vue de l'application de ce règlement, en lien avec les promoteurs académiques et industriels et avec les comités de protection des personnes (CPP). Le règlement prévoit la mise en place d'une évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques ainsi que de leurs modifications, dès lors que l'essai est conduit dans au moins un État membre de l'UE. Il impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les Comités d'éthiques des États membres (CPP en France).

La France a été le premier pays européen à lancer une phase pilote afin de préparer l'application du règlement européen. Le bilan a un an des essais reçus dans le cadre de cette phase pilote a été réalisé fin septembre 2016. Sur les 89 demandes d'autorisation clôturées au 30 septembre 2016, 73 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP concerné, le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai était de 64,3 jours. Les délais ont globalement été respectés à chaque étape du process.

FOCUS

L'ANSM engagée dans une action commune de surveillance du marché

Dans la perspective de la mise en application des futurs règlements sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, l'ANSM est engagée dans une action commune sur le thème de la surveillance du marché des dispositifs médicaux (*Joint Action Market Surveillance*), menée sous l'égide de la Commission européenne pendant 3 ans à partir de 2016. Cette action comporte deux programmes de travail, l'inspection des fabricants, auquel participe la direction de l'inspection, et l'évaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre de la surveillance du marché, dans lequel est impliquée la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques. Les objectifs visés sont de poser les bases d'une coopération accrue entre les États membres: échanges de pratiques, développement de méthodologies et d'outils communs, formations, réalisation d'inspections conjointes, etc.



7. LES ACTIONS DE COOPÉRATION INTERNATIONALE

Les activités de coopération multilatérale

Coopération entre agences internationales

L'objectif stratégique de l'ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) est le développement d'une coopération effective entre agences et au niveau international, sans dupliquer ce qui fait déjà l'objet d'initiatives internationales (ICH, PIC/S, etc.). Dans ce sens, l'ANSM a participé à un groupe relatif aux inspections BPF qui a finalisé en 2016 une phase pilote pour une éventuelle prise en compte des rapports d'inspections entre les membres de la Coalition. Cette dernière a décidé de prolonger la phase pilote pour élargir la base d'expérience à d'autres autorités. PIC/S, sous réserve d'un mandat clair des chefs d'agence ICMRA, a accepté de prendre en charge l'activité du groupe dans son programme de travail.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, la présidence du Forum international des régulateurs (IMDRF) a été assurée par le Brésil en 2016. L'ANSM fait partie de la délégation européenne aux côtés de la Commission européenne, de l'Allemagne et de l'Irlande et a participé, à ce titre, à la réunion du comité directeur. Les principaux thèmes discutés concernent les échanges d'information confidentiel en vigilance, les logiciels dispositifs médicaux, la standardisation du dossier électronique de mise sur le marché et les registres patients. Des travaux ont été engagés pour explorer une nouvelle approche de la coopération entre les régulateurs internationaux et les organismes internationaux de normalisation (ISO, IEC). Enfin, les premiers documents relatifs aux nomenclatures d'incidents de matériovigilance ont été adoptés.

Coopération avec l'OMS

Les activités pour la préqualification des médicaments, des vaccins, de réactifs se sont poursuivies en 2016. L'Agence a participé à une visite conjointe d'état des lieux en vue de la préqualification des laboratoires nationaux de contrôle du Cameroun. L'Agence contribue à un chantier sur le renforcement des autorités compétentes et a participé à une réunion sur le vaccin contre la poliomyélite, entre fabricants et autorités nationales de régulation dans le cadre de l'éradication de cette maladie.

Comme chaque année, l'Agence a participé au comité *Expert committee for biological standardisation* afin de partager son expertise dans les domaines des médicaments dérivés du sang et des vaccins avec les principaux acteurs au niveau mondial.

Dans le cadre de la convention signée avec l'OMS, l'ANSM a participé à plusieurs inspections pour le compte de l'OMS, concernant des fabricants de matières premières ou de médicaments, en Inde, en Chine et en Corée.

L'ANSM a poursuivi sa participation au réseau BRN (*Blood Regulators Network*) créé en 2006 à la demande de l'OMS, qui regroupe des pays – l'Australie, le Canada, l'Allemagne, le Japon, les États-Unis d'Amérique, la Suisse et la France – ayant un rôle leader sur la scène internationale dans le cadre de la régulation des produits sanguins (produits sanguins labiles, médicaments dérivés du sang). Les objectifs de ce réseau sont l'échange d'information sur les risques notamment émergents liés aux produits sanguins, sur les nouvelles technologies développées dans ce domaine et sur l'harmonisation des exigences réglementaires en la matière, dès lors que cela est possible. À ce titre, le groupe BRN a publié plusieurs recommandations et positions, sur le site de l'OMS.

Coopération avec l'US FDA

L'ANSM poursuit activement sa participation aux travaux visant à concrétiser la reconnaissance mutuelle des inspections de médicaments entre les États-Unis d'Amérique (USA) et l'Union européenne (UE), commencée en 2015. Ces négociations se déroulent maintenant dans le cadre de l'accord de reconnaissance mutuelle conclu avec les États-Unis d'Amérique en 1997. À ce titre, l'ANSM a été l'un des États membres à conduire des audits de l'US FDA afin d'évaluer l'équivalence entre les systèmes d'inspection des États-Unis et de l'Union européenne. Elle a aussi participé à des audits dans des pays membres de l'Union européenne pour faciliter la mise en œuvre de cet accord.

Les collaborations entre l'ANSM et les États-Unis d'Amérique concernant les produits pharmaceutiques sont déjà nombreuses. La conclusion d'un accord permettrait d'intensifier cette coopération afin de s'appuyer sur les inspections réalisées par les homologues, de mieux prioriser les ressources d'inspection d'une chaîne d'approvisionnement du médicament souvent mondialisée et aussi de rationaliser les efforts des opérateurs en matière de surveillance par les états importateurs de produits fabriqués en France.

Par ailleurs, dans le domaine des essais cliniques, la France est un des six pays de l'Union européenne qui contribuent à l'initiative conjointe lancée fin 2013 entre l'EMA et l'US FDA visant à développer les inspections conjointes et l'échange d'information sur les inspections de bioéquivalence.

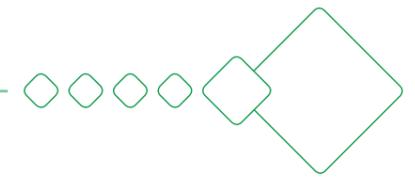
Coopération avec l'Afrique francophone

Le réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle des médicaments regroupe 15 pays ainsi que des représentants institutionnels (OMS, EDQM, AFD, ministère des Affaires étrangères, OCEAC et UEMOA). Le programme d'action 2016 a été réalisé conformément aux décisions prises lors de la rencontre annuelle des directeurs en janvier 2016 avec l'organisation par l'ANSM d'une étude collaborative dont l'objectif était de permettre aux membres du réseau d'apprécier leur compétence technique. Le thème retenu a été le dosage de l'association fixe irbésartan/hydrochlorothiazide. Une plateforme interactive gérée par l'ANSM est à la disposition de tous les membres du réseau avec pour objectif de favoriser les échanges.

Coopérations multilatérales techniques et scientifiques

L'implication de l'ANSM dans les travaux *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)* s'est poursuivie à un niveau soutenu, plus particulièrement sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication (notamment des médicaments de thérapie innovante), des substances actives, du sang, des tissus et cellules, mais également dans le domaine de la gestion de l'intégrité des données. En 2016, l'ANSM a participé à l'évaluation d'une agence nationale (celle appartenant à la Thaïlande). Fin 2016, le PIC/S comprenait 51 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 2016, les laboratoires de l'ANSM ont participé à 28 études collaboratives dont 12 études de performances. L'ANSM a également participé à 6 audits qualité conjoints avec d'autres OMCLs respectivement en Italie, Slovaquie, Bosnie-Herzégovine, Hongrie, Allemagne et Lituanie pour le compte de l'EDQM.



L'ANSM, en tant qu'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits à caractère stupéfiant et psychotrope, participe chaque année à la Commission des stupéfiants de l'ONU, elle établit un rapport annuel à destination de l'OICS (Organe International de contrôle des Stupéfiants).

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** précédemment signées, et se sont concrétisées par de nombreux échanges d'information aussi bien sur les médicaments que les dispositifs médicaux (rapports d'inspections, rappels de lots, usage compassionnel de médicaments, importation, informations réglementaires, etc.) avec les États-Unis, le Japon, le Brésil, le Canada, le Corée du Sud, le Mexique, le Liban, pays pour lequel se poursuit une assistance technique et de suivi dans le domaine des médicaments génériques et des dispositifs médicaux.

Des conventions ponctuelles ont été signées avec la **Thaïlande** pour encadrer l'accueil d'une délégation des autorités thaïlandaises à Lyon sur l'assurance qualité, la production et contrôle du vaccin tétravalent de la Dengue, la libération de lots et la politique de contrôle des vaccins, pendant 5 jours.

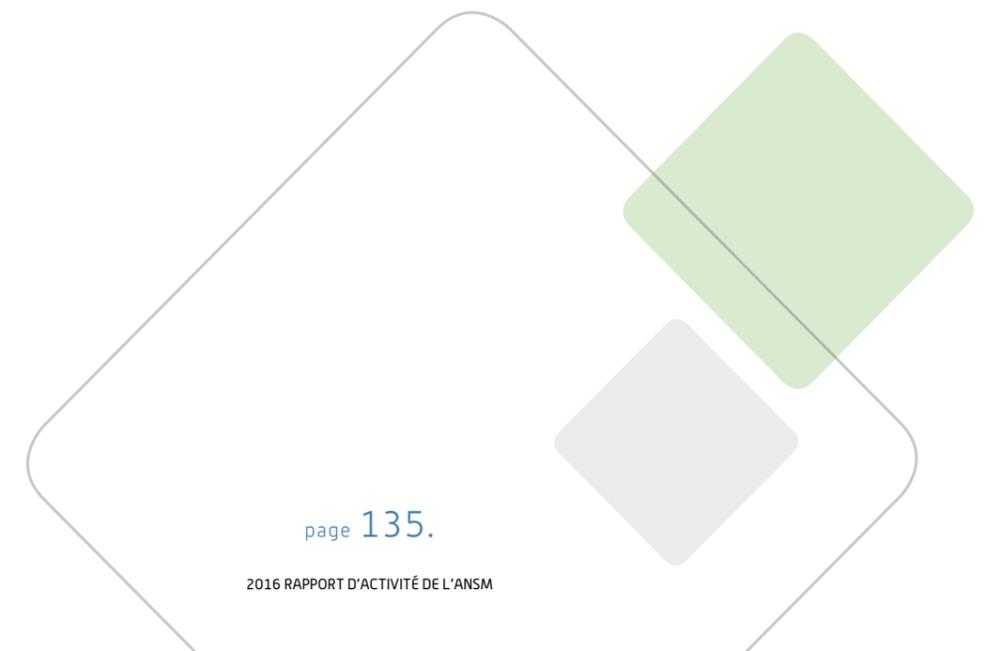
D'autres échanges hors convention ont eu lieu, notamment avec l'Algérie et l'ANSM a participé aux deuxièmes rencontres franco-algériennes de la santé, à Paris.

Enfin, concernant l'Outre-Mer, près de 40 échanges d'avis techniques ont eu lieu en 2016 avec la **Polynésie française**, concernant des ATU, des ruptures de stock, la qualification de produits de santé, la sécurité des produits cosmétiques, ainsi que la transmission d'information sur les laboratoires d'analyse de Polynésie ayant participé au Contrôle national de qualité, de la liste des banques françaises de tissus autorisées à importer, exporter et détenir des tissus et de données de pharmacovigilance et matériovigilance.

Rencontres
franco-africaines :
6 pays et OMS

4 délégations
étrangères reçues,
venant de Birmanie,
Thaïlande, Corée
et Liban.

5 stagiaires reçus
(DI et CTOL)
venant de Chine,
du Mexique
et de Tunisie.





Renforcer
l'efficience
de l'Agence et
poursuivre sa
modernisation



L'Agence a poursuivi en 2016 sa démarche de renforcement du pilotage de ses activités, d'optimisation et de déploiement de ses processus et de modernisation de ses outils afin de consolider son organisation interne mise en place en 2012 et d'en dégager tous les bénéfices, notamment en termes de sécurisation de la chaîne de traitement des dossiers et d'efficience.

1. Optimisation des processus internes et Système de management intégré 138

- ◆ Le Système de management intégré
- ◆ La politique de transformation de l'Agence
- ◆ La Sécurité des systèmes d'information
- ◆ L'optimisation du traitement des modifications d'AMM
- ◆ L'optimisation du traitement des essais cliniques hors produits de santé
- ◆ Renforcement de la maîtrise des flux
- ◆ La dématérialisation des échanges
- ◆ Accréditation des activités d'inspection et audits internes
- ◆ Audit européen des activités de contrôle

2. La mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) 142

- ◆ Renforcement de l'approche méthodologique, de modernisation et de sécurisation du SI
- ◆ Plan de modernisation de l'infrastructure

3. Les ressources humaines 144

- ◆ Un schéma directeur des emplois et des compétences structure la politique RH
- ◆ L'évolution des emplois
- ◆ L'évolution des métiers
- ◆ La politique de formation au service du renforcement de l'efficience et de la modernisation de l'Agence
- ◆ L'amélioration de la qualité de vie au travail
- ◆ Le dialogue social
- ◆ Communication interne : accompagner les projets stratégiques

4. Le budget de l'Agence 151

- ◆ Un contexte de contraintes budgétaires fortes
- ◆ Les dépenses par nature
- ◆ Les recettes
- ◆ Les dépenses par enveloppe
- ◆ 116 marchés notifiés en 2016
- ◆ Mise en œuvre du décret GBCP – Déploiement de l'outil Sifas – Qualiacc



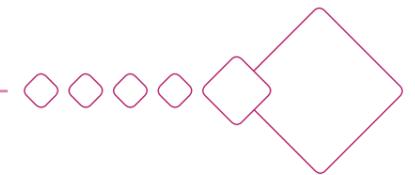
1.

OPTIMISATION DES PROCESSUS INTERNES ET SYSTÈME DE MANAGEMENT INTÉGRÉ

Le Système de management intégré

L'année 2016 a permis la montée en charge du Système de management intégré (SMI) qui repose notamment sur :

- ◆ les ajustements et le suivi opérationnel des indicateurs du COP 2015-2018 ;
 - 19 indicateurs sur 28 ont été atteints en 2016 et 9 sont proches d'être atteints,
 - poursuite du développement de l'application Qlikview afin d'outiller efficacement le pilotage du COP dès 2017 ;
- ◆ la définition d'une cartographie des risques majeurs de l'Agence et la refonte de la cartographie des macroprocessus et processus validées par le CODIR en mars 2016 ;
- ◆ le lancement d'une démarche Qualité intégrant la couverture des risques dans un objectif de certification ISO 9001 à fin 2018 (sur le périmètre du macroprocessus « Gérer le risque » dans un premier temps) ;
 - la certification ISO 9001 sera une garantie pour les parties prenantes internes et externes que l'organisation et les méthodes de travail de l'Agence sont aptes à fournir un niveau de qualité constant de services et donc à rendre visible le travail de l'Agence auprès des partenaires extérieurs et des tutelles,
 - dans ce cadre, l'année 2016 a permis de structurer le plan de déploiement des processus et des PMR (plan de maîtrise de risques par processus), qui sera mis en œuvre progressivement en 2017 (priorisation sur les processus impactés par les risques les plus forts et en cohérence avec le périmètre de certification), et de proposer une nouvelle gouvernance Qualité pour accompagner ce futur déploiement ;
- ◆ enfin, suite au recrutement d'un auditeur interne en 2016, un premier audit interne sur le processus « Modification d'AMM » a été lancé à la fin de l'année. Cette démarche va se pérenniser en 2017 avec l'élaboration d'un programme annuel d'audit et la mise en place d'une gouvernance et d'un réseau d'auditeurs internes.



La politique de transformation de l'Agence

La démarche des projets prioritaires entamée depuis 2015 a été poursuivie : 8 projets lancés en 2015 ont été mis en œuvre sur l'année 2016 et l'accompagnement au changement se poursuit auprès des équipes. Par ailleurs, un nouveau projet a été lancé fin 2016 sur le processus d'Autorisation de mise sur le marché initiale, centré sur les AMM de génériques dans un premier temps.

Une démarche de MOA stratégique accompagne par ailleurs chaque projet prioritaire afin de garantir l'adéquation des réponses en termes de Système d'Information (SI) avec les transformations métiers, en lien avec le schéma directeur des systèmes d'information (SDSI).

Structuration des activités : une réflexion complémentaire et cohérente avec les projets prioritaires a été menée durant toute l'année 2016 par l'ensemble des Directions sur la structuration des activités exercées à l'Agence.

Cette démarche vise à questionner les activités de l'Agence et leur priorité et à remettre à plat les modalités de gestion de processus non couverts par un projet prioritaire afin de dégager des marges de manœuvre pour être en capacité de réaliser les missions dans un contexte budgétaire contraint.

Entre mai et octobre 2016, les directions ont été chargées d'identifier leur périmètre d'activité, à partir d'un référentiel commun, en présence de tous les agents, dans le cadre de réunions plénières et d'ateliers de travail.

La synthèse de ces travaux a été étudiée et discutée lors du séminaire de management des 8 et 9 décembre 2016 et a fait l'objet d'un arbitrage de la Direction Générale début 2017 pour aboutir à un « programme de transformation 2017 ».

La Sécurité des systèmes d'information (SSI)

La politique de SSI a été définie et validée en mars 2016, elle fera l'objet d'une communication auprès du personnel lors de la diffusion de la nouvelle Charte sécurité de l'information et de la mise en œuvre d'un plan d'action afin d'en garantir son application et son suivi. Un bilan de la mise en œuvre de la politique SSI a été rédigé en fin d'année et fera l'objet d'une mise à jour chaque année.

FOCUS

BEMA IV (Benchmarking of European Medicines Agency)

En juin 2016, l'Agence a participé à un exercice de benchmarking européen des organisations des agences des médicaments commandité par le réseau des HMA (Têtes d'agences européennes) et piloté par le Steering Group rattaché aux HMA. Cet exercice est réalisé dans chacune des agences en Europe et a pour objectif d'interroger les agences sur la base d'un questionnaire commun afin d'identifier leurs forces et leurs marges de progrès pour contribuer au développement d'un système de réglementation des médicaments opérant avec les meilleures pratiques. L'ANSM a réussi cet exercice avec une moyenne de 3,9/5.

L'optimisation du traitement des modifications d'AMM

En 2016, la démarche d'optimisation des modifications d'AMM s'est poursuivie et renforcée. Afin de respecter les délais réglementaires et de prendre en charge de façon optimale ces nouvelles activités, l'Agence a beaucoup investi dans la montée en compétences des agents et le recrutement de référents techniques et scientifiques. Dans une logique d'amélioration continue, les processus ont été revus au regard des difficultés rencontrées. Un pilotage renforcé des activités, aidé par le déploiement de l'application « Suivi transverse des dossiers » (STD) standard a également été mis en place. Par ailleurs, le travail collaboratif entre les différentes directions de l'Agence a été renforcé et a permis un traitement efficace des dossiers.

Plus de 2 000 dossiers ont été traités dans les délais réglementaires toutes catégories confondues.

L'optimisation du traitement des essais cliniques hors produits de santé

L'année 2016 a vu la mise en œuvre du traitement optimisé des essais cliniques hors produits de santé (HPS). La méthode suivie a été analogue à celle des modifications d'AMM (groupe de travail, redéfinition et optimisation du processus, formation et mise en place).

Ce traitement centralisé a permis la notification dans les délais réglementaires de la totalité des essais cliniques HPS en allégeant les directions-produits d'une charge éloignée du cœur de métier de l'Agence.

Renforcement de la maîtrise des flux

En 2016, également dans le cadre des projets prioritaires, le renforcement de la maîtrise des flux a été poursuivi par le pilotage et la traçabilité complète des flux reçus et traités par l'Agence. Le déploiement de l'application « Suivi transverse des dossiers » (STD) permet en effet le suivi et le pilotage de l'ensemble du « cycle de vie » des dossiers. L'application STD standard a été déployée en 2016 auprès de l'ensemble des directions, en premier lieu sur le périmètre des modifications d'AMM. Elle sera mise en œuvre en 2017 sur les autres flux prioritaires.

Cette traçabilité complète et exhaustive permet un pilotage renforcé des dossiers en cours de traitement dans les directions par la mise à disposition d'indicateurs d'activité et de performance robustes et fiables.

Ce pilotage accru est centré sur le respect des délais au bénéfice des patients et dans le cadre des obligations de service public de l'Agence.

La dématérialisation des échanges

L'année 2016 a vu la dématérialisation des échanges se poursuivre puisque ce sont aujourd'hui plus de 80 % des transmissions de dossiers et des échanges qui sont électroniques.

Dans ce cadre, l'activité de réception et traçabilité des dossiers électroniques arrivant par la plateforme Common European Submission Platform (CESP) a été optimisée grâce à un enregistrement semi-automatique des entrants dans l'application OTES (Outil de Traçabilité Entrant Sortant).

FOCUS

Urbanisation

Urbanisation : dans la continuité de 2015, la démarche d'urbanisation des SI a permis de garantir la bonne intégration des besoins métiers dans le SI existant et l'alignement sur la cible fonctionnelle.

Fin 2016, l'Agence a également élargi l'application de cette démarche aux métiers. L'objectif est de définir le traitement optimal d'une activité. Cette cible, comme point de repère, est au service de l'amélioration continue, dans la mise en œuvre de la politique qualité.

Accréditation des activités d'inspection et audits internes

La Direction de l'Inspection de l'ANSM est accréditée par le Cofrac depuis le 1^{er} juillet 2014 selon le référentiel ISO/CEI 17020.

Cette accréditation constitue une reconnaissance de la qualité des activités d'inspection de l'Agence, de leur conformité à la déontologie et aux règles internationales d'impartialité, d'indépendance et de compétence.

L'accréditation par le Cofrac vise à faire reconnaître, par une structure d'audit externe reconnue, que la Direction de l'Inspection travaille de façon structurée et qu'elle exerce son activité selon une déontologie et des règles de l'art internationalement acceptées (impartialité, indépendance, compétence).

L'accréditation participe également au renforcement de la confiance que les différentes parties intéressées (État, opérateurs, etc.) peuvent placer dans les capacités de l'ANSM à :

- ◆ s'appuyer sur des compétences d'inspection reconnues avec le haut niveau de fiabilité requis, vérifié et contrôlé régulièrement *via* l'accréditation ;
- ◆ mobiliser ses équipes autour d'un projet d'entreprise fédérateur ;
- ◆ maintenir ses compétences techniques.

L'année 2016 a permis d'obtenir l'accréditation de l'ensemble des activités d'inspection et d'évaluation par le Cofrac (pour plus de précisions se référer au certificat d'accréditation N° 3-1094 rév. 2 publié sur le site Internet du Cofrac).

Audit européen des activités de contrôle

Suite à l'audit réalisé sur les activités de contrôle en laboratoire de l'ANSM en décembre 2015, dans le cadre du programme des audits européens conduit par l'EDQM, direction européenne de la qualité des médicaments et des soins (ou *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcares*), une réponse aux écarts a été apportée en 2016. Celle-ci a été jugée satisfaisante par les quatre auditeurs européens qui ont vérifié l'application de la norme ISO 17025 dans les laboratoires du site de Saint-Denis, plus particulièrement sur le processus de libération des lots de vaccins et des médicaments dérivés du sang.

Cet audit, qui s'inscrit dans la démarche qualité de la direction, a également permis de mettre en avant le niveau très satisfaisant du management de la qualité.

Il est à rappeler que le système de management de qualité de la direction des contrôles s'appuie sur la participation de toute la direction à la mise en place de documents qualité (procédures, instructions opératoires, etc.), à des audits internes et externes, afin de s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue.

2.

LA MISE EN ŒUVRE DU SCHÉMA DIRECTEUR DES SYSTÈMES D'INFORMATION (SDSI)

Le système d'information représente une composante essentielle de la modernisation de l'Agence, il doit contribuer à sécuriser son activité et permettre de dégager des gains de productivité indispensables.

Le Schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) 2014-2018 approuvé par le Conseil d'administration le 27 mars 2014 a été réactualisé en 2016 afin de s'adapter aux nouveaux besoins métiers et de pilotage de l'Agence.

L'Agence a ainsi réalisé, entre autres, conformément au planning actualisé du SDSI :

- ◆ l'évolution de l'outil de gestion des Autorisations de mises sur le marché (AMM) ;
- ◆ le lancement de l'outil de Suivi Transverse de Dossier (STD) dans sa version standard afin de faciliter le pilotage de l'activité de l'Agence ;
- ◆ la mise en production d'un outil de reporting (*Qlikview*) qui produira les indicateurs de pilotage et permettra des requêtes pour l'ensemble des activités de l'Agence ;
- ◆ une nouvelle version du progiciel d'enregistrement des demandes électronique d'AMM (EURS).

Des évolutions des systèmes d'information ont été préparées dans de nombreux domaines d'activité : autorisation des produits de santé, vigilance, activités européennes, essais cliniques, référentiels des produits de santé, outils de gestion de l'inspection, gestion des experts.

Renforcement de l'approche méthodologique, de modernisation et de sécurisation du SI

L'évaluation de la démarche projet système d'information a montré que le réseau, constitué de 15 correspondants appartenant aux directions métiers, améliore la vision des projets SI auprès des directions, sécurise les délais de mise en œuvre des outils et renforce la bonne adéquation des réalisations aux besoins.

Par ailleurs, le Responsable de la sécurité des systèmes d'information et des données (RSSI) recruté en 2015 a défini un plan d'action qui sera déployé jusqu'en 2019 pour se conformer aux exigences ANSSI (Agence Nationale de sécurité des systèmes d'information de l'État), ainsi qu'à celles de la Loi de programmation militaire (LPM) à laquelle l'Agence est soumise.

Plan de modernisation de l'infrastructure

Afin de prendre en compte les évolutions technologiques, de se conformer aux exigences de sécurisation, de gagner en robustesse et agilité, l'Agence a lancé un plan de modernisation de son infrastructure.

Ces changements s'opéreront sur les 3 années à venir et incluent des évolutions méthodologiques, des automatisations en termes de déploiement et de surveillance, mais également de gros investissements matériels afin de renforcer le Plan de continuité des activités de l'Agence.



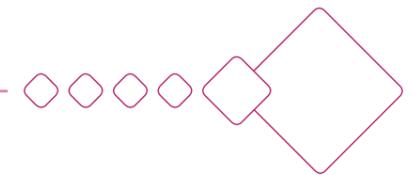
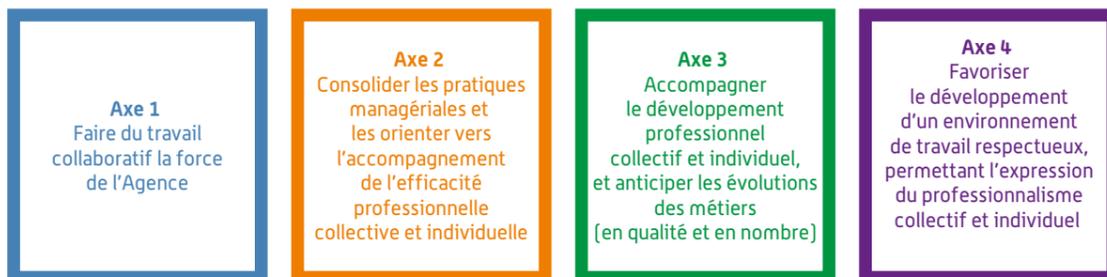
3.

LES RESSOURCES HUMAINES

Un schéma directeur des emplois et des compétences structure la politique RH

L'Agence avait engagé en 2015 l'élaboration d'un schéma directeur des ressources humaines (SDRH) qui fait le lien entre les grandes orientations stratégiques, notamment celles inscrites dans le Contrat d'objectifs et de performance (COP), et la politique de ressources humaines. Il a pour ambition de permettre à chaque agent de se projeter dans l'environnement collectif de l'Agence pour répondre aux enjeux de service public pour les usagers de la santé et de la sécurité sanitaire.

Voté par le Conseil d'administration du 26 mai 2017, il comprend 4 axes stratégiques



L'évolution des emplois

Pour mener à bien ses missions de sécurité sanitaire, l'ANSM s'appuie sur un effectif de 949 équivalents temps plein (ETP) au 31 décembre 2016. Elle dispose également de 16 ETP non permanents hors plafond constitués de contrat d'accompagnement dans l'emploi et d'apprentis.

Évolution des emplois autorisés entre 2011 et 2016

Emplois	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sous plafond	978	1 003 ⁽¹⁾	1 003 ⁽²⁾	1 003	983 ⁽⁴⁾	969,5
Hors plafond	16	16	6 ⁽³⁾	6	6	16
Total	994	1 019	1 009	1 009	989	985,5
+/-		+25	-10	=	-20	-3,5

[1] Moyens nouveaux, en précisant que la création de 40 emplois en 2012 était inscrite dans la LF 2012 dont 15 par redéploiement interne à l'Agence. La LF 2012 identifiait également 40 emplois pour 2013. Le plafond de 1 003 ETP a été ramené à 998 ETP par mesure de gestion sur 2012.

[2] Réintégration dans le plafond de 10 emplois consacrés à des missions pérennes occupés par personnels en CDI ou fonctionnaires, et précédemment hors plafond. Le plafond de 1 003 ETP a été ramené à 1 009 ETP par mesure de gestion sur 2013.

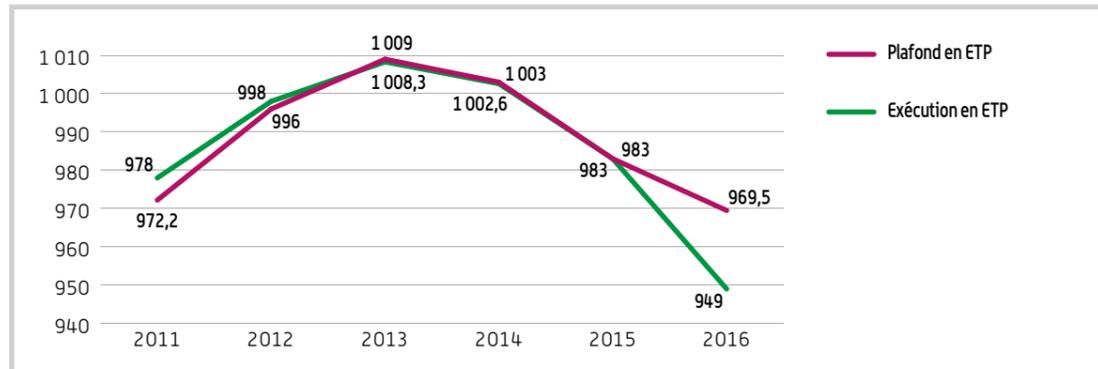
[3] Les emplois hors plafond de l'année 2013, qui comprennent les CAE, CDD sous convention, ont été renforcés ponctuellement par 7 ETPT de CDD (soit 13 ETPT en 2013), pour une mission task force de résorption de retard de dossiers anciens relatifs à l'AMM.

[4] La réduction de 20 emplois du plafond d'ETP pour 2015 (983 au lieu de 1 003 en 2014) a imposé à l'ANSM un important effort d'ajustement pour un établissement qui doit mobiliser des compétences variées, dans le champ de la régulation et de l'expertise scientifique, pour traiter le flux incessant des dossiers entrants nationaux et européens et le traitement des alertes de santé publique. Elle a de ce fait pu bénéficier à titre exceptionnel d'un sous-plafond de 993 ETPT pour lui permettre d'organiser la décroissance des moyens humains à fin 2015.

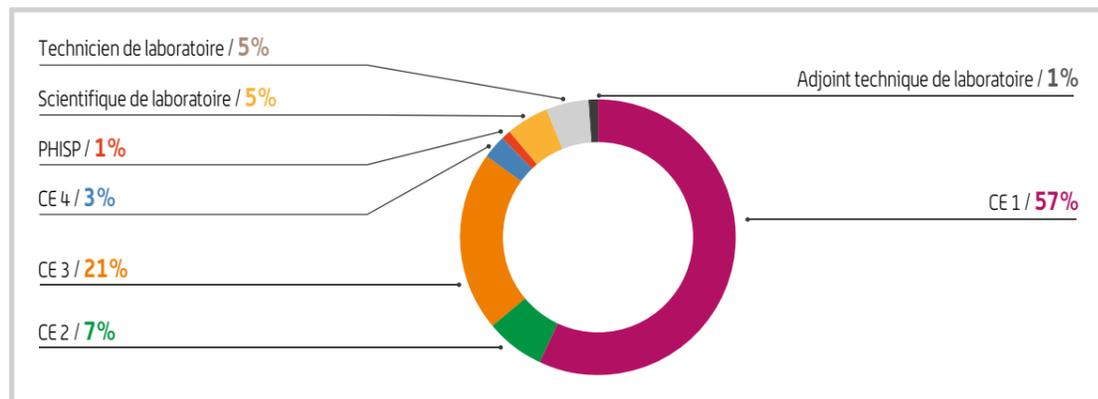
Évolution de l'exécution des emplois

ETP au 31 décembre	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Permanents	942	933	987	954	959	926
Non permanents	30	33	21	49	24	39
ETP sous plafond	972	996	1 008	1 003	983	949
ETP hors plafond	13,7	12,7	5	2	5	16
Total ETP sous plafond et hors plafond	985,7	1 008,7	1 013	1 005	988	965

Exécution des emplois sous plafond 2011-2016



La répartition des personnels sous plafond par catégorie d'emploi en 2016 – en %

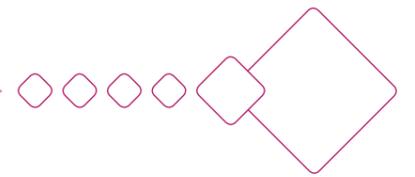


Les agents affectés sur des emplois permanents représentent 98 % des effectifs (88 % contractuels et 12 % fonctionnaires).

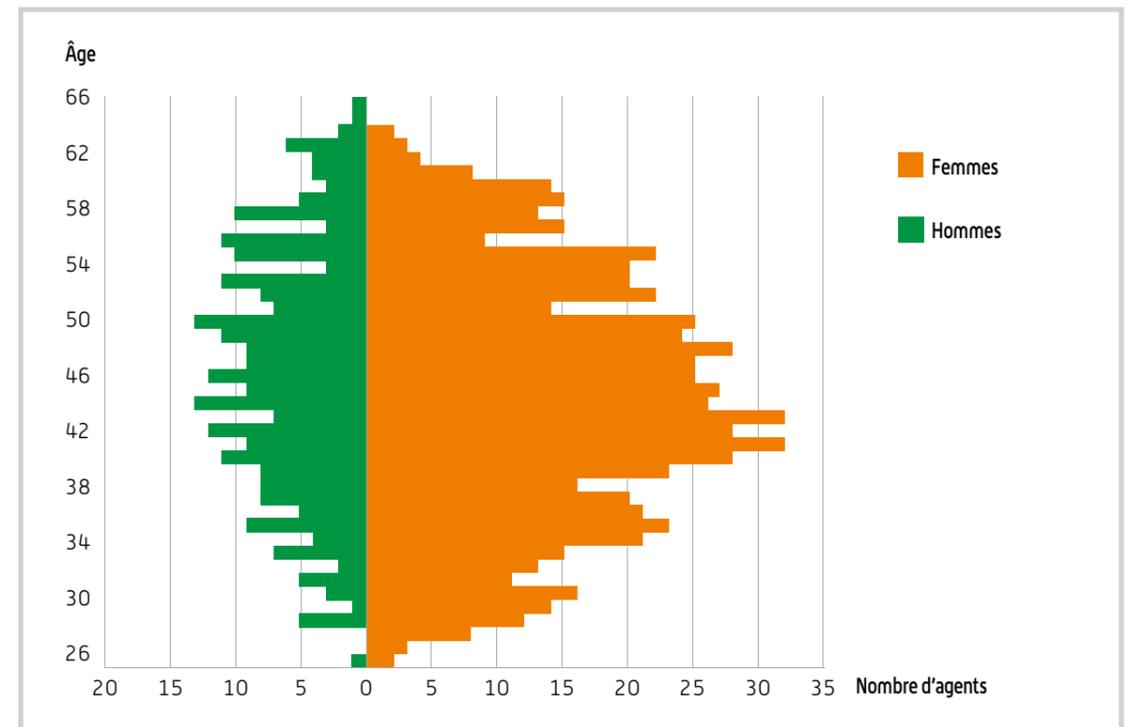
L'âge moyen des agents est de 45 ans (identique à 2015).

Les femmes représentent 72 % de l'effectif (identique à 2015).

L'âge moyen de départ en retraite (au nombre de 9 en 2016) est de 64,8 ans pour les agents contractuels (6) et de 61,3 ans pour les agents fonctionnaires (3).



La pyramide des âges du personnel permanent



Le personnel non permanent (2 % des effectifs en 2016) est composé d'agents contractuels en CDD (surcroît d'activité ou en remplacement d'agent en congé maternité).

L'apprentissage est mis en place depuis septembre 2016 et s'appuie sur des équipes tutorales formées (10 recrutements sur des niveaux de qualification et des profils métiers variés).

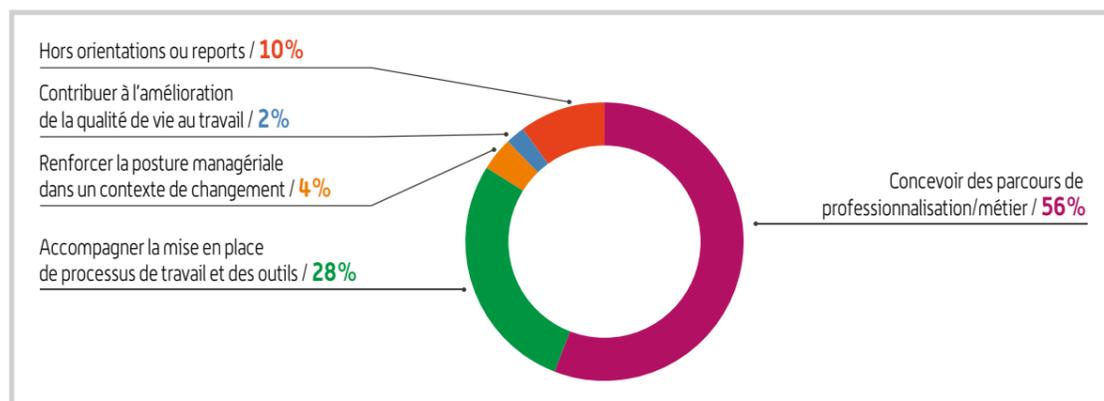
L'évolution des métiers

La structuration d'un référentiel métier rénové, engagée depuis 2014, s'est poursuivie en 2016. Ce référentiel devra constituer une référence pour la déclinaison des plans de recrutement, des parcours de professionnalisation, des référentiels de formation répondant aux objectifs de gestion prévisionnelle des emplois et compétences.

La politique de formation au service du renforcement de l'efficacité et de la modernisation de l'Agence

L'objectif de la politique de formation de l'ANSM est de contribuer à l'adaptation et à la consolidation des compétences métiers des agents, à l'appropriation des modalités de travail et d'instruction des dossiers afin de sécuriser les décisions.

Les orientations du plan de formation 2016



L'Agence s'est engagée sur la période 2015-2016 dans la conception de 7 parcours de professionnalisation organisés par métier (pharmacovigilance, préclinique, clinique, gestion administrative et financière, contrôle de gestion, audit, chefferie de projet MOA). Par ailleurs, l'Agence continue de s'appuyer sur un parcours de professionnalisation du métier de l'inspection et des métiers du secrétariat.

Les parcours de professionnalisation doivent permettre de systématiser l'accompagnement à la prise de fonctions et au développement des compétences.

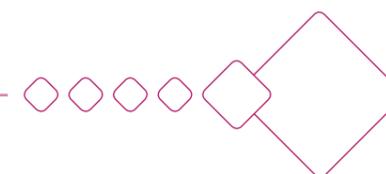
Parmi les actions conduites en 2016, permettant de développer la formation à l'ANSM, figurent notamment :

- ◆ le développement de l'e-learning (formation à distance) au niveau de l'Agence et au niveau de l'EMA ;
- ◆ une formation réalisée avec le « service déontologie de l'expertise » visant à renforcer le cadrage déontologique en matière d'achat de prestations RH ;
- ◆ la reprise fin 2016 du partenariat universitaire pour proposer un DU de surveillance des produits de santé qui avait été suspendu pour des considérations intra-universitaires.

L'effort de l'Agence en matière de formation s'est maintenu avec la reconduction du budget qui s'est élevé à 1 382 000 € (équivalent au montant du budget 2015).

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Les dépenses de formation	812 128 €	1 107 093 €	1 513 715 €	1 277 947 €	1 219 873 €	1 178 832 € (1 448 902 € engagés)
% de la masse salariale réalisée	1,2 %	1,5 %	1,6 %	1,65 %	1,55 %	1,5 %

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre moyen de jours de formation par agent formé	4	4,39	4,36	3,87	4,3	5,0
Nombre moyen de jours de formation agent ANSM	3,02	3	3,97	3,67	3,2	4,0
Nombre de jours de formation	3 132	3 267	4 258	3 870	3 317	4 067



L'amélioration de la qualité de vie au travail

Poursuite du plan de prévention des risques psychosociaux

L'année 2016 a été marquée par la poursuite de la mise en œuvre des actions identifiées dans le plan de prévention des risques psychosociaux (RPS) construit en 2015. Ce plan d'action vise à améliorer le fonctionnement collectif de l'Agence, la qualité de vie au travail et l'organisation du travail afin de mieux répondre à la mission de service public.

Sur les thématiques prioritaires identifiées, plusieurs actions ont été mises en œuvre notamment :

- ◆ le renforcement de l'information à travers l'intranet, concernant la santé et la sécurité au travail (nouvelles rubriques sur la qualité de vie au travail, « Handicap et santé au travail », « Télétravail », etc.) ;
- ◆ la nomination début 2016 d'un conseiller de prévention, rejoint par 4 assistants de prévention formés et opérationnels depuis 2017 ;
- ◆ l'élaboration au cours de l'été 2016 d'un plan de continuité des activités (PCA) qui se concrétise progressivement au travers de fiches actions.

L'expérimentation du télétravail

L'Agence s'est engagée en mars 2016 dans une expérimentation sur le télétravail avec la collaboration de la direction de l'inspection. 31 inspecteurs et 13 agents relevant de métiers dits « sédentaires » de la direction y ont participé.

Cette expérimentation a permis de :

- ◆ tester de nouvelles modalités de travail dans une direction ;
- ◆ construire un cadre compatible avec les nécessités de service de l'Agence (continuité et qualité du service) ;
- ◆ identifier les éventuelles limites, risques et contraintes du télétravail ;
- ◆ recueillir l'avis des agents et managers après expérimentation.

Une politique volontariste d'insertion et de maintien dans l'emploi des agents en situation de handicap

Dans le cadre de sa politique d'amélioration des conditions de travail et conformément à ses obligations réglementaires, l'Agence a entamé en 2016 une démarche visant à élaborer et à mettre en œuvre une **politique volontariste d'insertion et de maintien dans l'emploi des agents en situation de handicap ou rencontrant des problèmes de santé importants**. L'objectif est avant tout d'améliorer les conditions de travail des personnels les plus concernés, et également de sensibiliser le personnel et les managers de l'ANSM à la notion de handicap pour mieux repérer les personnes en situation de handicap ou ayant des difficultés de santé lourdes.

L'Agence accompagne ses personnels en situation de handicap, elle peut aménager des postes de travail, acheter du matériel adapté, proposer des aménagements temporaires de travail spécifique à domicile, horaires de travail, ou encore mettre en œuvre une prestation de taxi afin de faciliter le déplacement de ces personnels. L'ensemble des acteurs de la chaîne de prévention est associé à cette démarche.

Afin d'améliorer l'accompagnement et le maintien dans l'emploi des personnels en situation de handicap, et de toute personne rencontrant des problématiques de santé importantes, l'Agence a réalisé un diagnostic de ses pratiques, construit un plan d'action, et déployé un plan de communication en 2016.

Poursuite de la rénovation des locaux de l'Agence

L'Agence a poursuivi en 2016 les travaux ambitieux de rénovation engagés notamment sur le site de Saint-Denis et plus particulièrement sur le bâtiment principal. Le 5^e étage a été réhabilité en totalité (500 m²), ainsi qu'une aile du 4^e (337 m²).

Les travaux du restaurant d'entreprise du site de Saint-Denis ont été achevés, la réouverture a eu lieu le 2 janvier 2017. Cette opération d'envergure a permis d'accroître la capacité d'accueil des convives qui est passée de 200 à 250 places, de remplacer 98 % des matériels de cuisine et de permettre aux agents de déjeuner dans un espace agréable dont le confort acoustique et thermique a été renforcé.

Renforcement de la sécurité et de la sûreté à l'ANSM

L'année 2016 a été marquée par un fort engagement financier en termes de sûreté. Deux chantiers majeurs pour l'ANSM ont été débutés d'une part, avec la mise en conformité du poste de sécurité par la création d'un circuit vidéo-protection entièrement neuf et conforme aux attentes de l'Agence nationale de sécurité des systèmes d'informations et, d'autre part, une refonte totale de l'architecture de sûreté de l'Agence visant à rendre interopérables les systèmes de détection d'intrusion, de contrôle d'accès et de vidéoprotection.

À court terme, l'Agence a prévu d'opérer la migration de son système de chiffrement actuel de badges de type MIFARE, vers une solution chiffrante de type DESFIRE EV1, offrant plus de robustesse.

Le dialogue social

Le calendrier annuel de thématiques de travail avec les organisations syndicales a été élaboré et respecté. Au cours de l'année 2016, 56 réunions ont été organisées dont 29 réunions d'instances et 27 réunions de travail, d'échanges et/ou de concertation avec les partenaires sociaux.

Le baromètre social

Le premier baromètre social de l'Agence a été réalisé avec un taux de réponse de 65,6 %. Les résultats ont été communiqués aux instances et aux équipes.

15 indicateurs synthétiques constituent un état du climat social et de perception du personnel sur les évolutions stratégiques en cours, l'organisation interne ou encore le changement et ses impacts.

L'analyse des tendances identifiées permettra d'adapter si besoin les modalités de mise en œuvre des orientations stratégiques ou de certains plans d'action en cours (SDRH, SDSI, etc.), d'adapter, réorienter ou mieux communiquer sur les prestations RH, d'identifier les axes d'amélioration de la satisfaction du personnel.

Communication interne : accompagner les projets stratégiques

La communication interne repose sur plusieurs outils complémentaires dont un intranet ouvert en mai 2015 qui est l'outil central assurant la transversalité et le partage d'information. Il donne accès à toutes les informations et documents pratiques et utiles au travail quotidien. Il a été enrichi de nouveaux contenus en 2016 pour accompagner tous les projets stratégiques de l'Agence (projets prioritaires, démarche de structuration des activités, politique qualité, maîtrise des risques, séminaires de management) ainsi que les projets sur la qualité de vie, la santé et la sécurité au travail (handicap, baromètre social, télétravail, nouveaux restaurants d'entreprise, DUERP, sécurité de l'information).

En 2016, deux conférences philosophiques ont été proposées au personnel sur le thème de la responsabilité. Face à l'intérêt qu'elles ont rencontré, il a été décidé de les poursuivre sous forme d'ateliers philosophiques en 2017.



4. LE BUDGET DE L'AGENCE

Le budget 2016 de l'ANSM, après 2 budgets rectificatifs, s'est élevé à 128,7 M€ en autorisations d'engagement et 132,3 M€ en crédits de paiement (plan d'économies inclus). Il a été exécuté à 98 % en autorisations d'engagement soit 126,2 M€ et 93 % en crédits de paiement soit 123,4 M€.

Un contexte de contraintes budgétaires fortes

Le projet de budget initial 2016 s'est inscrit, à l'instar des deux précédents exercices budgétaires, dans un contexte de contraintes financières fortes.

Depuis 2013, l'Agence a été amenée à équilibrer son budget par un prélèvement sur fonds de roulement afin de réduire celui-ci (objectif du COP) avec pour corollaire une diminution de la subvention pour charges de service public à due concurrence. Or, la résorption programmée du fonds de roulement a été amplifiée par les mesures de régulation qui ont conduit à sa diminution plus rapide que le rythme affiché dans le COP, ce qui a conduit l'Agence à une absence totale de marge de manœuvre.

La prénotification initiale des moyens alloués à l'Agence pour 2017, ne tenant pas compte de cette situation dégradée, a conduit l'ANSM à engager un plan d'économies immédiat sur 2016 afin de limiter la détérioration du fonds de roulement et de trésorerie prévisionnels.

Ces travaux ont conduit soit à des économies nettes, soit à des reports dans la programmation de certaines opérations tout en tentant de préserver le fonctionnement ainsi que les missions de sécurité sanitaire de l'Agence.

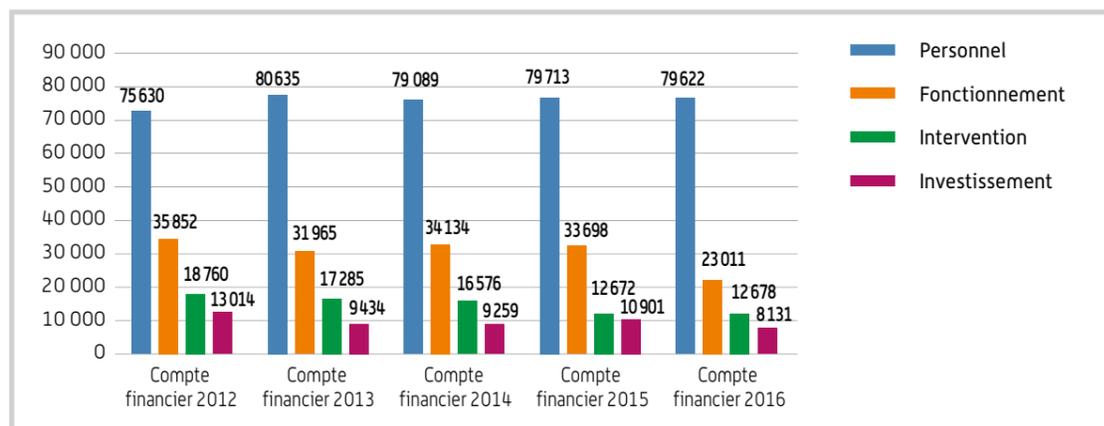
Les dépenses par nature

Évolution des dépenses de l'ANSM depuis 2012 (en k€)

Dépenses	Compte financier 2012	Compte financier 2013	Compte financier 2014	Compte financier 2015	Compte financier 2016
Personnel	75 630	80 635	79 089	79 713	79 622
Fonctionnement	35 852	31 965	34 134	33 698	23 011
Intervention	18 760	17 285	16 576	12 672	12 678
Investissement	13 014	9 434	9 259	10 901	8 131
Total	143 256	139 319	139 058	136 984	123 442

En crédits de paiement.

Évolution des dépenses depuis 2012



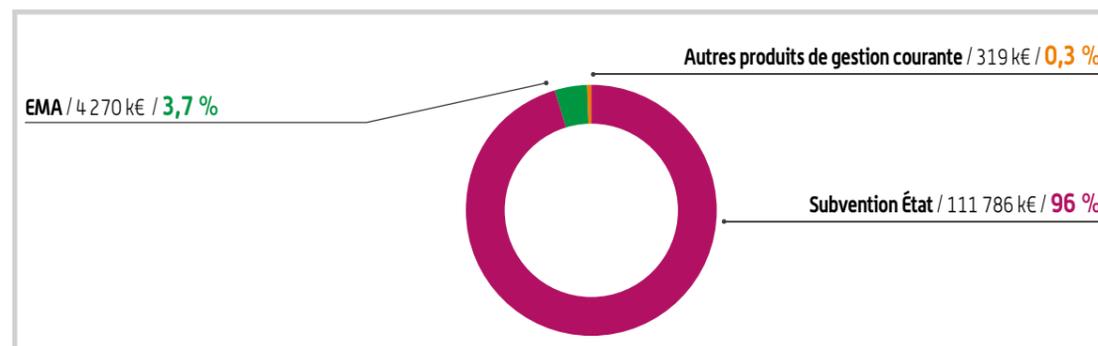
Les recettes

Évolution des recettes de l'ANSM depuis 2012 (en k€)

Récesses	Compte financier 2012	Compte financier 2013	Compte financier 2014	Compte financier 2015	Compte financier 2016
Subvention État	129 544	116 359	103 176	113 160	111 786
EMA/European Medicines Agency	7 053	7 286	8 597	8 198	4 270
Apurement taxes et redevances	7 226	595	4 937	849	
Autres produits de gestion courante	1 589	4 161	5 640	3 750	319
Total des recettes de fonctionnement	145 412	128 401	122 350	125 957	116 375

En crédits de paiement.

Typologie des recettes au compte financier 2016



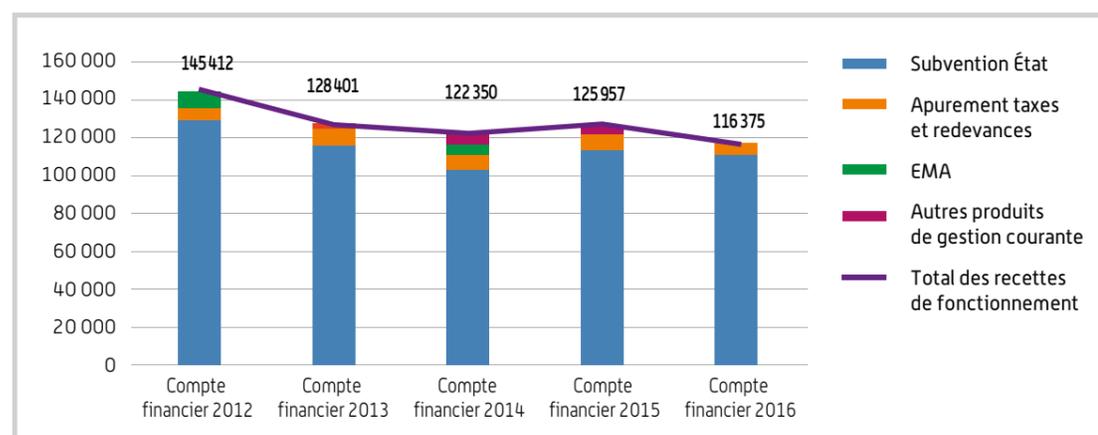
La subvention pour charge de service public, versée par l'État, représente 96 % des recettes de fonctionnement de l'ANSM en 2016. Son montant a été de 111,8 M€ en 2016, soit une diminution de 1,2 % par rapport à 2015 (113,2 M€) et de moins 13,5 % par rapport à 2012.

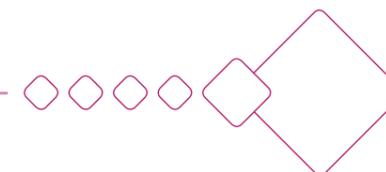
S'agissant des recettes EMA (European Medicines Agency), il est à noter que seul un montant d'environ 4,3 M€ a pu être inscrit avant le 31 décembre 2016 dans l'outil budgétaire et comptable sur les 8,082 M€ pour lesquels un titre de recette a bien été émis.

Les recettes de l'EMA se composent des rémunérations des travaux de l'ANSM relatifs à :

- ♦ l'étude de procédures de demandes d'autorisation de mise sur le marché (70 %);
- ♦ les avis scientifiques rendus (13 %);
- ♦ les inspections réalisées sur demande (5 %);
- ♦ les traductions réalisées (1 %),
- ♦ les études de dossiers de pharmacovigilance (11 %).

Évolution des recettes depuis 2012 (en k€)





Les dépenses par enveloppe

Personnel: 79,6 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de 79,6 M€, soit 99 % de la prévision du budget initial.

L'enveloppe est composée de dépenses de :

- ◆ masse salariale: 78,4 M€ (78,7 M€ en 2015);
- ◆ action sociale: 1,2 M€.

L'exécution des autorisations d'emplois se décompose comme suit :

Emplois	Autorisation 2016		Exécution 2016		Taux exécution	
	ETP	ETPT	ETP	ETPT	ETP	ETPT
Sous plafond	969,5	969,5	948,9	955,8	98 %	99 %
Hors plafond	16,0	9,3	16,0	8,1	100 %	87 %
Total	985,5	978,8	964,9	963,9	98 %	98 %

Fonctionnement: 23 M€

L'enveloppe de fonctionnement contient notamment :

- ◆ le budget informatique qui a représenté 4 M€ en 2016 (budget engagé à hauteur de 5,7 M€);
- ◆ les locations immobilières: 3,3 M€;
- ◆ les activités de contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale et de contrôle en laboratoire: 2,3 M€;
- ◆ les frais de déplacement (inspections, comités et commissions, travaux européens): 1,4 M€;
- ◆ la formation: 1,2 M€ (budget engagé à hauteur de 1,4 M€);
- ◆ les dépenses liées à la communication interne et externe: 1,2 M€;
- ◆ les dépenses liées à la sécurité: 1,2 M€.

Intervention: 12,7 M€

L'enveloppe d'intervention se découpe en plusieurs composantes :

- ◆ 10 nouveaux projets ont été sélectionnés dans le cadre de l'appel à projets de recherche 2016, portant ainsi à 82 le nombre de projets de recherche financés depuis 2012. Le montant global des versements 2016 au titre des conventions de l'exercice en cours et des années antérieures s'est élevé à près de 2 M€;
- ◆ l'appel à projets (AAP) – associations : la dépense a été comptabilisée sur 2016 à hauteur de 94 k€ dont 22 k€ au titre de 2015;
- ◆ le financement du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : 7,2 M€ ainsi que 0,3 M€ pour le financement de 6 centres de matériovigilance (CRMV);
- ◆ 13 nouvelles conventions de recherche ont été signées en 2016 représentant un versement initial de 1,2 M€ de financement;
- ◆ le financement des plateformes en pharmacoépidémiologie (PEPS – CHU de Rennes et Drugs Safe – université de Bordeaux) engagé fin 2014, avec un versement de 1,8 M€ en 2016 pour la conduite d'études sur la sécurité des produits de santé en France.

Investissement: 8,1 M€

Les principales dépenses d'investissement en 2016 concernent :

- ◆ le plan d'équipement des laboratoires a représenté 0,4 k€ (acquisition d'un spectromètre de masse);
- ◆ les investissements informatiques engagés à hauteur de près de 4,5 M€ dans le cadre du schéma directeur des SI: 2,5 M€;
- ◆ les investissements immobiliers pour un montant global de 4,7 M€ avec la poursuite des travaux de réhabilitation des locaux de l'Agence et la rénovation complète du restaurant administratif;
- ◆ les travaux liés à la sécurité, principalement la modernisation du dispositif général de sécurité du poste de contrôle et sécurité: 0,2 M€.

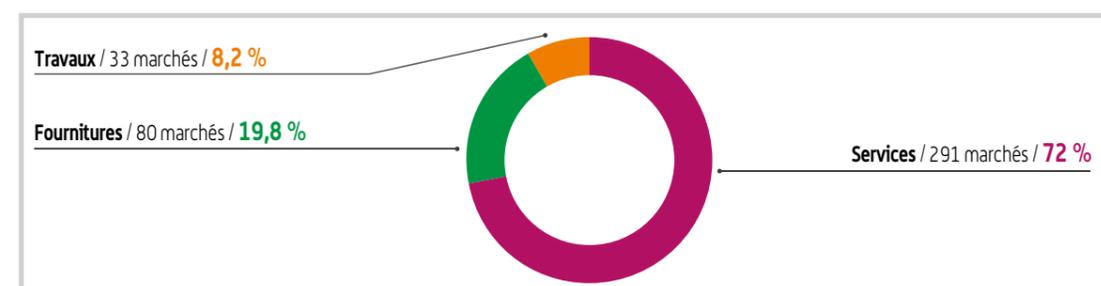
Le compte financier 2016 (en k€)

Charges	Budget initial 2016	Compte financier 2016	Budget initial 2017	Produits	Budget initial 2016	Compte financier 2016	Budget initial 2017
Personnel	80200	79622	80895	Subvention pour charges de service	113 209	111 786	109 795
Fonctionnement	28100	23011	26349				
Intervention	12902	12678	11176	Recettes EMA	8 300	4 270	8 200
Investissement	11200	8 131	6 956	Autres ressources	1 100	319	1 100
Total des charges	132 402	123 442	125 376	Total des produits	122 609	116 375	119 095
Excédent budgétaire	-	-	-	Déficit budgétaire	9 893	7 066	6 281

116 marchés notifiés en 2016

Le nombre total de marchés actifs de l'ANSM est de 404.

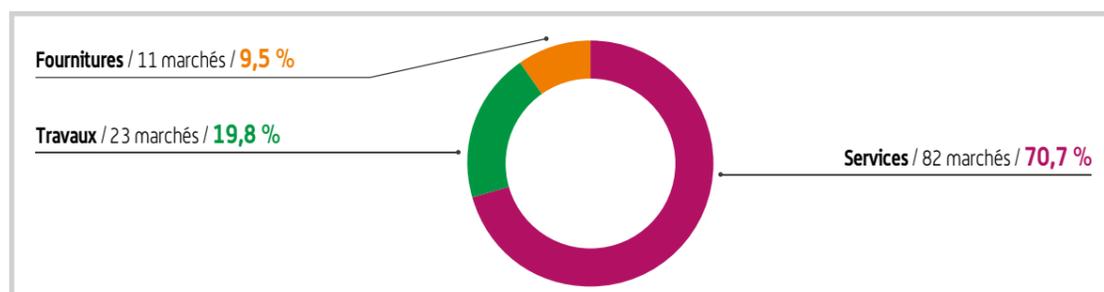
Répartition des marchés actifs par nature



Sur ces 404 marchés actifs, 116 ont été notifiés au titre de 2016.

Le nombre de marchés notifiés diminue notablement (- 25 % par rapport à 2015) en raison du fait que des marchés de travaux ont été passés les années précédentes (marchés liés aux opérations de rénovation des bureaux et espaces de travail du site de Saint-Denis ainsi que des marchés pour les sites de Lyon et Vendargues), de même que des marchés de services (marchés de formation pour répondre aux nouveaux besoins liés aux problématiques de management et d'accompagnement) et qui sont toujours en cours. Enfin, de nombreux marchés de fourniture d'animaux, matériels et équipements de laboratoire avaient également été passés les années précédentes et sont toujours en cours.

Répartition des marchés par nature



Le renforcement des démarches achats

L'ANSM poursuit ses objectifs de performance achat qui visent à la diminution du recours aux avenants (18 en 2016, contre 29 en 2015, soit -38 %) et le recours à la négociation dans le cadre des procédures d'achats qui le permettent (50 procédures pour 2016, contre 12 procédures pour 2015).

Deux autres objectifs ont été ajoutés en 2016 :

- ◆ assurer la traçabilité et l'efficacité économique (par la mise en concurrence obligatoire) de tous les achats compris entre 5 000 et 25 000 € HT. 31 marchés ont ainsi été passés en 2016 sur la base de cette procédure mise en place en février 2016 ;
- ◆ maximiser les économies achats : les gains financiers réalisés en 2016 s'élèvent à 850 000 € TTC.

Par ailleurs, l'ANSM poursuit ses travaux avec la Direction des achats de l'État (anciennement SAE) dans une volonté de mutualiser les besoins. Ainsi, pour l'année 2016, l'ANSM a eu recours aux accords-cadres de la DAE pour la fourniture d'électricité et l'optimisation des baux immobiliers.

La formalisation et la validation de la stratégie achat

Suite au premier plan d'action achat (PAA) élaboré par l'ANSM entre fin 2015 et début 2016, à la demande de la DAE, un autre PAA a été réalisé pour la période 2017-2020.

Ce PAA se base sur la stratégie achat de l'ANSM, laquelle a fait l'objet d'un point particulier au Conseil d'administration du 28 février 2017 qui l'a validée.

Mise en œuvre du décret GBCP – Déploiement de l'outil Sifas – Qualiac

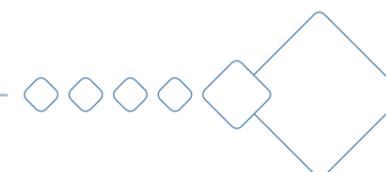
Il convient de rappeler le contexte particulier de la gestion 2016 avec la mise en œuvre du décret GBCP et la mise en place du système d'information budgétaire et comptable Sifas en début d'année. Ce dernier, développé dans le cadre d'un projet ambitieux de mutualisation avec 5 agences sanitaires a été opérationnel le 2 janvier 2016, mais a dû faire l'objet d'ajustements, de développements et de correctifs importants tout au long de l'année avec notamment pour conséquence un retard pris par les services dans la saisie des actes de gestion et des difficultés techniques notables pour l'Agence comptable et la direction financière dans le cadre des travaux de fin de gestion.

Dans le même temps, l'Agence a structuré son budget par destinations correspondant aux orientations stratégiques du COP.

ANNEXE 1

Tableau récapitulatif des avis rendus par la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque en 2016

Médicament(s)	Avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque
Alitrétinoïne (Toctino® 10 et 30 mg, capsule molle)	Restriction de la prescription initiale semestrielle aux dermatologues.
Trimébutine (Débridat®, Débricalm®, Transacalm® et Trimébutine®) Trimébutine/ruscogénine (Proctolog®)	Rapport bénéfice/risque défavorable chez l'enfant de moins de deux ans
Trimébutine/ruscogénine (Proctolog®)	Rapport bénéfice/risque défavorable dans l'indication « Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire ».
Trimébutine sous forme injectable (Débridat® 50 mg/5 ml)	Abstention sur le rapport bénéfice/risque dans les indications « traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif » et « traitement d'appoint de l'iléus paralytique postopératoire » Rapport bénéfice/risque défavorable dans les indications « traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » et « en préparation des examens radiologiques et endoscopiques », Aucune majorité ne s'est dégagée sur l'intérêt de demander au laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché de réaliser des études d'efficacité dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, et dans le traitement d'appoint de l'iléus paralytique postopératoire.
Trimébutine sous formes orales (Débridat® et génériques) hors spécialités de prescription médicale facultative	Rapport bénéfice/risque favorable dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux » sous condition de modifier le RCP et la notice des formes granulés afin de tenir compte du rapport bénéfice/risque défavorable chez l'enfant de moins de 2 ans : • Rubrique 4.2 (Posologie) : suppression des posologies et modes d'administration chez l'enfant de moins de 24 mois ; • Rubrique 4.3 (Contre-indications) : ajout d'une contre-indication chez l'enfant de moins de 24 mois. Rapport bénéfice/risque défavorable dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires »
Trimébutine de prescription médicale facultative (PMF) (Débricalm® 100 mg, et Trimébutine Biogaran Conseil® 100 mg)	Rapport bénéfice/risque favorable dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif chez l'adulte ».



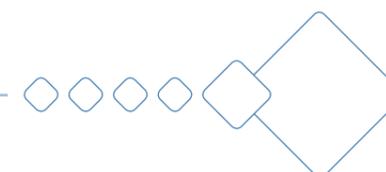
Bromure de pinavérium (Dicétel® et Pinavérium®)	<p>Avis favorable à l'ajout, dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du RCP et des rubriques équivalentes des notices: « Les comprimés doivent être avalés en position assise, sans être croqués ni sucés, avec un grand verre d'eau au milieu du repas. Ne pas s'allonger pendant 30 minutes suivant la prise ».</p> <p>Rapport bénéfice/risque favorable dans l'indication « Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux », sous réserve de préciser la typologie des réactions d'hypersensibilité immédiate (œdème de Quincke) dans la rubrique 4.8 (Effets indésirables) du RCP et des rubriques équivalentes des notices.</p> <p>Aucune majorité ne s'est dégagée concernant la proposition de suppression de la posologie maximale de 300 mg/j de la rubrique 4.2 (Posologie et mode d'administration) du RCP et des rubriques équivalentes des notices dans le traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux</p> <p>Rapport bénéfice/risque défavorable dans les indications « Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » et « Préparation au lavement baryté ».</p>
Déféroxamine (Desféral® 100 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable)	<p>Rapport bénéfice/risque favorable</p> <p>Aucune majorité ne s'est dégagée concernant la proposition d'ajout dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du RCP et de la rubrique équivalente de la notice de la mise en garde suivante: « Des élévations des transaminases ont été rapportées sous déféroxamine »</p>
Iproniazide (Marsilid®50 mg, comprimé sécable)	<p>Rapport bénéfice/risque favorable</p> <p>Avis favorable à la modification le RCP et des rubriques équivalentes de la notice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rubrique 4.1 (indications thérapeutiques): « Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), après échec de plusieurs antidépresseurs ou de l'électroconvulsivothérapie. En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention » - Rubrique 4.3 (Contre-indications): « Transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale » - Rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi): « Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, mensuellement durant les 3 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois durant les 2 premières années de traitement et/ou en cas de signes évocateurs d'hépatite. Si le patient présente des symptômes ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique, le traitement par iproniazide doit être immédiatement arrêté jusqu'à l'élimination de ce diagnostic. » - Rubrique 4.8 (Effets indésirables): « Hépatites cytolytiques parfois graves* ou ictérique (*Des cas d'hépatite fulminante ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés); hypertension artérielle aiguë (Pseudo-phéochromocytome) » <p>Avis favorable à la restriction de la prescription aux médecins psychiatres en prescription initiale et annuelle.</p> <p>Recommandation d'information du médecin traitant par le psychiatre de la mise sous traitement du patient et des précautions d'emploi, notamment des risques d'interactions médicamenteuses.</p>
Porfimère (Photofrin® 75 mg, poudre pour solution injectable)	Rapport bénéfice/risque défavorable en oncologie.
Alvérine/siméticone (Météospasmyl® et génériques)	Rapport bénéfice/risque favorable dans l'indication « Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme », sous réserve que le RCP (rubriques 4.2, 4.4 et 4.8) et les rubriques correspondantes de la notice soient modifiés.

ANNEXE 2

Procédures d'arbitrage engagées auprès du CHMP et du PRAC

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
Cymévan par i.v. et noms associés (ganciclovir)	25/09/2014	25/02/2016	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Divers médicaments en cours de développement pour le traitement d'Ebola	25/09/2014	28/01/2016	Article 5(3) du règlement (CE) no 726/2004
Novantrone et noms associés (mitoxantrone)	23/10/2014	28/04/2016	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Clenil et noms associés (dipropionate de béclométazone)	25/06/2015	15/09/2016	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Durogesic et noms associés (fentanyl)	24/09/2015	21/07/2016	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Linxyd et noms associés (linézolide)	24/09/2015	Retrait de l'AMM	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Linézolide accord et noms associés (linézolide)	24/09/2015	Retrait de l'AMM	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Otipax et noms associés (chlorhydrate de lidocaïne)	22/10/2015	Retrait de l'AMM	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Levonelle comprimés 1500 mcg et noms associés (lévonorgestrel)	22/10/2015	26/05/2016	Article 13 du règlement (CE) no 1234/2008
Tobramycine VVB et noms associés (tobramycine)	22/10/2015	28/01/2016	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Lovenox et noms associés (énoxaparine)	19/11/2015	15/12/2016	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant de la metformine (metformine)	28/01/2016	13/10/2016	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Diclofénac comprimés 50 mg (épolamine de diclofénac)	25/02/2016	21/07/2016	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant du diénogest/éthinyloestradiol (diénogest/éthinyloestradiol)	25/02/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Alkem (céfuroxime, riluzole, ibuprofène)	01/04/2016	23/06/2016	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant de la vancomycine (vancomycine)	01/04/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Symbioflor 2 et noms associés (bactéries d'Escherichia coli [cellules et autolysat])	01/04/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Semler (abacavir/lamivudine, amoxicilline, atovaquone/proguanil, célécoxib, duloxétine, ébastine, életriptan, éprosartan, erlotinib, étoricoxib, irbésartan/hydrochlorothiazide, prégabaline, rasagiline, rosuvastatine, saquinavir, tramadol/paracétamol)	28/04/2016	21/07/2016	Article 31 de la directive 2001/83/CE



Pharmaceutics International Inc. (Ammonaps [phénylbutyrate de sodium], Lutinus et noms associés [progestérone], Dutasteride Actavis et noms associés [dutastéride], SoliCol D3 [cholécalficérol])	23/06/2016	13/10/2016	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Paracétamol/ibuprofène 500 mg/150 mg (paracétamol/ibuprofène)	10/11/2016	En cours	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Micro Therapeutic Research (divers)	15/12/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE

Arbitrages engagés auprès du PRAC

Nom de la procédure (dénomination commune internationale [DCI])	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Médicaments contenant des corticoïdes inhalés indiqués dans le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (béclométhasone, budésonide, flunisolide, propionate de fluticasone, furoate de fluticasone)	07/05/2015	28/04/2016	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Tysabri (natalizumab)	07/05/2015	25/02/2016	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Médicaments contenant des inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine)	11/06/2015	25/02/2016	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Médicaments contenant de la fusafungine à administrer par voie oromucosale et nasale (fusafungine)	10/09/2015	31/03/2016	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant du gadolinium (gadolinium)	17/03/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Antiviraux d'action directe (AAD) indiqués dans le traitement de l'hépatite C (sans interféron) (daclatasvir, dasabuvir, siméprévir, sofosbuvir, sofosbuvir/lédipasvir, ombitasvir/paritaprévir/ritonavir)	17/03/2016	15/12/2016	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Zydelig (idéalisib)	17/03/2016	21/07/2016	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Inhibiteurs du SGLT2 et amputation d'un membre inférieur (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine)	14/04/2016	En cours	Article 20 du règlement (CE) no 726/2004
Médicaments contenant des rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, trétinoïne, tazarotène)	07/07/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Paracétamol en comprimés à libération modifiée ou prolongée (paracétamol)	07/07/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant le facteur VIII de coagulation humain et recombinant (facteur VIII de coagulation humain; efmorocog alfa; morococog alfa; octocog alfa; simococog alfa; susococog alfa; turococog alfa)	07/07/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Médicaments contenant du lactose d'origine bovine pour le traitement par IV/IM des réactions allergiques aiguës (méthylprednisolone)	01/12/2016	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE

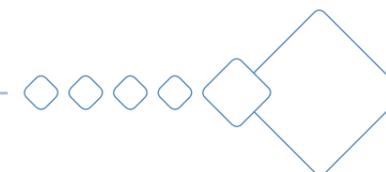
ANNEXE 3

Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2016 (hors décisions de police sanitaire et hors organisation de l'Agence)

MÉDICAMENTS

TEXTES COMMUNAUTAIRES

- ◆ Rectificatif au règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain (JO L 32 du 09/02/2016)
- ◆ Règlement (UE) 2016/793 du Parlement européen et du Conseil du 11 mai 2016 visant à éviter le détournement vers des pays de l'Union européenne de certains médicaments essentiels
- ◆ Accord sous forme d'échange de notes diplomatiques avec le Japon conformément à l'article 15, paragraphe 3, point b), de l'accord de reconnaissance mutuelle (ARM) afin de modifier la partie B de l'annexe sectorielle sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments
- ◆ Conclusions du Conseil sur le renforcement de l'équilibre au sein des systèmes pharmaceutiques de l'Union européenne et de ses États membres (2016/C 269/06)
- ◆ Conclusions du Conseil sur les prochaines étapes de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre du concept « Une seule santé » (2016/C 269/05)
- ◆ Décision d'exécution (UE) 2016/1070 du Conseil du 27 juin 2016 soumettant 1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl) pentan-1-one (α -pyrrolidinovalerophenone, α -PVP) à des mesures de contrôle
- ◆ Décision d'exécution (UE) 2016/1658 de la Commission du 13 septembre 2016 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 [notifiée sous le numéro C(2016) 5747]
- ◆ Décision d'exécution (UE) 2016/1659 de la Commission du 13 septembre 2016 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 [notifiée sous le numéro C(2016) 5748]
- ◆ Règlement délégué (UE) 2016/1443 de la Commission du 29 juin 2016 modifiant le règlement (CE) no 273/2004 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) no 111/2005 du Conseil en ce qui concerne l'inclusion de certains précurseurs de drogues sur la liste des substances classifiées
- ◆ Décisions d'octroi d'AMM communautaires
- ◆ Avis de la Commission sur l'application des articles 3, 5 et 7 du règlement (CE) no 141/2000 concernant les médicaments orphelins
- ◆ Rectificatif au règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (JO L 158 du 27.5.2014)



TEXTES NATIONAUX

- ◆ Loi n° 2016-701 du 30 mai 2016 autorisant la ratification de la convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique
- ◆ Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique
- ◆ Décret n° 2016-401 du 5 avril 2016 relatif à la présentation des offres faites aux victimes du benfluorex
- ◆ Décret n° 2016-469 du 14 avril 2016 portant dispositions relatives à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités dont le principe actif est d'origine végétale ou minérale
- ◆ Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires
- ◆ Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments
- ◆ Décret n° 2016-1242 du 21 septembre 2016 modifiant certaines conditions de prescription des médicaments à usage humain
- ◆ Décret n° 2016-1536 du 15 novembre 2016 relatif aux médicaments de thérapie innovante
- ◆ Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du Code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2
- ◆ Arrêté du 21 juillet 2016 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale
- ◆ Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêtés modifiant l'arrêté du 17 décembre 2004 modifié fixant la liste prévue à l'article L. 5126-4 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêtés portant additifs à la pharmacopée
- ◆ Arrêtés portant classement sur les listes des substances vénéneuses
- ◆ Arrêtés fixant la liste des substances stupéfiants/psychotropes
- ◆ Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux règles techniques applicables aux sites Internet de commerce électronique de médicaments prévues à l'article L. 5125-39 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche impliquant la personne mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation de la demande de modification substantielle 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 auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du comité de protection des personnes
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain
- ◆ Arrêté du 15 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du Code de la santé publique pour le cannabis
- ◆ Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication

- ◆ Décisions portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du Code de la santé publique
- ◆ Décisions portant modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du Code de la santé publique
- ◆ Décision du 22 décembre 2015 prise en application de l'article R. 5124-46 du Code de la santé publique et fixant la forme et le contenu de l'état des établissements pharmaceutiques visés aux 1° à 15° de l'article R. 5124-2 du même Code
- ◆ Décisions d'octroi d'AMM
- ◆ Décisions d'octroi d'AIP
- ◆ Décisions de suspension d'AMM
- ◆ Décisions de retrait d'AMM
- ◆ Décisions portant autorisation de programmes d'apprentissage
- ◆ Décision du 31 octobre 2016 fixant le calendrier et les périodes de dépôt pour l'année 2017, la forme et le contenu des demandes de visa des publicités pour les médicaments à usage humain (31/10/2016)
- ◆ Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche impliquant la personne portant sur le médicament à usage humain
- ◆ Bonnes pratiques de fabrication (substances actives et médicaments à usage humain-Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication)
- ◆ Avis de suppression de l'essai des métaux lourds de la pharmacopée française, 11^e édition
- ◆ Avis d'instruction de projets de monographies de la pharmacopée française

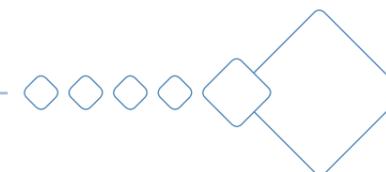
PRODUITS BIOLOGIQUES

TEXTES COMMUNAUTAIRES

- ◆ Directive (UE) 2016/1214 de la Commission du 25 juillet 2016 modifiant la directive 2005/62/CE en ce qui concerne les normes et spécifications applicables au système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine [texte présentant de l'intérêt pour l'EEE]

TEXTES NATIONAUX

- ◆ Ordonnance n° 2016-1406 du 20 octobre 2016 portant adaptation et simplification de la législation relative à l'établissement français du sang et aux activités liées à la transfusion sanguine
- ◆ Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation
- ◆ Décret n° 2016-981 du 19 juillet 2016 relatif aux conditions d'exportation et d'importation de produits sanguins labiles par le centre de transfusion sanguine des armées
- ◆ Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation
- ◆ Décret n° 2016-1706 du 12 décembre 2016 relatif au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel
- ◆ Arrêté du 5 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang
- ◆ Arrêté du 12 avril 2016 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles



- ◆ Arrêté du 21 septembre 2016 modifiant l'arrêté du 5 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang
- ◆ Arrêté du 16 novembre 2016 modifiant l'arrêté du 19 août 2016 modifié portant nomination des membres des comités d'experts chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante
- ◆ Décision du 27 avril 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 19 mai 2016 modifiant la décision du 27 avril 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

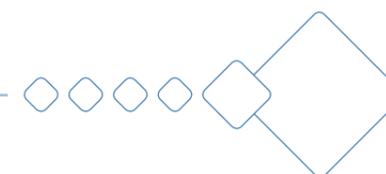
DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

TEXTES COMMUNAUTAIRES

- ◆ Directive déléguée (UE) 2016/585 de la Commission du 12 février 2016 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique, l'annexe IV de la directive 2011/65/UE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne une exemption pour le plomb, le cadmium, le chrome hexavalent et les polybromodiphényléthers (PBDE) dans les pièces détachées récupérées sur des dispositifs médicaux ou des microscopes électroniques et utilisées pour leur réparation ou leur remise à neuf
- ◆ Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 2014/53/UE du Parlement européen et du Conseil relative à l'harmonisation des législations des États membres concernant la mise à disposition sur le marché d'équipements radioélectriques et abrogeant la directive 1999/5/CE [Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la législation d'harmonisation de l'Union- 1 norme DM]
- ◆ Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs [Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la législation d'harmonisation de l'Union]
- ◆ Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux [Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la législation d'harmonisation de l'Union]
- ◆ Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* [Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la législation d'harmonisation de l'Union]
- ◆ Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 2014/30/UE du Parlement européen et du Conseil relative à l'harmonisation des législations des États membres concernant la compatibilité électromagnétique [Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la législation d'harmonisation de l'Union]
- ◆ Rectificatif à la communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* [Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la législation d'harmonisation de l'Union]
- ◆ Avis du Comité économique et social européen sur la « Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif au mercure et abrogeant le règlement (CE) no 1102/2008 » [notamment amalgames dentaires]

TEXTES NATIONAUX

- ◆ Décret n° 2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale (ANSM et ARS)
- ◆ Décret n° 2016-778 du 10 juin 2016 relatif à l'habilitation et au contrôle des organismes habilités pour l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- ◆ Décret n° 2016-839 du 24 juin 2016 relatif aux conditions et modalités d'exercice des biologistes médicaux et portant création de la Commission nationale de biologie médicale
- ◆ Décret n° 2016-1430 du 24 octobre 2016 relatif aux modalités d'accréditation des laboratoires de biologie médicale
- ◆ Décret n° 2016-1716 du 13 décembre 2016 relatif au résumé des caractéristiques du dispositif médical
- ◆ Arrêté du 5 février 2016 limitant la pratique de l'acte de pose de dispositifs pour stérilisation tubaire par voie hystéroscopique à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 5 février 2016 relatif à la prolongation de la validité des critères fixés par l'arrêté du 3 juillet 2012 limitant la pratique de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 4 mai 2016 modifiant l'arrêté du 23 août 2011 fixant, en application de l'article R. 1335-8-1 du Code de la santé publique, la liste des pathologies conduisant pour les patients en autotraitement à la production de déchets d'activité de soins à risque infectieux perforants
- ◆ Arrêté du 11 mai 2016 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21
- ◆ Arrêté du 27 juin 2016 fixant la composition de la Commission nationale de biologie médicale
- ◆ 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 1^{er} août 2016 définissant les critères et limites d'acceptabilité pour les contrôles de la qualité des résultats des examens de biologie médicale mentionnés à l'article L. 6221-9 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 1^{er} août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif
- ◆ Arrêté du 18 août 2016 fixant les conditions particulières de délivrance de l'autotest de détection de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les modalités d'information et d'accompagnement de la personne en application de l'article L. 3121-2-2 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du Comité de protection des personnes
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° et au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro*
- ◆ Arrêté du 15 décembre 2016 fixant les conditions d'indépendance des organismes d'évaluation externe de la qualité



- ◆ Arrêté du 15 décembre 2016 fixant les conditions d'indépendance des organismes d'évaluation externe de la qualité
- ◆ Arrêté du 15 décembre 2016 déterminant le contenu du rapport annuel des organismes d'évaluation externe de la qualité mentionnés à l'article L. 6221-9 du Code de la santé publique
- ◆ Décisions portant renouvellement ou transfert de l'agrément d'organismes chargés du contrôle de qualité externe de DM
- ◆ Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro*

PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE

TEXTES COMMUNAUTAIRES

- ◆ Règlement (UE) 2016/314 de la Commission du 4 mars 2016 modifiant l'annexe III du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques
- ◆ Règlement (UE) 2016/621 de la Commission du 21 avril 2016 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques
- ◆ Règlement (UE) 2016/622 de la Commission du 21 avril 2016 modifiant l'annexe III du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques
- ◆ Rectificatif au règlement (UE) 2016/622 de la Commission du 21 avril 2016 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n° 1223/2009 du parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques [JO L 106 du 22.4.2016]
- ◆ Règlement (UE) 2016/1120 de la Commission du 11 juillet 2016 modifiant l'annexe IV du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques
- ◆ Règlement (UE) 2016/1121 de la Commission du 11 juillet 2016 modifiant l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques
- ◆ Règlement (UE) 2016/1143 de la Commission du 13 juillet 2016 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques
- ◆ Règlement (UE) 2016/1198 de la Commission du 22 juillet 2016 modifiant l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

TEXTES NATIONAUX

- ◆ Décret n° 2016-196 du 25 février 2016 relatif aux délais prévus par l'article 12 du décret n° 2014-128 du 14 février 2014 relatif à la toxicovigilance
- ◆ Arrêté du 31 mai 2016 fixant la liste des informations à transmettre aux centres antipoison sur les substances contenues dans les produits de tatouage
- ◆ Arrêté du 19 août 2016 relatif à la qualification professionnelle des personnes responsables de la fabrication, du conditionnement, de l'importation, des contrôles de qualité, de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine, de la détention et de la surveillance des stocks de matières premières et de produits finis des produits de tatouage
- ◆ Arrêté du 30 novembre 2016 fixant la liste des informations contenues dans la déclaration d'établissement ou de conditionnement de produits cosmétiques prévue à l'article L. 5131-2 du Code de la santé publique

- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un produit cosmétique ou de tatouage
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du Comité de protection des personnes
- ◆ Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche portant sur un produit cosmétique ou de tatouage (14/12/2016)

AUTRES PRODUITS DE COMPÉTENCE ANSM

TEXTES COMMUNAUTAIRES

- ◆ Décision d'exécution (UE) 2016/586 de la Commission du 14 avril 2016 sur les normes techniques relatives au mécanisme de remplissage des cigarettes électroniques

TEXTES NATIONAUX

- ◆ Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du comité de protection des personnes
- ◆ Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche HPS – ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique

TEXTES NATIONAUX TRANSVERSAUX

- ◆ Ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ◆ Ordonnance n° 2016-967 du 15 juillet 2016 relative à la coordination du système d'agences sanitaires nationales, à la sécurité sanitaire et aux accidents médicaux
- ◆ Décret n° 2016-183 du 23 février 2016 portant simplification des procédures administratives relevant de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans le domaine des produits de santé
- ◆ Décret n° 2016-1151 du 24 août 2016 relatif au portail de signalement des événements sanitaires indésirables
- ◆ Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne



- ◆ Réalisation : Parimage
- ◆ Impression : Bialec
- ◆ Crédits photos : ANSM, Bruno Beusher, Fotolia
- ◆ Septembre 2017

143/147, boulevard Anatole-France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0) 1 55 87 30 00

ansm.sante.fr

