

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

2015

Rapport  
d'activité





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



L'Agence a conforté son fonctionnement en 2015 et s'est inscrite dans une perspective pluriannuelle en signant avec l'État son contrat d'objectifs et de performance pour les années 2015-2018.

La surveillance des médicaments et des autres produits de santé a été au centre des activités de l'Agence en 2015. Pour cela, un programme de 630 inspections sur site – dont 7 % hors Union européenne (UE) et 11 % menées de manière inopinée – et plus de 4 500 contrôles de la qualité des produits en laboratoire ont été réalisés tout au long de l'année. Les réseaux de pharmacovigilance, mais également de matériovigilance et de réactovigilance, ont été renforcés et de nouvelles études épidémiologiques ont été menées. Ces actions ont participé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de 52 substances ou associations, au lancement de 21 procédures d'arbitrage au niveau européen et ont conduit à prendre de nombreuses décisions pour garantir la commercialisation, en France et en Europe, de produits sûrs et de qualité. Parmi ces dernières, on peut citer : 20 décisions de police sanitaire, 41 injonctions, mais aussi de nombreux retraits ou rappels de lots, des suspensions ou modifications d'autorisations de mise sur le marché (AMM) voire des fermetures d'établissement. De nombreuses actions d'information menées auprès de professionnels de santé et de patients ont d'autre part eu pour objectif de réduire les risques liés aux produits de santé.

Dans le même temps, l'Agence s'est attachée à accompagner l'innovation et à la rendre rapidement accessible dans des conditions encadrées et sécurisées. Ces objectifs ont été poursuivis à travers les activités d'autorisation d'essais cliniques (928 pour des médicaments et 653 hors produits de santé en 2015), d'ATU de cohorte (22), de 7 nouvelles recommandations temporaires d'utilisation (RTU), de mise sur le marché (AMM) de plus de 500 médicaments au niveau national ou européen.



## L'Agence a conforté son fonctionnement en 2015 et s'est inscrite dans une perspective pluriannuelle en signant avec l'État son contrat d'objectifs et de performance pour les années 2015-2018.



L'ouverture de l'Agence sur son environnement extérieur et la consolidation de ses liens avec les parties prenantes se sont traduites par de nombreux échanges dans le cadre des comités d'interface, de réunions thématiques, de journées d'information et de petits-déjeuners avec la presse. Ces contacts avec ces publics sont destinés à les sensibiliser sur les évolutions réglementaires et législatives des produits de santé, à leur expliquer les actions de l'ANSM et à recueillir leurs attentes.

L'année 2015 a aussi été caractérisée par un renforcement du pilotage des activités et la consolidation des processus internes afin de sécuriser la chaîne de traitement des dossiers. En 2015, l'ANSM a lancé une série de projets structurants dont les objectifs sont à la fois de sécuriser la chaîne de traitement des produits de santé et de réduire les délais d'instruction. Ils ont aussi comme objectif de préparer l'avenir dans un contexte de contraintes sur les ressources. L'Agence a également anticipé la mise en application des nouvelles missions, ainsi que l'entrée en vigueur des simplifications ou transferts d'activités prévus par la loi de modernisation du système de santé promulguée en janvier 2016. Elle a renouvelé son conseil scientifique et son conseil d'administration et préparé le renouvellement des membres de ses instances consultatives (commissions et groupes de travail) dont le mandat est arrivé à échéance début 2016, en veillant au maintien d'un haut niveau d'expertise dans le respect des exigences déontologiques.

La poursuite d'une activité soutenue, le renforcement du pilotage, la sécurisation des processus ont, cette année encore, fortement mobilisé toutes les équipes de l'Agence afin de garantir la sécurité des produits de santé.

**Agnès Jeannet**, présidente du conseil d'administration de l'ANSM en 2015

**Catherine de Salins**, présidente du conseil d'administration de l'ANSM depuis le 11 mai 2016

**Dominique Martin**, directeur général de l'ANSM

## Sommaire

- 16 Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- 58 Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients
- 79 Consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication
- 113 Renforcer l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1<sup>er</sup> 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 prend ses décisions en toute transparence à l'égard de tous les acteurs de la santé, les fabricants et le public afin de leur permettre de les comprendre et de se les approprier. Pour cela, elle s'appuie sur son expertise interne, son conseil d'administration, son conseil scientifique, des commissions consultatives et des groupes de travail qui agissent en toute indépendance et selon des règles déontologiques établies afin de garantir l'impartialité de ses décisions.

Ses missions de service public s'exercent dans le seul intérêt des patients.

**Son ambition : conjuguer accès rapide à l'innovation et surveillance continue des produits de santé en adaptant leur balance bénéfice/risque au fil du progrès thérapeutique et de leur utilisation dans la vie réelle par les patients.**

### 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
- ◆ **Promouvoir le bon usage** en contrôlant la publicité en faveur des produits de santé
- ◆ **Inspecter les opérateurs** contribuant à la mise sur le marché français ou européen de produits de santé
- ◆ **Contrôler la qualité en laboratoire**
- ◆ **Stimuler la recherche académique indépendante**
- ◆ **Apporter son expertise juridique et réglementaire**
- ◆ **Informers 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 matières premières à usage pharmaceutique

- ◆ médicaments dérivés du sang
- ◆ Stupéfiants et psychotropes
- ◆ Vaccins
- ◆ Médicaments homéopathiques, médicaments à base de plantes
- ◆ Préparations officinales magistrales et hospitalières

### Produits biologiques

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

### Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

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

### Autres produits

- ◆ Produits cosmétiques et de tatouage
- ◆ Biocides

## FOCUS

# LE CONTRAT D'OBJECTIFS ET DE PERFORMANCE 2015/2018



Le contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'ANSM fixe les priorités d'actions de l'Agence pour les années 2015 à 2018.

Signé le 17 juillet par Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé et Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, il est construit autour de quatre orientations stratégiques :

- ◆ garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits 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'ANSM et poursuivre sa modernisation.

Pour l'ensemble de ces axes, le COP vise 12 objectifs comprenant 22 actions concrètes à mettre en place assortis de 28 indicateurs permettant de rendre compte de leur avancement effectif.

Les objectifs et actions ont été définis sur la base d'un diagnostic partagé qui a notamment été nourri par la mission IGAS d'évaluation de l'organisation de l'ANSM, menée en 2014 à la demande de la ministre des Affaires sociales et de la Santé, et par le contrôle effectué par la Cour des Comptes sur les conditions de la mise en place de l'Agence et sur sa première année d'activité, soit 2013. Au regard des engagements de l'ANSM, des engagements de l'État pour les 4 années à venir sont également précisés.

Alors que l'ANSM, créée par la loi du 29 décembre 2011, est en phase de stabilisation après avoir conduit de profondes transformations en matière de gouvernance, d'organisation interne et de modes de fonctionnement, par rapport à l'Afssaps dont elle a repris les missions et les compétences, ce COP doit contribuer à la consolidation de l'Agence et donner de la perspective à ses missions. Un bilan de la mise en œuvre du COP sera réalisé chaque année par un comité de suivi du COP et une évaluation finale sera réalisée en 2018.

Le COP est assorti annuellement d'un programme de travail construit sur les mêmes ambitions, qui fixe les objectifs de l'année à venir en cohérence.



# CHIFFRES CLÉS 2015

## GARANTIR la sécurité des produits de santé

### Médicaments

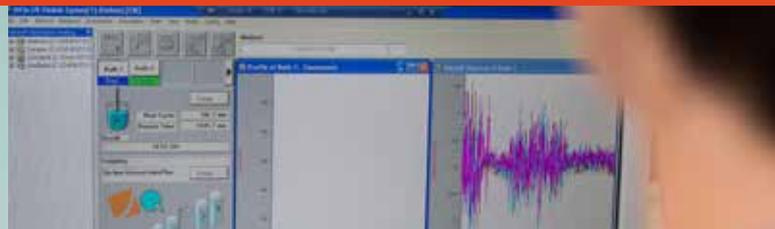
- ◆ 2 800 substances actives sont commercialisées en France, dont 30 % de médicaments génériques
- ◆ 115 substances actives entrent dans le programme de révision systématique des médicaments autorisés avant 2008.
  - ◆ 52 ont déjà été réévaluées dont 21 ont fait l'objet d'un arbitrage européen
  - ◆ 22 médicaments ont été suspendus ou retirés du marché
  - ◆ 25 ont fait l'objet d'une restriction d'emploi ou d'un renforcement de leur conditions de surveillance
- ◆ 47 089 cas d'effets indésirables ont été recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance dont 2 338 signalés par des patients ; 29 469 par les laboratoires pharmaceutiques
- ◆ 11 études médicales de pharmacoépidémiologie ont été réalisées
- ◆ 2 741 erreurs médicamenteuses ont été enregistrées en 2015 et 1 702 défauts de qualité
- ◆ L'ANSM a géré 391 ruptures d'approvisionnement avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables

### Produits sanguins et produits biologiques issus du corps humain

- ◆ 7 301 effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de produits sanguins labiles
- ◆ 527 effets indésirables ont été reçus en biovigilance (*organes – tissus – cellules – lait maternel et produits thérapeutiques annexes*)

### Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

- ◆ 16 194 effets indésirables ont été déclarés en matériovigilance (dispositifs médicaux) par le réseau (dont 685 concernaient des prothèses mammaires PIP) et 34 par les patients
- ◆ 1 355 effets indésirables ont été déclarés en réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*)



## MOBILISER l'inspection et le contrôle en laboratoire

- ◆ 630 inspections ont été réalisées en 2015 dont 11 % inopinées et 7 % hors Union européenne [matières premières 14 % ; essais cliniques 7 % ; laboratoires pharmaceutiques 35 % ; fabricants de dispositifs médicaux 18 %]
- ◆ 4 524 bulletins d'analyse issus des travaux en laboratoire ont été produits, dont 4 150 pour des médicaments, des matières premières et des produits biologiques

## RENFORCER l'efficacité de l'Agence et poursuivre sa modernisation

- ◆ 70 % des modifications d'AMM dématérialisées
- ◆ 95 % des SUSARs transmises par voie électronique
- ◆ 8 audits internes pour l'activité d'inspection
- ◆ 1 rapport d'enquête interne sur la gestion des conflits d'intérêts
- ◆ 2 audits européens (pharmacovigilance et contrôle en laboratoire)
- ◆ 988 ETP au 31 décembre 2014
- ◆ 3 317 jours de formation
- ◆ 45 ans, âge moyen des agents
- ◆ 72 % de femmes
- ◆ 137 millions d'euros : budget exécuté

# CHIFFRES CLÉS 2015

## FAVORISER un accès rapide à l'innovation pour les patients

- ◆ 10 216 patients inclus dans le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte pour des médicaments
- ◆ 12 175 patients en initiation de traitement inclus dans le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives
- ◆ 1 799 essais cliniques dont 928 pour des médicaments et 236 pour des dispositifs médicaux
- ◆ 93 nouveaux médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée dont 10 pour lesquels la France a été rapporteur *[médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (SIDA, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales), médicaments issus des biotechnologies et des thérapies innovantes, médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares, graves]*
- ◆ 502 AMM délivrées, dont 339 médicaments génériques, dans le cadre des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle et de la procédure nationale. *[Une AMM correspond à une spécialité et une forme pharmaceutique]*
- ◆ 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
- ◆ Financement de 11 projets de recherche académique
- ◆ 30 rencontres avec les porteurs de projets innovants



## CONSOLIDER les liens avec les parties prenantes

- ◆ 110 points d'information
- ◆ 23 rapports d'expertise
- ◆ 2,5 millions de visiteurs sur le site internet
- ◆ Plus de 1 200 demandes de journalistes ayant fait l'objet de plus de 5 000 articles de presse
- ◆ 129 demandes CADA (commission d'accès aux documents administratifs) adressées à l'ANSM
- ◆ 2 142 avis rendus par le service de déontologie de l'expertise
- ◆ 11 projets de recherche financés sur la sécurité d'emploi des produits de santé
- ◆ Soutien à 6 projets pilotés par des associations de patients axés sur le bon usage et la réduction des risques liés à l'utilisation des produits de santé pour un montant de 149 110 euros
- ◆ 5 nouvelles conventions de partenariat (DGCCRF, InUS, l'Université Paris Est Créteil ou DASS de Nouvelle Calédonie, Chambre de commerce et d'industrie de la région Paris-Île-de-France)
- ◆ Participation à 23 comités de pilotage de plans nationaux de santé publique
- ◆ Participation à l'élaboration de 23 textes réglementaires européens et 91 nationaux parus

# FAITS MARQUANTS 2015

## 01 JANVIER

- ◆ Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérotype C : l'ANSM accompagne les recommandations du Haut Conseil de la Santé publique en situation de pénurie de ces vaccins
- ◆ Publication d'un document descriptif de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre du marquage CE
- ◆ Plasma thérapeutique sécurisé par solvant-détergent : de PSL à médicament, changement de statut juridique
- ◆ Lancement de l'appel à projets de recherche

## 02 FÉVRIER

- ◆ Lancement de l'appel à projets pour les associations de patients
- ◆ Bromocriptine indiquée dans l'inhibition de la lactation : résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque

## 03 MARS

- ◆ RTU baclofène : premières données collectées et rappel sur les modalités de prescription
- ◆ Avastin 25 mg/ml : avis favorable de la commission bénéfice/risque pour une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)
- ◆ Vaccination contre les rotavirus : rappel du risque d'invaginations intestinales aiguës du nourrisson et de leur prise en charge
- ◆ Implants mammaires : mise en place d'un groupe d'experts sur les risques éventuels de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC)
- ◆ RTU Velcade dans le traitement de l'Amylose AL non IgM et de la maladie de Randall
- ◆ Troisième journée d'information et d'échanges avec les associations de patients

## 04 AVRIL

- ◆ Ibuprofène à forte dose dans le traitement de la douleur : recommandations européennes vis-à-vis du risque cardio-vasculaire
- ◆ Hydroxyzine (Atarax® et génériques) dans la prise en charge des manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale et le traitement symptomatique de l'urticaire : nouvelles restrictions d'utilisation pour réduire le risque d'allongement [QT]
- ◆ Prévyscan (fluindione) : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses
- ◆ Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérotype C : fin de la tension d'approvisionnement
- ◆ Inspection du lactarium du CHU de Caen, à la suite de plusieurs décès de nouveau-nés hospitalisés dans le service de néonatalogie

(signalement parvenu à l'ARS de Basse Normandie). Suspension de l'autorisation de fonctionnement du lactarium jusqu'à mise en conformité. Reprise de fonctionnement en juin 2015

- ◆ Systèmes d'électrocoagulation en arthroscopie : communication sur les bons gestes pour prévenir le risque de brûlure cutanée

## 05 MAI

- ◆ Publication des résultats de l'étude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France de 2007 à 2013 et de celle sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse dans le cadre du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France. Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues en parallèle
- ◆ Statines dans le traitement du cholestérol : mise en garde et renforcement des précautions d'emploi face au risque de myopathie nécrosante immuno-médiée (troubles musculo-squelettiques)
- ◆ Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) dans la prise en charge de l'épilepsie et des troubles bipolaires : annonce du renforcement des conditions de prescription et de délivrance face au risque élevé de malformations congénitales et au risque accru de troubles neurodéveloppementaux
- ◆ Inscription de nouveaux cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants
- ◆ Mercure dans les amalgames dentaires : actualisation des données (publication d'un rapport)
- ◆ Logiciels et applications mobiles en santé : information sur les obligations réglementaires au regard du marquage CE
- ◆ RTU Thalidomide Celgène dans plusieurs indications
- ◆ Ouverture du nouvel Intranet de l'ANSM

## 06 JUIN

- ◆ Saxagliptine (Onglyza® et Komboglyze®) dans le traitement du diabète de type II : lancement d'une réévaluation de l'ensemble des données face au risque de mortalité par infection
- ◆ Mycophénolate : nouvelles contre-indications et mesures de prévention en raison du risque tératogène du médicament
- ◆ Humalog : mise à disposition d'une nouvelle concentration à 200 UI/ml pour prévenir le risque d'erreurs
- ◆ Reconstruction mammaire : décision d'interdiction de mise sur le marché, de distribution, d'importation et d'utilisation du dispositif Strattice™
- ◆ Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : rappel de la réglementation aux fabricants
- ◆ Dispositifs implantables et particules métalliques : création d'un comité scientifique spécialisé temporaire sur la toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables



- ◆ Implants mammaires : création d'un comité scientifique spécialisé temporaire sur « implants mammaires et lymphomes à grandes cellules »
- ◆ Réunion d'information sur le nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments
- ◆ RTU Avastin dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA
- ◆ Ouverture à l'ANSM du portail européen de soumission électronique des procédures centralisées (Common Repository)

## 07 JUILLET

- ◆ Publication du rapport sur les risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement
- ◆ Hydrate de chloral dans la sédation de l'enfant pour les examens à visée diagnostique : utilisation strictement réservée à la réalisation de certains examens diagnostiques (IRM et EFR) dans le cadre de pathologies graves de l'enfant
- ◆ Olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle seul ou en association avec d'autres traitements antihypertenseurs : rappel du risque de survenue d'entéropathie grave
- ◆ Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : lancement d'une évaluation des risques de syndrome régional douloureux complexe (SRDC) et de syndrome de tachycardie posturale orthostatique (SPTO) à la suite d'une vaccination anti-HPV
- ◆ Désinfection des endoscopes : bilan des signalements de matériovigilance de 2010 à 2013
- ◆ L'ANSM accompagne la transplantation de microbiote fécal et son encadrement par les essais cliniques
- ◆ Signature du contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'ANSM
- ◆ RTU Circadin
- ◆ Signature de la convention relative au transfert à la CCI Paris-Île-de-France de la gestion des certificats d'exportation

## 08 AOÛT

- ◆ Prothèses totales de hanche : réalisation de la première étude sur la sécurité des prothèses de hanche à partir des données de l'Assurance Maladie
- ◆ RTU Verapamil dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face

## 09 SEPTEMBRE

- ◆ Vaccination anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : publication d'une étude ANSM-CNAMTS rassurante
- ◆ Mise en garde sur l'utilisation du test PAPP-A IMMULITE dans le dépistage de la trisomie 21 pendant la grossesse : arrêt d'utilisation du test sur échantillon congelé
- ◆ Lancement de la phase pilote en vue de l'application du nouveau règlement européen sur les essais cliniques
- ◆ Lancement d'un appel à candidatures pour renouveler les commissions consultatives

## 10 OCTOBRE

- ◆ Quinolones administrées par voie générale : rappel du profil de sécurité
- ◆ Annonce de la reprise progressive de l'approvisionnement en spécialités pour instillations intravésicales à base de BCG (ImmuCyst, Oncotice, BCG médac)
- ◆ Accompagnement de la rupture d'approvisionnement des spécialités à base de benzathine benzylpénicilline indiquées dans le traitement de la syphilis et dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu
- ◆ Mise en garde sur l'augmentation des signalements d'intoxications pédiatriques au cannabis par ingestion accidentelle
- ◆ Dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et en pédiatrie stérilisés à l'oxyde d'éthylène : mise en œuvre de la norme NF EN ISO 10993-7

## 11 NOVEMBRE

- ◆ Deuxième journée d'information et d'échanges avec les CRPV
- ◆ Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : les autorités européennes concluent à l'absence de lien entre la vaccination contre le HPV et la survenue de syndrome régional douloureux complexe (CRPS) et le syndrome de tachycardie posturale orthostatique
- ◆ Lève-personnes : communication sur les bons gestes pour préserver la sécurité des patients
- ◆ Résultats du contrôle du marché sur les tests urinaires sur bandelette utilisés en cas de suspicion d'infection urinaire
- ◆ RTU Stelara dans le traitement de la maladie de Crohn
- ◆ Lancement d'un appel à candidatures pour renouveler les groupes de travail de l'Agence
- ◆ Publication du rapport « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable »

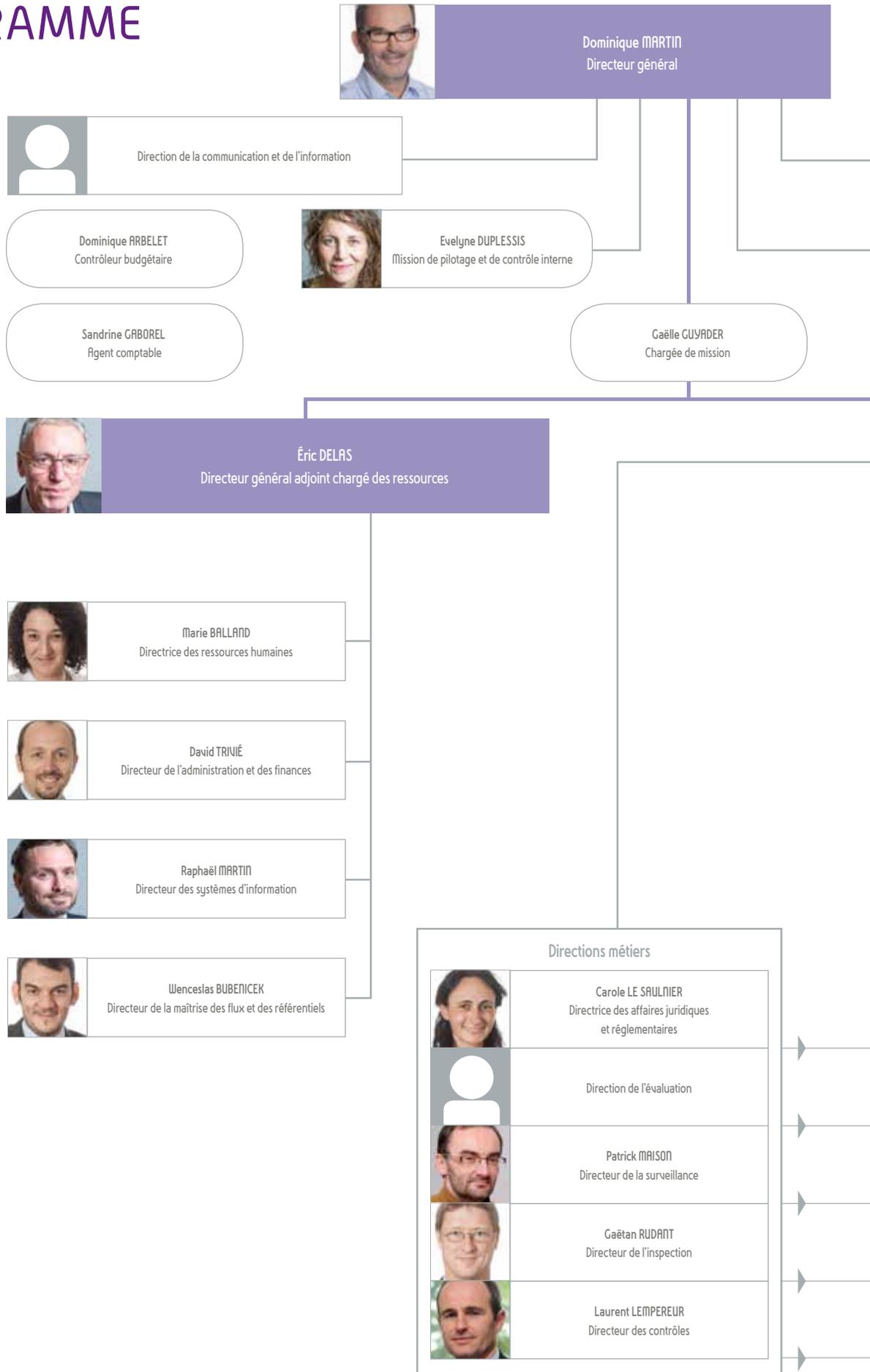
## 12 DÉCEMBRE

- ◆ Suspension temporaire de l'activité de la société Stallergenes en décembre 2015 suite à une inspection par l'Agence conduite en novembre 2015
- ◆ Journée scientifique destinée à présenter les résultats des 16 projets retenus dans le cadre des appels à projets lancés depuis 2012
- ◆ RTU Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les patients à haut risque
- ◆ Adoption par le conseil d'administration de la charte de déontologie de l'ANSM
- ◆ Réalisation d'une enquête pour mesurer les attentes et les perceptions des différents publics de l'ANSM



# ORGANIGRAMME

Juillet 2016





**Mahmoud ZUREIK**  
Directeur scientifique et de la stratégie européenne

Conseil scientifique



**Elisabeth HÉRAIL**  
Service de déontologie de l'expertise

Conseil d'administration



**François HEBERT**  
Directeur général adjoint chargé des opérations

Directions produits

<p>Alexandre MOREAU (ONCOH) Directeur des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles</p>	<p>Jean-Michel RACE (CARDIO) Directeur des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie</p>	<p>Philippe VELLA (NEURO) Directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, analgésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions</p>	<p>Caroline SEMILLE (INFHEP) Directrice des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares</p>	<p>Valérie SALOMON (GENEP) Directrice des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations</p>	<p>Brigitte HEULS (DMTCOS) Directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques</p>	<p>Nicolas THÉVENET (DMPT) Directeur des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques</p>
						



# GARANTIR LA SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ TOUT AU LONG DE LEUR CYCLE DE VIE

La surveillance des médicaments/17

La surveillance des produits sanguins et des autres produits  
biologiques issus du corps humain/32

La surveillance des dispositifs médicaux et  
des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*/35

La surveillance des autres produits de santé/45

L'inspection pour veiller au respect de la qualité  
des pratiques et des produits de santé/47

Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire/55

## La surveillance des médicaments



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

Bien que les médicaments soient testés de manière approfondie dans des essais cliniques avant d'être autorisés, certains effets indésirables rares ou spécifiques de populations ou conditions particulières ne peuvent être identifiés que lorsque le médicament est utilisé par de nombreuses personnes, en vie réelle et parfois au long cours.

C'est pourquoi, lorsque le médicament arrive sur le marché, sa balance bénéfique/risque continue à être étudiée en permanence au regard de l'évolution des connaissances et de son utilisation dans la vie réelle.

Mettre en œuvre cette mission implique pour l'ANSM de consolider en permanence la balance bénéfique/risque des médicaments aussi longtemps qu'ils sont disponibles. Elle fait appel à son évaluation interne mais aussi à ses experts externes réunis dans ses groupes de travail, comités et commissions et sa force d'inspection et de contrôle en laboratoire.

Pour mener sa mission, l'ANSM observe une surveillance des données de consommation, réévalue régulièrement le rapport bénéfique/risque des médicaments, évalue les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses qui lui sont communiqués par ses réseaux de vigilance, les professionnels de santé, les patients et les industriels, et contrôle *a priori* la publicité en faveur des médicaments. Elle surveille également le marché et gère, en lien avec les fabricants, les tensions d'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les défauts de qualité intervenant lors de la fabrication des médicaments.

### La surveillance d'utilisation des médicaments et la prévention du mésusage

La surveillance de l'usage des médicaments a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle et de détecter, dans le but de les prévenir, toute « anomalie » ou usage non conforme qui pourrait notamment exposer l'usager à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés.

Cette surveillance repose en particulier sur :

- ◆ le suivi des ventes de médicaments dans leur ensemble
- ◆ le suivi de l'usage ou des études spécifiques ciblés sur une classe ou un médicament
- ◆ les signalements d'usage non conforme.

Les données de ventes permettent de suivre l'évolution du marché pharmaceutique français. Elles contribuent également à en appréhender les principales caractéristiques et à en dégager, au-delà des mouvements conjoncturels, les tendances à plus long terme qui conduisent à sa transformation.

En effet, ces données permettent de segmenter ce marché selon des critères qui aident à mieux déterminer les facteurs de son évolution, car il n'y a pas un marché pharmaceutique unique, que l'on pourrait appréhender globalement, mais des marchés pharmaceutiques dont les dynamiques sont différentes, notamment parce que les médicaments qui les composent contribuent de façon très différenciée à la prise en charge thérapeutique des patients.

Les données de consommation des médicaments permettent d'adapter la stratégie de surveillance de l'ANSM, selon la place qu'ils occupent dans la stratégie thérapeutique.

La surveillance ciblée sur une classe thérapeutique, une classe pharmaco-thérapeutique ou un médicament, est mise en place en particulier lorsqu'un risque d'usage non conforme a été identifié ou pour mesurer l'impact d'une mesure de sécurité sanitaire. Le suivi peut reposer sur les données de vente, incluant des comparaisons au niveau international ou entre population cible et population rejointe, sur les données de prescription et sur les données de remboursement de l'Assurance Maladie. Des études spécifiques ont ainsi été mises en place dans ce contexte (voir programme études pharmaco-épidémiologiques). Dans le cadre de cette surveillance, des rapports actualisés sont publiés pour une meilleure information des professionnels de santé et du public sur les pratiques de consommation et leur évolution.

En 2015, les données de consommation des antibiotiques ont fait l'objet, en partenariat avec l'InVS, d'un travail spécifique. En effet, 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.

Enfin, les signaux d'usages non conformes de médicaments sont souvent issus de signalements émanant du réseau de pharmacovigilance, des partenaires institutionnels de l'ANSM, des professionnels de santé, des usagers du système de santé, et des industriels. Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place un guichet centralisant les signalements d'usage non conforme et publié en septembre 2015 une notice destinée à guider 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.

Par exemple, un signal de pharmacovigilance concernant l'isotrétinoïne orale en France a ainsi conduit l'ANSM à analyser les pratiques d'utilisation de ce médicament. À l'issue de ces analyses, des mesures de renforcement des conditions de prescription et de délivrance ainsi qu'une campagne d'information ont été mises en place pour réduire les risques liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne orale.

## La surveillance des risques associés aux médicaments

Si tous les médicaments ont bien pour objectif de faire reculer la souffrance ou la maladie, il faut avoir à l'esprit que tous présentent aussi un risque d'effets indésirables : les utiliser n'est jamais un geste anodin. L'ANSM exerce donc une surveillance systématique et à tous les niveaux de tous les médicaments, en partenariat avec le réseau des centres de pharmacovigilance et ses collègues européens.

## La réévaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments

La réévaluation de la balance bénéfique/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 leur autorisation de mise sur le marché (AMM) et les données de sécurité initialement rapportées lors des essais cliniques sont toujours valables avec une utilisation des médicaments à grande échelle « dans la vraie vie ». 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.

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Étude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France de 2007 à 2013 et étude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse dans le cadre du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France (mai 2015)
- ◆ Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable, article co-signé avec l'Institut national de veille sanitaire (novembre 2015)

Le déclenchement d'une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque a pour origine 4 facteurs :

- ◆ une réévaluation basée sur un signal de risque. En effet, pour certains médicaments, la gravité ou le nombre d'effets indésirables peuvent remettre en cause leurs conditions d'emploi
- ◆ une réévaluation basée sur une perte de bénéfice
- ◆ une réévaluation à l'occasion du renouvellement quinquennal de l'AMM
- ◆ une démarche globale et systématique de révision/réévaluation des médicaments. Au-delà des données de sécurité, ce programme s'intéresse aussi à la classe thérapeutique et aux données de consommation. Cette démarche intègre le programme de révision des anciens

médicaments autorisés avant 2008 en procédure nationale, lancé par l'Agence en 2011.

Entre 2011 et 2015, 115 substances ou associations de substances ont été incluses dans le programme de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque, parmi lesquelles 52 ont été réévaluées en 2015. Au total, pour ces dernières, les réévaluations ont abouti à :

- ◆ 22 suspensions ou arrêts de commercialisation ou restrictions d'indication
- ◆ 25 modifications/renforcements de la sécurité d'emploi/harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) destiné aux professionnels de santé.

Parmi ces 52 substances ou associations de substances, 21 ont fait l'objet d'un arbitrage européen.

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ 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
- ◆ Le 18 novembre, l'ANSM a organisé une journée d'information et d'échanges avec les CRPV afin de faire le point sur la réforme des vigilances et la place du réseau ainsi que sur les modalités de collaboration ANSM/CRPV
- ◆ Bromocriptine indiquée dans l'inhibition de la lactation : résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque ; maintien du rapport bénéfice/risque, sous réserve de prendre en compte les recommandations de sécurité d'emploi et les contre-indications, notamment vis-à-vis des facteurs de risques cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques (février 2015)
- ◆ Ibuprofène à forte dose dans le traitement de la douleur : recommandations européennes vis-à-vis du risque cardiovasculaire (avril 2015)
- ◆ Hydroxyzine (Atarax® et génériques) dans la prise en charge des manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale et le traitement symptomatique de l'urticaire : nouvelles restrictions d'utilisation pour réduire le risque d'allongement [QT] (avril 2015)
- ◆ Statines dans le traitement du cholestérol : mise en garde et renforcement des précautions d'emploi face au risque de myopathie nécrosante immuno-médiée (troubles musculo-squelettiques) (mai 2015)
- ◆ Isotrétinoïne orale dans le traitement de l'acné sévère en seconde intention : restriction de la prescription aux dermatologues et renforcement du programme de réduction des risques compte tenu du caractère tératogène (mai et novembre 2015)
- ◆ Saxagliptine (Onglyza® et Komboglyze®) dans le traitement du diabète de type II : lancement d'une réévaluation de l'ensemble des données disponibles compte tenu des résultats de l'étude SAVOR (FDA) et notamment de l'augmentation d'environ 27 % du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients traités par ces médicaments en comparaison au placebo (juin 2015)
- ◆ Mycophénolate, en association à la ciclosporine et aux corticostéroïdes pour la prévention des rejets aigus d'organes chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale (MYFORTIC®) et également en cas d'allogreffe cardiaque ou hépatique (CELLCEPT® et génériques) : nouvelles contre-indications et mesures de prévention de la grossesse en raison du risque tératogène du médicament (juin et novembre 2015)
- ◆ Produits de santé utilisés à des fins d'amaigrissement : mise en garde de l'ANSM sur les risques associés à l'utilisation de ces produits (juillet 2015)
- ◆ Hydrate de chloral dans la sédation de l'enfant pour les examens à visée diagnostique : utilisation strictement réservée à la réalisation de certains examens diagnostiques (IRM et EFR) dans le cadre de pathologies graves de l'enfant (juillet 2015)
- ◆ Olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle seul ou en association avec d'autres traitements antihypertenseurs : rappel du risque de survenue d'entéropathie grave (juillet 2015)
- ◆ Quinolones (antibiotiques) : rappel des risques nécessitant une restriction de leur utilisation et une surveillance particulière (octobre 2015)
- ◆ Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) dans la prise en charge de l'épilepsie et des troubles bipolaires : restriction des conditions de prescription et de délivrance face au risque élevé de malformations congénitales et au risque accru de troubles graves du développement (de mai à décembre 2015)

## La pharmacovigilance, la surveillance des effets indésirables des médicaments

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).

La définition d'effet indésirable a été élargie en juillet 2012 à toutes les conditions d'utilisation et comprend les effets indésirables survenus dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

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 ou produit au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Les 31 CRPV saisissent les cas d'effets indésirables (EI) qu'ils reçoivent des professionnels de santé et des patients dans la base nationale de pharmacovigilance. Les informations relatives aux cas d'effets indésirables peuvent évoluer au cours du temps : ces compléments d'information entraînent un suivi des cas par les CRPV. Ces mises à jour peuvent concerner, par exemple, les antécédents médicaux d'un patient ou l'évolution de son état de santé.

Tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit 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 peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. Cette ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM pendant une dizaine d'années, en collaboration avec les associations.

Par ailleurs, toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain 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 prévention et 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.

Le système national de pharmacovigilance s'intègre naturellement dans une organisation européenne de la pharmacovigilance à travers notamment la participation de la France au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et l'alimentation de la base de données EudraVigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

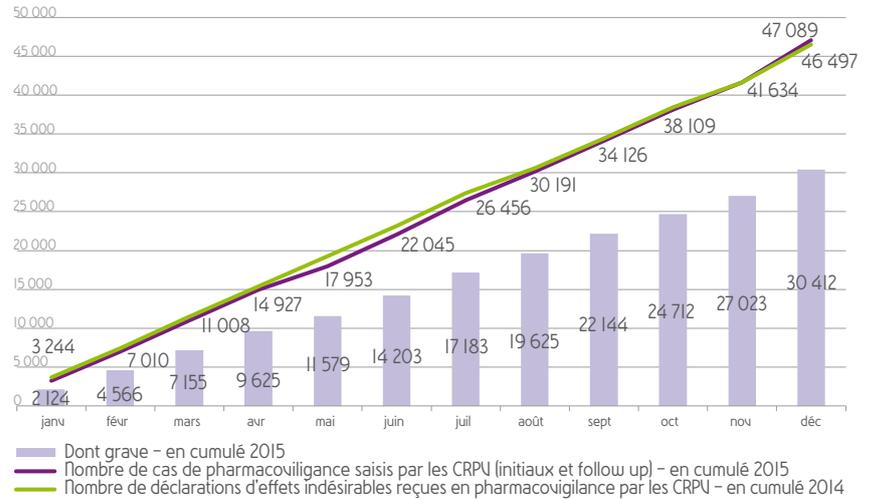
### La pharmacovigilance nationale

EFFETS INDÉSIRABLES DÉCLARÉS À L'ANSM	2012	2013	2014	2015
Nombre total de cas* d'effets indésirables en provenance des CRPV	38 296	46 843	46 497	47 089
- dont cas d'effets indésirables graves	25 331	31 089	30 156	30 412
- dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	1 446	2 151	1 983	2 338
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques	23 975	28 180	26 478	29 469

\* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et follow-up

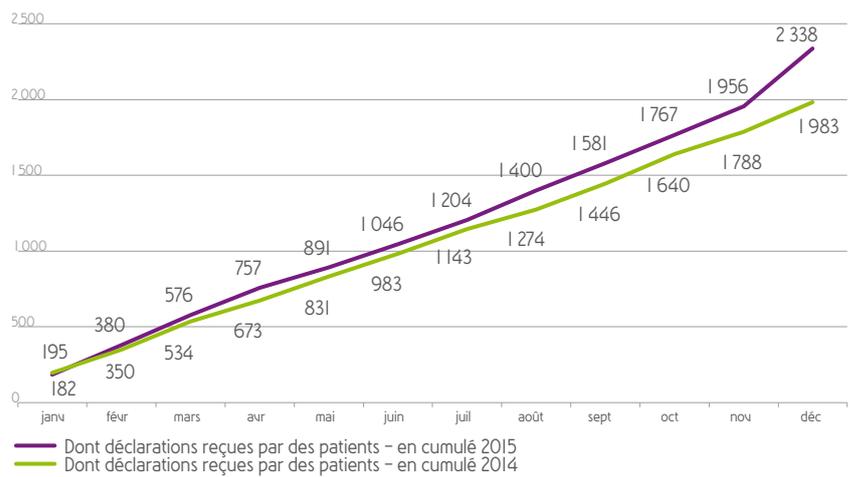
## Déclarations des cas d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance

Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015

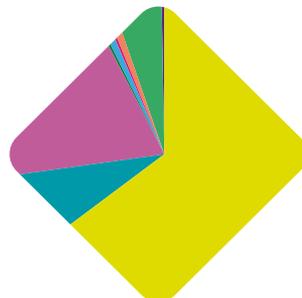


## Déclarations d'effets indésirables en pharmacovigilance reçues des patients

Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



## Origine des déclarants par profession



- 65% Médecin spécialiste
- 8% Médecin généraliste
- 20% Pharmacien
- 0,01% Juriste
- 1% Infirmière
- 0,1% Dentiste
- 1% Autre professionnel de santé
- 5% Non professionnel de santé
- 0,1% Non renseigné

### La contribution de la France à la pharmacovigilance européenne

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 2015, plus de 1,2 million de cas d'effets indésirables, dont plus de 48 000 en provenance des patients, ont été rapportés à la base de données européenne (EudraVigilance), soit une augmentation de 10 %. Le nombre total de notifications en provenance des CRPV représente environ 17 % (47 089) des notifications par les États membres (283 520) en provenance de l'UE alors que la population française représente 13 % de la population de l'UE.

TRAVAUX POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES EN PHARMACOVIGILANCE	2013	2014	2015
Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	1 565	1 648	1 932
- dont France rapporteur	200	163	224
Nombre d'ouverture et de suivi d'enquêtes nationales de pharmacovigilance	9	24	14

### **Bilan des procédures d'arbitrage**

Les procédures d'arbitrage servent à répondre aux préoccupations concernant la sécurité ou la balance 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'UE. La recommandation deviendra par la suite une décision juridiquement contraignante à travers l'UE émise par la Commission européenne ou, plus rarement et seulement si des médicaments autorisés selon une procédure nationale sont impliqués, par le CMDh.

- ◆ 21 procédures d'arbitrage ont été lancées en 2015
- ◆ dont 5 concernaient la pharmacovigilance (selon les articles 31, 20 ou 107i de la législation en matière de pharmacovigilance).

Les 16 procédures d'arbitrage restantes ont 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.

MÉDICAMENTS AYANT FAIT L'OBJET D'UN EXAMEN PAR LES INSTANCES EUROPÉENNES	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS
Codéine dans le traitement de la toux ou rhume chez l'enfant	Restriction de l'utilisation visant à réduire le risque d'effets indésirables graves chez l'enfant : contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans, mise en garde pour les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée, contre-indication pendant l'allaitement et contre-indication chez les patients connus comme métaboliseurs ultrarapides du substrat du cytochrome CYP2D
Hydroxyzine	Restriction d'utilisation afin de réduire le risque d'allongement du QT : renforcement des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi
Ibuprofène per os	Nouvelles mises en garde visant à réduire le risque du risque cardiovasculaire des médicaments contenant de l'ibuprofène utilisés à fortes doses
Autoinjecteur d'adrénaline	Clarification et renforcement des instructions à suivre en cas d'urgence pour maximiser les chances de succès d'administration de l'adrénaline par les patients
GUK biosciences	Suspension des AMM des spécialités dont les essais de bioéquivalence ont été réalisés par la société GUK
Inductos	Suspension d'AMM dans l'attente de la remise en conformité du système de fabrication

Depuis 2015, l'ANSM est engagée dans une 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.

Une réflexion a également été menée pour mettre en place des actions de pilotage sur les dossiers PRAC afin de continuer à améliorer le poids des positions françaises. Dans cette

optique, l'Agence a créé un pôle dédié au sein de la direction scientifique et de la stratégie européenne, rassemblant les représentants au PRAC, au CHMP et au CMDh dont les missions sont 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.

### La contribution de la France à la pharmacovigilance internationale

VigiBase est une base de données internationale de pharmacovigilance. Elle est la banque de données la plus importante et complète dans le monde. Elle est maintenue par le centre de surveillance 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 contribue à environ 4 % du total de nombre de cas d'effet indésirables.



### La gestion des erreurs médicamenteuses

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES	2011	2012	2013	2014	2015
	1 734	1 589	2 248	2 525	2 741

L'ANSM porte également un regard sur les erreurs médicamenteuses dont l'origine n'est pas un effet indésirable. Le Guichet Erreurs Médicamenteuses, mis en place 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...). En 10 ans, le nombre de signalements a été multiplié par 5. Cette activité est coordonnée avec celle de pharmacovigilance (qui recueille les erreurs

médicamenteuses donnant lieu à des effets indésirables) et lui est complémentaire car elle porte sur le recueil des erreurs sans effet indésirable, des erreurs potentielles ou des risques d'erreur médicamenteuse (erreurs latentes).

### FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Préviscan (fluindione) : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses (avril 2015)
- ◆ Humalog : mise à disposition d'une nouvelle concentration à 200 UI/mL : attention au risque d'erreurs (juin 2015)

En 2015, 2 741 signalements ont été rapportés à l'ANSM dont 2 169 erreurs avérées, 322 erreurs potentielles et 250 risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes). Parmi les signalements d'erreurs avérées, 43 % n'ont pas entraîné d'effet indésirable, pour 3 % le descriptif n'a pas permis de préciser si l'erreur a entraîné un effet indésirable, 54 % ont entraîné un effet indésirable (dont la moitié considérée comme grave au regard des critères de la pharmacovigilance).

L'ANSM peut y donner plusieurs suites :

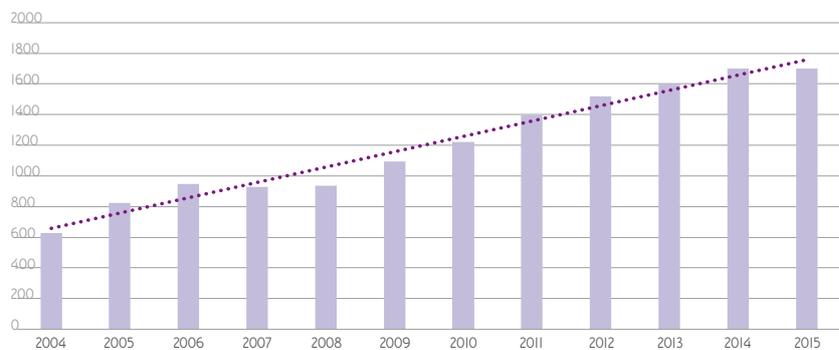
◆ une action immédiate, nationale ou européenne, sur le

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...

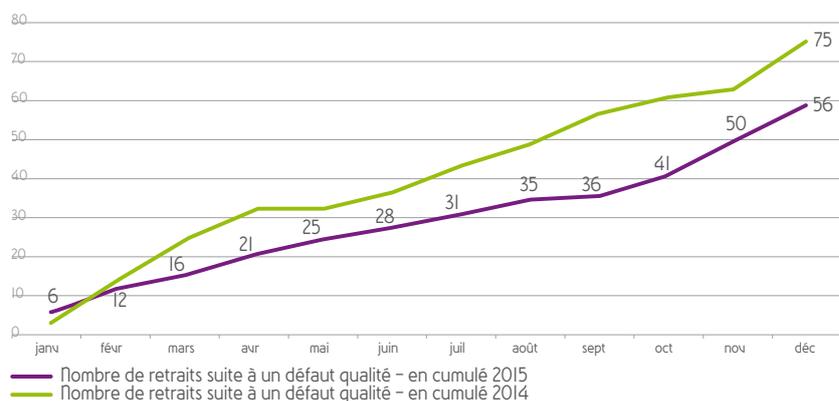
◆ un traitement dans le cadre d'une réflexion globale sur les médicaments (par exemple : amélioration et harmonisation des étiquetages des solutions injectables de petits volumes, recommandations et campagne d'information concernant les dispositifs d'administration des solutions buvables, ...).

## La surveillance de l'approvisionnement du marché en médicaments

Nombre de signalements de défauts qualité de médicaments



Nombre de retraits suite à un défaut qualité  
Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



## Les enjeux liés à la gestion des défauts de qualité

L'ANSM enregistre et évalue tous les défauts de qualité qui peuvent survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives.

Le nombre de signalements de défauts qualité des médicaments est en constante augmentation, passant de 624 en 2004 à 1702 en 2015. Parmi ces signalements, 668 ont fait l'objet d'investigations approfondies coordonnées par l'Agence.

## FAITS MARQUANTS 2015

◆ Rappel des spécialités impactées, suite à la suspension de l'activité du laboratoire Catalent France (Beinheim), façonnier de médicaments (novembre 2015)

Lorsque cela est nécessaire, l'ANSM organise avec les laboratoires le rappel des lots des médicaments commercialisés par l'intermédiaire du système de gestion du dossier pharmaceutique (Ordre national des pharmaciens) qui suit de bout en bout le circuit de distribution et de dispensation des médicaments. Par ce biais, l'information est relayée à toutes les pharmacies de métropole et des DOM/TOM, reliées à ce dispositif. Les pharmaciens prennent ainsi connaissance de l'information en temps réel par un message qui s'affiche directement sur tous les écrans

d'ordinateurs de la pharmacie. Ainsi, 56 rappels de lots ont été réalisés en 2015. L'Agence diligente, le cas échéant, des inspections sur place, lorsque l'étendue, la gravité ou la complexité des défauts qualité le justifient.

Le nombre de signalements liés à des non-conformités aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) de sites de production de substances actives est en nette progression depuis 2012. En 2015, 41 signalements (correspondant à 88 substances actives) ont été gérés par l'ANSM.

## Les enjeux liés à la gestion des ruptures de stocks et d'approvisionnement

Les ruptures et risques de rupture de stock gérés à l'ANSM, concernent les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), c'est-à-dire les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible d'entraîner un problème de santé publique (mise en jeu du pronostic vital, perte de chance importante pour les patients).

Les ruptures de stocks de médicaments ont des origines multifactorielles : capacité de production insuffisante, difficultés survenues lors de la fabrication des matières premières ou des produits finis, des défauts de qualité sur les médicaments, décisions prises par l'ANSM de suspendre l'activité d'un établissement, fabricant ou exploitant, à la suite d'inspections qui remettent en cause la qualité des médicaments...

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. En fonction de chaque situation, l'ANSM est amenée à mettre en place différentes solutions palliatives en lien avec le laboratoire concerné comme : le suivi des stocks, l'aide à la mise en place d'un contingentement des stocks résiduels, le recours à une spécialité comparable initialement destinée à un autre marché, et la communication auprès des professionnels de santé et/ou des patients.

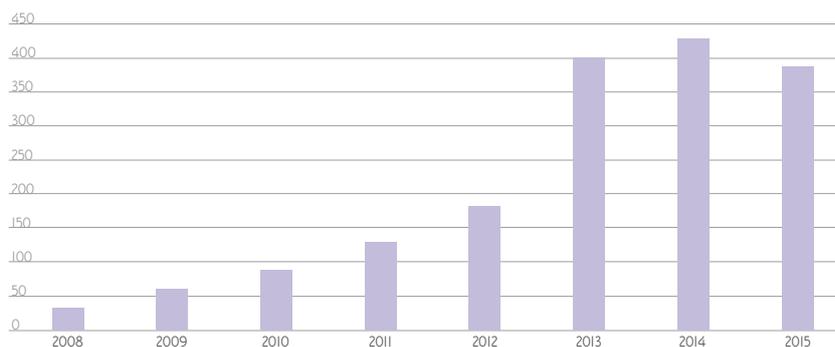
## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Annonce de la reprise progressive de l'approvisionnement en spécialités pour instillations intra-vésicales à base de BCG après forte tension du marché en 2014
- ◆ Accompagnement des tensions d'approvisionnement en vaccin BCG SSI
- ◆ Recueil mensuel de l'état des quantités nationales disponibles d'immunoglobulines polyvalentes humaines intraveineuses et sous-cutanées (IV et SC)
- ◆ Accompagnement des tensions d'approvisionnement et ruptures de stock en vaccins combinés contenant la valence coqueluche



## Évolution des signalements de ruptures de stocks et d'approvisionnement

(2008-2015)



## Le contrôle de la publicité en faveur des médicaments, outil complémentaire de la surveillance

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.

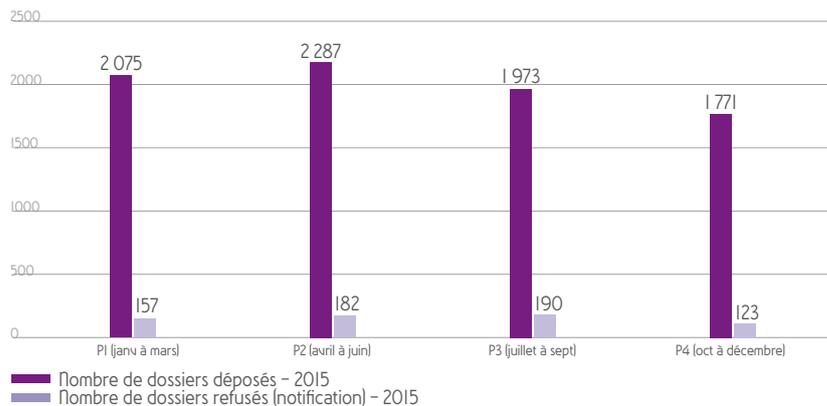
Ce contrôle s'effectue *a priori* pour l'ensemble des documents promotionnels destinés aux professionnels de santé et au public.

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.

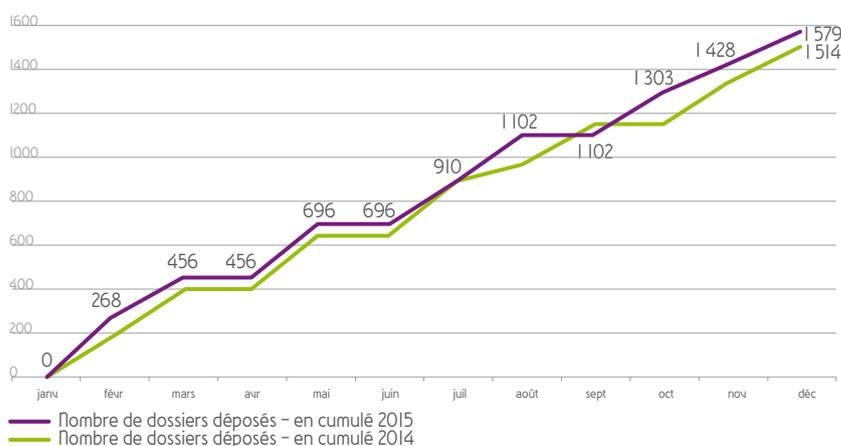
Concernant la publicité auprès du public (pour les produits d'automédication et certains vaccins), l'objectif est que le patient puisse comprendre dans quelle situation il peut recourir au traitement, sur les conseils de son pharmacien, et en tenant compte de certains messages de sécurité pour les médicaments ou classes thérapeutiques qui nécessitent une attention particulière (par exemple : paracétamol, médicaments contre-indiqués chez la femme enceinte). Sur 1 579 dossiers instruits en 2015, 99 ont fait l'objet d'un refus, soit 6 %.

## Publicité professionnels de santé Nombre de dossiers déposés



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

## Publicité grand public Nombre de dossiers déposés Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



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

## La réalisation d'études indépendantes en pharmacoépidémiologie

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. Elles contribuent à renforcer la surveillance des produits de santé en vie réelle.

Dans ce cadre, l'ANSM a renforcé ses liens avec l'Assurance Maladie pour la réalisation conjointe des études à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

Depuis fin 2013, l'ANSM dispose elle-même d'un accès aux données individuelles du SNIIRAM (lire page 100 « La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence »).



## FOCUS LA SURVEILLANCE DES VACCINS

Les vaccins sont des médicaments. En cela, ils répondent aux mêmes exigences en matière d'autorisation de mise sur le marché et de sécurité d'emploi et aux mêmes conditions de surveillance que les médicaments chimiques. En tant qu'autorité sanitaire, l'ANSM veille à ce que chaque patient reçoive des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité soient démontrés et validés, au moment de la mise sur le marché et ensuite dans le cadre de la surveillance des données de consommation, au décours de la révision du rapport bénéfice/risque des médicaments tout au long du cycle de vie et dans l'analyse des effets indésirables qui lui sont communiqués par le réseau de pharmacovigilance et les industriels, et assure le contrôle de la publicité autorisée auprès du public pour certains d'entre eux. Elle surveille également le marché et gère, en lien avec les fabricants, les tensions d'approvisionnement.

Les vaccins sont des médicaments biologiques sensibles car leur fabrication fait appel à des matières premières d'origine humaine ou animale et à des processus complexes soumis à variabilité. C'est pourquoi, leurs conditions de mise sur le marché sont renforcées via un processus de libération lot par lot 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 médicaments dérivés du sang (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 pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (EDQM- Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests. La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. Cette place prépondérante s'explique par sa rapidité d'action et sa compétence reconnue, tant au niveau européen qu'international. Selon les années, elle libère de 35 à 40 % de la totalité des doses de vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins utilisés en France. Dans ce domaine, l'année 2015 a été marquée par la libération de 2 246 lots de vaccins par les laboratoires de l'ANSM, soit une hausse de 9 % par rapport à 2014.

AMM DÉLIVRÉES POUR DES VACCINS	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de spécialités	5	3	10	1	6

### Faits marquants 2015

#### Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérotype C :

- ◆ l'ANSM accompagne les recommandations du Haut Conseil de la Santé publique en situation de pénurie de ces vaccins (janvier 2015)
- ◆ l'ANSM communique sur la fin de la tension d'approvisionnement (avril 2015)
- ◆ l'ANSM actualise les informations sur le défaut de qualité constaté en 2014 (décembre 2015)

#### Vaccination contre les rotavirus :

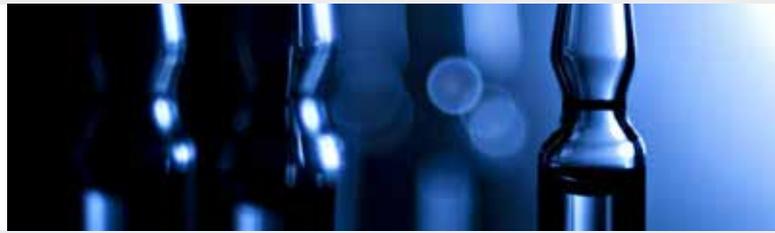
- ◆ l'ANSM rappelle les conditions de prise en charge et fait le point sur les invaginations intestinales aiguës du nourrisson (mars 2015)

#### Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) :

- ◆ les autorités européennes lancent une évaluation des risques de syndrome régional douloureux complexe (SRDC) et de syndrome de tachycardie posturale orthostatique (SPTO) à la suite d'une vaccination anti-HPV (juillet 2015)
- ◆ vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude CNAMTS/ANSM aux résultats rassurants (septembre 2015)
- ◆ les autorités européennes concluent à l'absence de lien entre la vaccination contre le HPV et la survenue de syndrome régional douloureux complexe (CRPS) et le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (novembre 2015)

#### Vaccination contre la grippe saisonnière :

- ◆ l'ANSM apporte son soutien et se mobilise dans la libération des lots de vaccins (octobre 2015)



### Certification de lots 2015



### Libération des lots de vaccins destinés au marché européen

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

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



- 41% France
- 19% Pays-Bas
- 17,3% Belgique
- 16,6% Allemagne
- 2,6% Autriche
- 2,4% Royaume-Uni
- 0,55% Danemark
- 0,32% Italie
- 0,04% Norvège

La France occupe le premier rang.

Implication des États membres dans la libération de lots de vaccins en Europe



- 44% France
- 17% Belgique
- 14% Allemagne
- 10% Royaume-Uni
- 8% Pays-Bas
- 4% Autriche
- 1,7% Italie
- 1% Norvège
- 0,34% Suisse
- 0,17% Danemark



## 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, que ce soit des médicaments ou non.

Cette mission de l'ANSM est conforme aux obligations qui incombent à la France en vertu de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention de 1971 sur les substances psychotropes adoptées par l'ONU. L'objectif de ces conventions est de limiter l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques, et 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.

La France est le deuxième pays producteur licite d'opiacés. L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France. Sur le plan réglementaire, elle surveille la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes et établit des rapports qui sont transmis chaque année à l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Elle utilise dans ce cadre le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'ONU (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<sup>(1)</sup>], de médecins généralistes [OPEMA<sup>(2)</sup>], de pharmaciens d'officine [OSIAP<sup>(3)</sup> et ASOS<sup>(4)</sup>] ou d'experts toxicologues analystes [DRAMES<sup>(5)</sup>, DTA<sup>(6)</sup>] 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 2015

- ◆ Inscription de nouveaux cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants (mai 2015)
- ◆ Mise en garde sur l'augmentation des signalements d'intoxications pédiatriques au cannabis par ingestion accidentelle (octobre 2015)
- ◆ Radiation des spécialités à base de diphenhydramine et de dimenhydrinate, utilisées en tant qu'antinaupathique, de la liste des médicaments en accès direct à l'officine (octobre 2015)
- ◆ Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte pour une naloxone intranasale dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes (novembre 2015)



## 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 2015, la commission s'est réunie à 4 reprises. Elle s'est prononcée en faveur du classement comme stupéfiants de plusieurs substances en raison de leur potentiel d'abus et de dépendance :

- ◆ classement générique des NBOMe
- ◆ MT-45
- ◆ 4,4'DMAR

Elle s'est aussi prononcée sur :

- ◆ la mise en place d'un programme de distribution de la naloxone en France
- ◆ la radiation des spécialités à base de diphenhydramine et de diméthylhydrate, utilisées en tant qu'antinaupathiques, de la liste des médicaments en accès direct à l'officine, de l'ajout de la mise en garde sur les risques d'abus dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités, et d'un point d'information auprès des pharmaciens
- ◆ l'information des professionnels de santé sur le risque d'abus de la prégabaline (Lyrica®)
- ◆ les éventuels effets psychoactifs du cannabidiol.

BILAN THÉMATIQUE	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Enquête post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques	11	12	12	9	14	6
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de demandes d'AMM	16	4	4	4	2	9
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives (plantes, drogues de synthèse,...)	6	6	8	3	6	5
Suivi national d'addictovigilance	2	4	6	6	9	10

## 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 post-don.

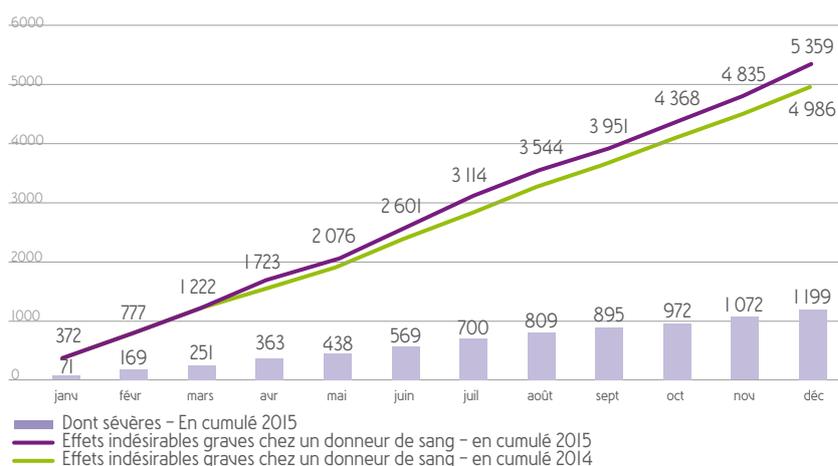
Cette hémovigilance s'appuie sur le réseau des correspondants d'hémovigilance des établissements de santé et de transfusion sanguine et le système national de télédéclaration e-FIT (base de données sur la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle), des effets indésirables graves survenus chez le donneur de sang 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.

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 2015, 55 signaux sur des situations épidémiques ont été reçus, entraînant la sollicitation de la CAD à 17 reprises.

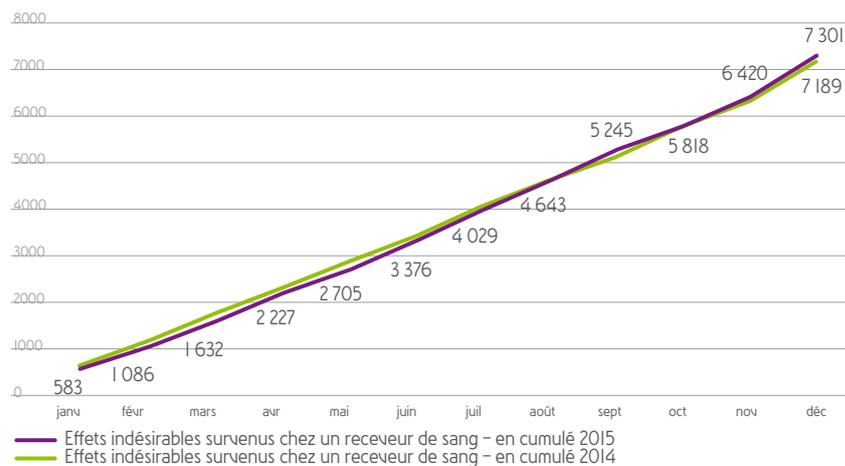
#### Déclarations d'effets indésirables graves en hémovigilance (donneur)

Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



## Déclarations d'effets indésirables en hémovigilance (receveur)

Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



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.

## La biovigilance ou la surveillance de la chaîne de prélèvement des organes, des tissus, des cellules et du lait maternel

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.

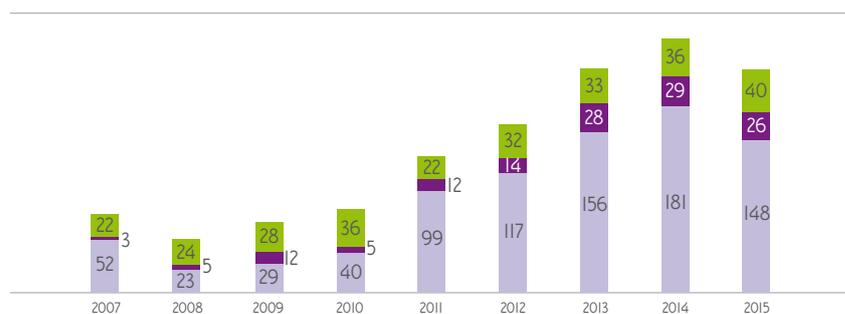
En 2016, cette activité sera transférée à l'Agence de la Biomédecine, conformément à la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (JO 27/01/16).

BIOVIGILANCE	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'événements déclarés	186	296	387	461	518	540

## Effets indésirables par catégorie de produits



Organes  
Tissus  
Cellules



## FOCUS LE LAIT MATERNEL À USAGE THÉRAPEUTIQUE

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

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 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 surveillance, au travers de la biovigilance, des incidents et des événements indésirables pouvant être liés à l'utilisation du lait maternel dans un usage thérapeutique, le risque principal étant celui de la contamination microbiologique.

### Faits marquants 2015

- ◆ Avril 2015 : inspection du lactarium du CHU de Caen, à la suite de plusieurs décès de nouveau-nés hospitalisés dans le service de néonatalogie (signalement parvenu à l'ARS de Basse Normandie). Au terme de leurs investigations, les inspecteurs ont notifié 45 observations dont 6 critiques et ont identifié un risque de contamination du lait après pasteurisation sans moyen de maîtrise, un risque de contamination virale, une absence de contrôle et de maîtrise des pratiques et des équipements, et un risque d'inversion de laits. Un avis défavorable à la poursuite des activités de production de lait maternel pasteurisé a été émis par l'ANSM. L'ARS a immédiatement suspendu l'autorisation de fonctionnement du lactarium jusqu'à mise en conformité. Reprise de fonctionnement en juin 2015.

SURVEILLANCE DES LACTARIUMS	2012	2013	2014	2015
Nombre de dossiers instruits	41	1	4	1
Nombre total d'inspections	11	15	12	15
Nombre d'événements indésirables déclarés	1	1	2	6

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

La détention, la mise en œuvre, l'importation, le transfert entre établissements, l'exportation, la détention, l'acquisition et le transport 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 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	2011	2012	2013	2014	2015
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	928	1 259	1 311	899	1 286
Suspensions d'autorisation	5	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	1	0	1	1	1
Inspection des laboratoires et des établissements					
Nombre d'établissements (sites)	266	122	116	138 *	164
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT	473	138	143	153	226
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	24	24	20	21	28
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	1	2

\* Entités regroupées dans 102 établissements

## 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 10 000 types de produits selon la nomenclature internationale GMDN, allant des consommables à usage unique ou réutilisable, 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 mesurage), 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 (matériorigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident et la surveillance du marché par des activités d'enregistrement des dispositifs les plus à risque et la réalisation de campagnes d'évaluation thématiques par gamme de produits
- ◆ 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.

Les dispositions de surveillance du marché seront sensiblement renforcées par les deux règlements relatifs aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en cours de finalisation au niveau européen.

## La surveillance des incidents et risques d'incident survenant avec des dispositifs médicaux

### La matériorigilance

La matériorigilance évalue les incidents et les risques d'incident mettant en cause un dispositif médical. Le système de matériorigilance repose sur un échelon national, piloté par l'ANSM, et un échelon local confié à des correspondants locaux de matériorigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, des professionnels de santé et des fabricants, tous tenus de

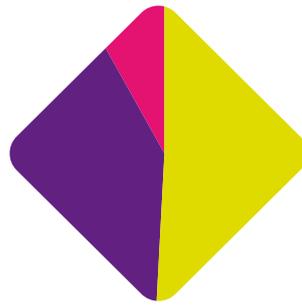
signaler les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

Près de 51 % des signalements sont remontés par les établissements de santé, 41 % par les fabricants et 8 % par les autres acteurs (associations distribuant des dispositifs à domicile, particuliers, professionnels de santé non hospitaliers, institutionnels français et européens).

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Laser Lasik : rubrique sur les complications et les effets indésirables (février 2015)
- ◆ Implants mammaires : communication sur les risques de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) et réunion d'un groupe d'experts (mars/avril/juin 2015)
- ◆ Systèmes d'électrocoagulation en arthroscopie : les bons gestes pour prévenir le risque de brûlure cutanée (avril 2015)
- ◆ Pincettes de fusion tissulaire : bilan des signalements de matériorigilance (avril 2015)
- ◆ Reconstruction mammaire : décision d'interdiction de mise sur le marché, de distribution, d'importation et d'utilisation des dispositifs Strattec™ et retrait de ces produits (juin 2015)
- ◆ Désinfection des endoscopes : bilan des signalements de matériorigilance (juillet 2015)
- ◆ Produits de santé utilisés à des fins d'amaigrissement : mise en garde de l'ANSM sur les risques associés à l'utilisation de ces produits (juillet 2015)
- ◆ Accélérateurs linéaires pour la radiothérapie VARIAN et BRAINLAB : recommandations de vérification avant traitements et décision de conditions d'utilisation (septembre 2015)
- ◆ Produit ophtalmologique ALA OCTA : arrêt de commercialisation en raison d'accidents graves (perte fonctionnelle d'un œil) suite à des chirurgies de la rétine (novembre 2015)
- ◆ Lève personnes : campagne de communication sur les bons gestes à utiliser pour préserver la sécurité des patients (novembre 2015)

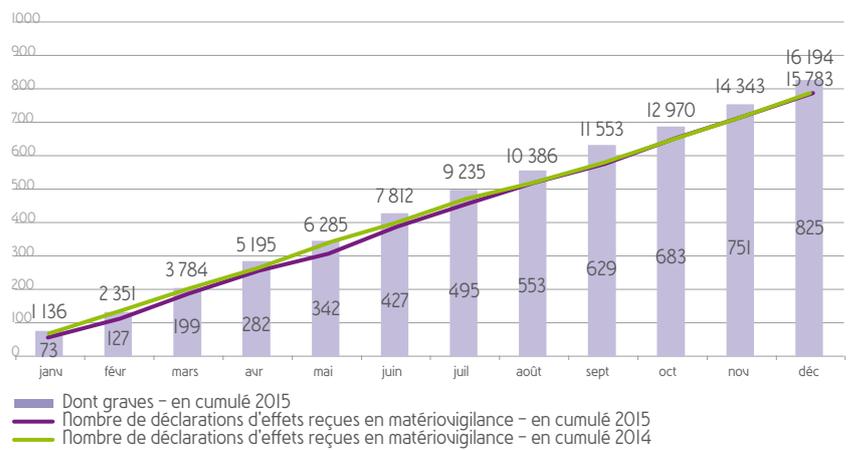
## Origine des signalements de matériovigilance



51% Établissements de santé  
41% Fabricants  
8% Autres

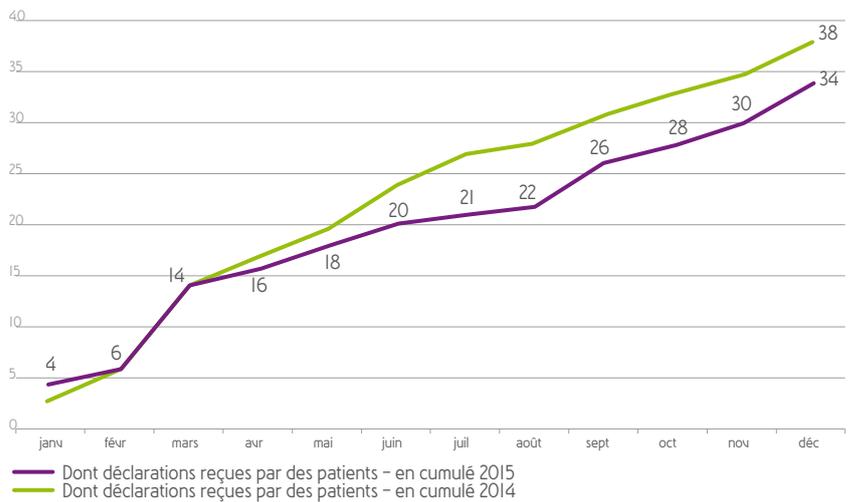
## Déclarations d'effets indésirables en matériovigilance

Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



## Déclarations d'effets indésirables en matériovigilance reçues des patients

Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



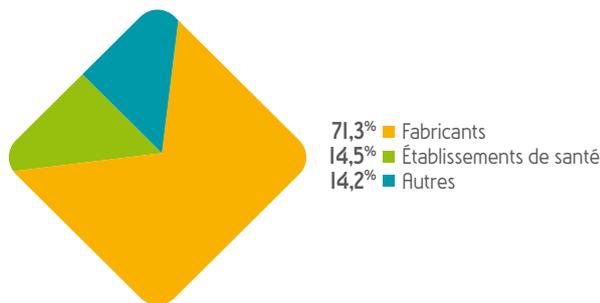
## La réactovigilance

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

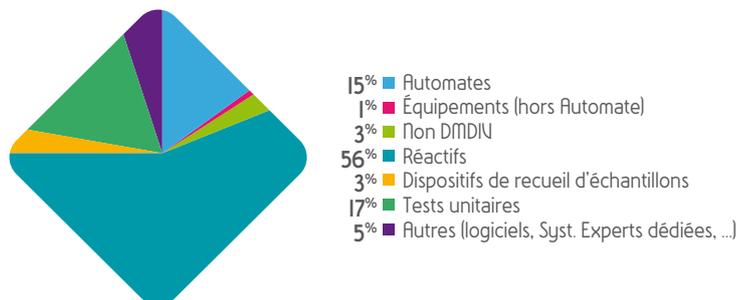
sur un échelon national (ANSM) et sur un échelon local (correspondants locaux de réactovigilance, professionnels de santé et fabricants ou leurs mandataires).

SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE	2011	2012	2013	2014	2015
	1 359	1 409	1 059	980	1 355

Origine des signalements de réactovigilance



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



## 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 2015

- ◆ Mise en garde sur l'utilisation du test PAPP-A IMMULITE dans le dépistage de la trisomie 21 pendant la grossesse : le test ne doit plus être utilisé sur échantillon congelé (septembre 2015)

## 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	2011	2012	2013*	2014	2015
Dispositifs médicaux de classe I	1 307	978	3 142	3 573	4 251
Dispositifs médicaux de classe IIa, IIb, III et DMIA	4 341	3 527	5 196	5 255	5 583
Dispositifs médicaux sur mesure	151	441	174	941	693
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	844	422	394	569	531

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

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Logiciel Infocament et module de compression d'images CIRA : suspension de la mise sur le marché (janvier 2015)
- ◆ Document descriptif de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre du marquage CE (janvier 2015)
- ◆ Préservatifs : décision de suspension de mise sur le marché, d'exportation et de distribution des préservatifs STAR et STAR VIP de la société Demapharm et retrait de ces produits (avril 2015)
- ◆ Mercure dans les amalgames dentaires : actualisation des données (mai 2015)
- ◆ Logiciels et applications mobiles en santé : information sur les obligations réglementaires au regard du marquage CE (mai 2015)
- ◆ Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : rappel de la réglementation aux fabricants sur les éléments constitutifs de la documentation technique (juin 2015)
- ◆ Dispositifs implantables et particules métalliques : création d'un comité scientifique spécialisé temporaire sur la toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables (juin 2015)
- ◆ Implants mammaires : création d'un comité scientifique spécialisé temporaire sur « Implants mammaires et lymphome à grandes cellules » (juin 2015)
- ◆ Dispositifs de comblement des rides : décision de suspension de mise sur le marché, d'exportation, de distribution et d'utilisation des dispositifs médicaux injectables de la gamme Évolution de la société Renne Biomed ainsi que retrait de ces produits (juin 2015)
- ◆ Prothèse totales de hanche : > Étude des facteurs associés aux révisions des prothèses totales de hanches : mode d'ancrage et constituants prothétiques (mai 2015) > Réalisation de la première étude sur la sécurité des prothèses de hanche à partir des données de l'Assurance Maladie par l'Institut Curie en partenariat avec Gustave Roussy sur cancer et implants mammaires (août 2015)
- ◆ Implants : suspension temporaire du marquage CE des dispositifs fabriqués par la société SILIMED (implants mammaires, testiculaires, fessiers, de mollets, de pectoraux et de la face) en raison de la présence de particules (septembre 2015)
- ◆ Réactifs de PAPP-A Immulite-SIEMENS : décision fixant des conditions de mise sur le marché et d'utilisation (septembre 2015)
- ◆ Dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et en pédiatrie stérilisés à l'oxyde d'éthylène : décision de communication aux acheteurs du taux résiduel d'oxyde éthylène (septembre 2015)
- ◆ Résultats du contrôle du marché sur les tests urinaires sur bandelette utilisés en cas de suspicion d'infection urinaire (novembre 2015)
- ◆ Résultats du contrôle de marché des tests de diagnostic rapide pour la détermination du statut immunitaire vis-à-vis du tétanos (décembre 2015)
- ◆ Dispositifs médicaux de tamponnement oculaire : suite à des incidents survenant en Espagne et en France avec un dispositif de tamponnement oculaire utilisé pour le traitement de pathologie oculaire tel que le décollement de rétine, l'ANSM a exercé une surveillance particulière sur cette catégorie de dispositifs. Ces actions, ciblées sur les données de matériovigilance et la démonstration de la bio compatibilité de ces dispositifs ont donné lieu à des informations de sécurité et des rappels de produits. Elles seront poursuivies en 2016 (décembre 2015)

## Principales campagnes thématiques par gamme de produits engagées et/ou poursuivies en 2015

- ◆ Valves cardiaques de type TAVI
- ◆ Sondes de défibrillation
- ◆ Prothèses totales de hanche/Prothèses totales de genou
- ◆ Prothèses mammaires : ruptures et bio compatibilité
- ◆ Dispositif de contraception définitive
- ◆ Phtalates et produits de blanchiment dentaire
- ◆ Dispositifs d'hémodialyse, de nutrition et de perfusion
- ◆ Stents flow diverter pour anévrismes cérébraux
- ◆ Sprays nasaux contenant des huiles essentielles
- ◆ Contrôle de notices des systèmes de tomosynthèses mammaires
- ◆ Réalisation d'une enquête sur les décongélateurs pour PSL en particulier plasma frais congelé
- ◆ Contrôle du marché des lecteurs de glycémie et risques d'interférences avec le maltose
- ◆ Contrôle du marché des tests rapides du tétanos.

## 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. 63 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 14 000 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.

CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de nouveaux référentiels	2	1	0	0	2
Nombre d'agréments délivrés	16	9	17	10	25
Nombre de non conformités déclarées	1973	1516	1593	1255	1335

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Mise en place à l'ANSM du comité de contrôle qualité des dispositifs médicaux rassemblant des experts, des fabricants et des organismes de contrôle (octobre 2015)
- ◆ Radiologie interventionnelle : publication d'un référentiel de contrôle qualité (décembre 2015)



## FOCUS

### LES DISPOSITIFS MÉDICAUX UTILISÉS EN NÉONATOLOGIE ET EN PÉDIATRIE : MISE EN ŒUVRE DE LA NORME NF EN ISO 10993-7 POUR LA STÉRILISATION À L'OXYDE D'ÉTHYLÈNE

L'oxyde d'éthylène (OE) est un agent stérilisant très largement utilisé, notamment pour les dispositifs médicaux à usage unique. En effet, en France, près de 85 % des dispositifs stériles à usage unique sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Les dispositifs concernés sont principalement constitués de matériaux thermosensibles, ou ne supportant pas l'irradiation ou la vapeur d'eau. Cette technique a fait ses preuves en matière d'efficacité microbiologique. Néanmoins, dans la mesure où l'oxyde d'éthylène est une substance classée carcinogène de catégorie IB et mutagène IB selon le règlement CLP<sup>1</sup>, cette technique comporte des contraintes, notamment celle de la nécessaire maîtrise des résidus d'oxyde d'éthylène et de ses dérivés, présents dans les dispositifs à l'issue de la stérilisation et susceptibles d'exposer le patient lors de l'utilisation.

Les exigences relatives aux résidus de stérilisation à l'OE des dispositifs médicaux font l'objet d'une norme, NF EN ISO 10993-7. Celle-ci spécifie les limites admissibles des résidus d'OE issus de la stérilisation. L'ANSM a décidé d'étudier la mise en œuvre de cette norme en France à travers un contrôle du marché<sup>2</sup> portant des sondes de nutrition entérale stérilisées à l'OE et utilisées en néonatalogie et en pédiatrie.

Les résultats de ce contrôle du marché, réalisé entre 2013 et 2014, ont mis en évidence des écarts dans l'application de la norme NF EN ISO 10993-7, la majorité des fabricants de sondes n'ayant pas intégré le faible poids des nouveau-nés ni l'éventuelle utilisation concomitante d'autres dispositifs stérilisés à l'OE dans leur calcul des limites admissibles de résidus.

L'ANSM a donc rappelé la réglementation en vigueur aux fabricants et prestataires de stérilisation (juillet 2014).

En 2015, afin de préciser certaines de ses exigences, notamment lorsque les dispositifs stérilisés sont utilisés en néonatalogie, l'ANSM est intervenue auprès de l'Organisation Internationale de Normalisation dans le processus de révision de la norme ISO 10993-7. Dans la mesure où l'application de cette norme, dans sa formulation actuelle, est jugée insuffisante pour justifier la conformité à certaines exigences essentielles de la directive 93/42/CEE, l'ANSM a déposé une objection formelle auprès de la Commission européenne à l'encontre de cette norme et pris une décision de police sanitaire qui impose aux fabricants des dispositifs concernés de fournir aux acheteurs des établissements de santé, les limites de résidus qu'ils ont considérées pour libérer leurs produits. Entrée en vigueur en avril 2016, elle a fait l'objet d'une instruction par la DGS/DGOS précisant que cette donnée doit être un des critères de sélection des produits lors des procédures d'achats lorsque les dispositifs sont utilisés en néonatalogie, l'objectif étant de permettre à l'acheteur de comparer les produits et de sélectionner, lorsque cela est possible, les dispositifs limitant l'exposition aux résidus d'oxyde d'éthylène pour les nouveau-nés.

## FOCUS

### LE DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 PENDANT LA GROSSESSE

En France, le dépistage de la trisomie 21 fœtale est encadré par un arrêté fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal et les modalités d'utilisation des réactifs et des logiciels marqués CE pour le calcul de risque effectué au cours des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de la grossesse. Il existe actuellement 4 systèmes réactifs/logiciel utilisés sur le marché français.

Dans le cadre de ses missions de contrôle et de surveillance, l'ANSM porte une attention particulière à ces dispositifs en menant plusieurs actions : opérations du contrôle national de qualité, activités de surveillance par la réactovigilance et contrôle du marché.

Grâce aux actions coordonnées menées sur ces dispositifs, l'ANSM a notamment identifié des écarts de concentration avec l'un des systèmes de dépistage (système PAPP-A Immulite de SIEMENS). Après investigations et avis d'experts, l'ANSM a décidé de restreindre les conditions d'utilisation du produit pendant une période d'un an, période octroyée au fabricant pour établir les causes des écarts constatés et y remédier (septembre 2015).

En 2015, l'ANSM a également évalué les nouveaux dispositifs permettant un dépistage non invasif de la trisomie 21. Ces dispositifs utilisent le séquençage haut débit ou le microarray pour rechercher dans le sang maternel une éventuelle surreprésentation du chromosome 21. Elle participe, avec les autres institutions de santé, à l'évaluation globale de cette nouvelle technique pour une mise à jour prochaine de l'arrêté de bonnes pratiques.

1. Règlement CE n°1272/2008, dit règlement « CLP », relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges et abrogeant la directive 67/548/CEE dans laquelle les substances visées sont de catégories 1 et 2.

2. Le contrôle du marché a consisté en une enquête menée auprès des fabricants et deux campagnes de dosages successives.



## 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 1 550 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 2015, l'Agence a conduit 22 opérations thématiques de contrôle, comprenant 65 examens réalisés par les laboratoires d'analyse de biologie médicale. L'activité a généré la rédaction de plus de 13 428 comptes rendus individuels.

LABORATOIRES PARTICIPANT AU CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ	2011	2012	2013	2014	2015
Laboratoires privés ou assimilés	2 375 *	2 243	1 322	869	805
Laboratoires hospitaliers	820	819	781	723	677
Laboratoires de l'EFS	163	160	164	53	37
Laboratoires des centres de lutte contre le cancer	27	27	27	26	18
Laboratoires des armées	13	13	14	13	13
<b>Total</b>	<b>3 398</b>	<b>3 262</b>	<b>2 308</b>	<b>1 684</b>	<b>1 550</b>
Laboratoires Experts « empreintes génétiques »	70	76	79	84	83

\* 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 classe 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
Nombre de dossiers déposés	1 187	414	405
- dont refus	26	28	63



## FOCUS

## LE PROGRAMME DE SURVEILLANCE RENFORCÉE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

L'ANSM a engagé en 2012 un programme d'action spécifique de surveillance renforcée de certains dispositifs médicaux à risque le plus élevé, intégrant les trois approches d'évaluation, d'inspection et de contrôle en laboratoire.

Six catégories de dispositifs médicaux implantables ont alors été retenues :

- ◆ les implants mammaires préremplis de gel de silicone
- ◆ les prothèses de hanche à couple de frottement métal/métal
- ◆ les prothèses totales de genou
- ◆ les sondes de défibrillation cardiaques
- ◆ les valves cardiaques
- ◆ les défibrillateurs cardiaques externes

Les critères qui ont présidé à ce choix sont :

- ◆ la population cible exposée de grande ampleur
- ◆ ou au contraire, la population cible restreinte et engagement du pronostic vital ou caractère innovant du dispositif médical

SURVEILLANCE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX CONSIDÉRÉS COMME À RISQUES : NOMBRE DE SIGNALEMENTS	2015
Prothèses mammaires implantables	2 738
Prothèses de hanche couple métal	38
Prothèses de genou	2
Valves cardiaques endo-vasculaires et trans-apicale	71
Sondes de défibrillation	257

L'ensemble des actions engagées sur ces six catégories de dispositifs médicaux a été poursuivi en 2015. Certaines actions ont été réorientées en fonction des signaux reçus. Enfin, de nouvelles catégories de dispositifs médicaux ont fait l'objet d'actions de surveillance renforcée :

### ► Les implants mammaires préremplis de gel de silicone

En complément du rapport sur l'évaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France sur la période 2010 – 2013 publié en mai 2014, l'ANSM a poursuivi son activité de surveillance renforcée des implants mammaires.

Les travaux de 2015 ont été axés sur le lien entre LAGC à localisation mammaire et implants mammaires ainsi que sur l'analyse des ruptures déclarées à l'ANSM au titre de la matériovigilance. Un comité spécialisé scientifique temporaire (CSST) réunissant des experts cliniciens, toxicologues, chimistes et d'autres spécialités a été créé spécifiquement. Au terme des 3 réunions, les experts ont établi le lien entre LAGC et surface texturée des implants mammaires. Des études complémentaires sont en cours concernant la texturation ou encore l'exploration des mécanismes immunologiques mis en œuvre lors de l'implantation d'une prothèse mammaire.

Les ruptures d'implants mammaires ont également fait l'objet d'un suivi attentif et sont répertoriées dans la base des données de matériovigilance.

D'autres travaux, d'ordre réglementaire, ont été entrepris, notamment au travers de la revue des données apportées par les fabricants dans leurs dossiers techniques afin de démontrer la bio compatibilité des implants mis sur le marché en France.

Enfin, les implants mammaires de la société SILIMED ont fait l'objet d'investigations particulières suite à la perte de leur marquage CE courant 2015. Ce suivi, coordonné au niveau européen, se poursuit en 2016.

L'ensemble de ces investigations souligne l'importance que l'ANSM attache au renforcement du dispositif de matériovigilance. Elle produit un rapport périodique de sécurité transmis aux fabricants et est en constante relation avec les associations de victimes.



#### > Les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal

L'ANSM a poursuivi ses investigations sur l'éventuelle toxicité liée à la libération de particules métalliques dans les prothèses de hanche à coupe métal/métal, avec l'appui d'un groupe de travail pluridisciplinaire. L'objectif est l'identification des risques systémiques (effets sur la santé) liés à la libération des particules métalliques des implants et de faire des propositions sur la prise en charge des patients porteurs d'implants métalliques. Les recommandations de suivi des patients porteurs des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal seront susceptibles d'évoluer en fonction des résultats des travaux de ce groupe.

#### > Les prothèses totales de genou

Les travaux de réévaluation par l'ANSM des prothèses totales de genou ont débuté par un état des lieux portant sur les données issues de la surveillance du marché. Une campagne d'inspection a également été conduite et une étude épidémiologique des patients porteurs de prothèses de genou a été réalisée. Le rapport d'étude a été publié en 2015 après analyse de l'ensemble de ces données et la synthèse d'inspection en janvier 2016.

#### > Les sondes de défibrillation cardiaques

L'ANSM a poursuivi en 2015 ses travaux relatifs aux sondes de défibrillation. Après un état des lieux du marché français, un bilan des données de surveillance du marché et notamment des données de matériovigilance a été réalisé. Le rapport de synthèse prenant en compte notamment ces données de surveillance ainsi que les conclusions de la campagne d'inspection sera finalisé en 2016.

#### > Les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale

L'ANSM a lancé un programme de surveillance des valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale. Un état des lieux a été réalisé ainsi qu'un bilan des données de surveillance du marché. Une campagne d'inspection des fabricants de ce type de dispositifs médicaux est en cours.

#### > Les défibrillateurs cardiaques externes

Le plan d'actions de l'ANSM pour la surveillance des défibrillateurs cardiaques externes repose sur 3 axes de travail. Le premier axe porte sur la vigilance, avec la mise en place d'un nouveau mode de traitement global des signalements de matériovigilance sous la forme de rapports périodiques de sécurité semestriels (RPS), et une campagne d'inspection (fabricants et distributeurs) qui prendra fin au 1<sup>er</sup> trimestre 2016. Le deuxième axe de travail porte sur la mise en place d'un contrôle qualité obligatoire pour les exploitants (étude de faisabilité), travail réalisé en concertation avec la DGS. Le troisième axe de travail porte sur les pistes d'amélioration relatives à la traçabilité des défibrillateurs grand public (base de données de géolocalisation, recommandations aux fabricants). Ces actions se prolongeront en 2016 avec la publication d'un bilan de l'ensemble des actions engagées.

## La surveillance des autres produits de santé



### La surveillance des risques associés aux 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 et de faire mention de leur composition pour l'information des consommateurs.

Dans ces conditions, 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 cancérogènes, 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. En complément, l'ANSM assure également des missions d'évaluation sur la toxicité des substances entrant dans la composition des produits cosmétiques et sur les effets indésirables pouvant survenir lors de l'utilisation des produits cosmétiques dans le cadre de la cosmétovigilance. L'Agence est ainsi amenée à élaborer 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.

En 2015, l'Agence a traité 227 signalements de cosmétovigilance (contre 193 en 2014 et 157 en 2013). Parmi ces signalements, 86 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.

## Les 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 2015, 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.

## 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...)
- ◆ 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 (11 % des inspections en 2015).

L'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs...) qui restent au premier chef responsables de leurs pratiques 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.

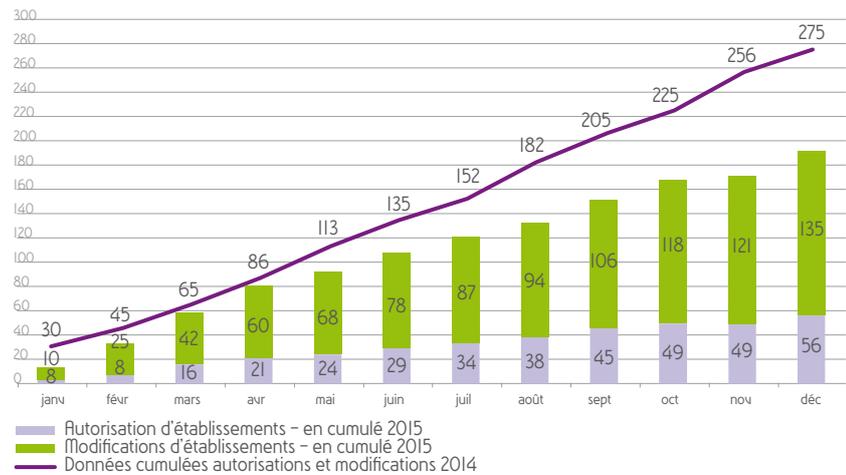
Le programme d'inspections est dicté par 5 critères :

- ◆ 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.

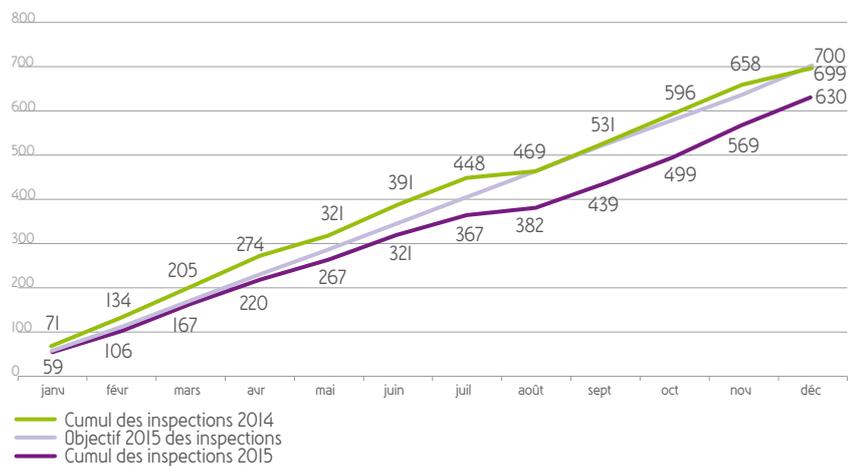
En 2015, le nombre total d'inspections s'est élevé à 630 (contre 699 en 2014) avec un taux d'inspections inopinées de 11 % et un taux d'inspections en dehors de l'Union européenne de 7 %.

L'année 2015 a été marquée par une confirmation du nombre de décisions de police sanitaire résultant de constats d'inspections (20 en 2015 contre 15 en 2014 et 12 en 2013). En complément, l'ANSM a prononcé 41 injonctions, soit un peu moins de 7 % des inspections.

Établissements  
Autorisations et modifications  
Données 2014 & 2015



Nombre d'inspections réalisées  
Comparaison des données cumulées 2015  
par rapport à l'objectif 2015



FAITS MARQUANTS 2015

◆ Inspection par l'ANSM de l'établissement pharmaceutique de fabrication de médicaments CATALENT FRANCE - BEIHEIM (67) dans un contexte de suspicion d'acte de malveillance (enquête judiciaire en cours). Cette inspection fait suite à un signalement faisant état de risques de contaminations croisées sur le site. Elle a mis en évidence de nombreux dysfonctionnements, notamment dans la gestion des anomalies et plus particulièrement des épisodes de contaminations croisées entre capsules molles de différents médicaments. L'ANSM a suspendu le 13 novembre 2015 l'activité de l'établissement et procédé au rappel des lots de médicaments potentiellement concernés par un défaut qualité. Afin de permettre la poursuite de l'approvisionnement de certains médicaments indispensables, l'ANSM a été amenée, sur la base de l'analyse des mesures de gestion des risques proposées conjointement par l'établissement concerné et ses donneurs d'ordre, à accorder des dérogations permettant au cas par cas la fabrication ou la distribution de certains médicaments

◆ Inspection de l'établissement de fabrication de matières premières CARGILL FRANCE - LANNILIS (29). L'inspection de ce producteur d'agents texturants utilisés dans divers produits de santé (médicaments, produits cosmétiques et dispositifs médicaux) a révélé des conditions de fabrication inacceptables au regard des exigences réglementaires. L'ANSM a pris une décision de police administrative portant suspension des activités du site et retrait des produits de santé du marché. Ceci a d'ailleurs conduit l'ANSM à diligenter une enquête plus large sur la qualification des fournisseurs de matières premières dans le domaine des médicaments (finalisation en 2016) afin de sensibiliser les fabricants à une meilleure gestion de leurs fournisseurs.

Synthèses d'inspections publiées en 2015

- ◆ Prothèses totales de hanche et éléments constitutifs (mai 2015)
- ◆ Milieux de transport et de conservation (mai 2015)

## 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 2015, l'ANSM recense en France 949 établissements pharmaceutiques, dont 427 fabricants et/ou importateurs, 291 exploitants et 471 distributeurs en gros (certains établissements disposant de plusieurs statuts).

333 établissements disposant exclusivement du statut de distributeur en gros sont inspectés pour le compte de l'ANSM par les agences régionales de santé, 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.

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 2015, l'ANSM a réalisé 201 inspections dans le domaine du médicament, en France et à l'étranger, soit 32 % du nombre total d'inspections. 186 établissements

pharmaceutiques localisés en France ont été inspectés en 2015 par l'ANSM. Sur la base de ces inspections et de celles réalisées par les ARS, 21 ont reçu une lettre préalable à injonction et 10 ont fait l'objet d'une injonction. Par ailleurs, 6 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 2015, l'ANSM a réalisé 87 inspections dans ce domaine, en France et 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 2015 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. 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	2011	2012	2013	2014	2015
Inspections sur site	105	75	75	104	87
- dont en France	77	55	59	80	70
- dont à l'étranger	28	20	16	24	17
Suites administratives (mises en demeure, injonctions, décisions de police sanitaire, avis de non-conformité aux BPF)	2	7	11	5	8
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	0	0	0	0

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES (EXPLOITANTS, FABRICANTS, IMPORTATEURS ET DISTRIBUTEURS)	2011	2012	2013	2014	2015
Inspections sur site	321	276	204	245	201
- dont en France	236	244	188	227	186
- dont à l'étranger	85	32	16	18	15
Injonctions (et mises en demeure pour les inspections antérieures au 1 <sup>er</sup> février 2014)	18	26	16	9	10
Décisions de police sanitaire/suspensions				6	6
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	3	4	3	1

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS	2012	2013	2014	2015
Etablissements pharmaceutiques				
Autorisations d'ouverture	42	48	41	56
Décisions de fermeture	41	44	46	72
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	162	166	226	168
Etablissements de « matières premières »				
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	77	93	118	93

INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE	2011	2012	2013	2014	2015
Inspections sur site	17	9	13	18	7
- dont en France	16	8	13	18	7
- dont à l'étranger	1	1	0	0	0
Injonctions et mises en demeure	4	1	4	2	3
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	0	0	0	0

## L'inspection des produits sanguins et des produits biologiques

La préparation, l'importation et la conservation de produits issus du corps humains (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
Activité d'inspection des unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus	22	25	26	22
Activité d'inspection des produits sanguins labiles	33	38	41	38
Activité d'inspection des lactariums	11	15	12	16
Injonctions (et mises en demeure pour les inspections antérieures au 1 <sup>er</sup> février 2014)	0	2	2	1
Décisions de police sanitaire/suspensions	0	0	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	2	0

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES	2012	2013	2014	2015
Unités de thérapie génique/cellulaire, banques de tissus et établissements MTI-PP				
Autorisations et renouvellements	19	9	8	9
Modifications	10	25	17	22
Fermetures	5	0	3	5
Produits sanguins labiles				
Autorisations et renouvellements	0	17	0	2
Modifications	21	33	43	32
Fermetures	0	0	0	0
Lactariums				
Dossiers traités	0	1	4	1

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

Les entreprises contribuant à la mise sur le marché de dispositifs médicaux (DM) ou de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM DIU) sont soumis 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 DM DIU, 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 2015, elles ont concerné les valves cardiaques, les prothèses dentaires, les défibrillateurs automatiques externes et les auto tests de grossesse.

L'ANSM a réalisé 116 inspections dans le domaine des dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro*, soit 18 % du

nombre total d'inspections. Sept établissements DM et 7 dans le domaine des DM DIU ont fait l'objet d'une injonction et 10 décisions de police sanitaire ont été prises, visant la suspension ou le retrait d'un produit.

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, 4 inspections du LNE/G-MED ont été réalisées en 2015 dont 1 conjointement avec des experts des autres autorités compétentes européennes (« joint assessment ») dans le cadre du renouvellement de l'habilitation du LNE/G-MED. D'autres « joint assessments » ont été effectués par des inspecteurs habilités sur le site d'autres organismes notifiés européens. L'Agence a également été confrontée en 2015 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	2011	2012	2013	2014	2015
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)	92	83	92	74	77
- dont inspections réalisées à l'étranger	8	6	10	11	14
Nombre d'injonctions	14	21	22	8	7
Nombre de décisions de police sanitaire	2	1	7	6	7
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	2	1	2	0
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	41	36	30	36	39
- dont inspections réalisées à l'étranger	5	2	1	3	2
Nombre de mises en demeure/injonctions	12	0	11	5	7
Nombre de décisions de police sanitaire	2	0	3	2	3
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	6	1	2

GESTION ADMINISTRATIVE DES FABRICANTS DE DM ET DE DM DIU	2012	2013	2014	2015
Dispositifs médicaux : nombre d'établissements déclarés	3 000	1 500	1 500	1 500
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> : nombre d'établissements déclarés	450	450	450	450

INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE	2014	2015
Inspections sur site	9	15
- dont en France	8	12
- dont à l'étranger (Eu)	1	3
Injonctions	1	3
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0



## L'inspection des produits cosmétiques

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

L'ANSM inspecte 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 2015 a porté sur la vérification de l'application

des Bonnes pratiques de fabrication. Il a également intégré une campagne thématique sur les produits comportant des allégations. 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 d'ailleurs renforcé la composition du dossier d'information produit.

En 2015, l'ANSM a réalisé 32 inspections dans le domaine des produits cosmétiques. Neuf fabricants ont fait l'objet d'une injonction de mise en conformité des études relatives aux produits ou des conditions de fabrication.

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	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre total d'inspections	55	48	26	32	32
Nombre d'injonctions	5	5	7	9	9
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	0	1



## FOCUS

### LA SURVEILLANCE DES ESSAIS PRÉALABLES À LA MISE SUR LE MARCHÉ D'UN PRODUIT DE SANTÉ

#### 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 certains promoteurs de ces essais. Ces inspections portent principalement sur le contrôle des installations et la vérification des données relatives à la protection des personnes se prêtant à l'essai, à la qualité et la crédibilité des résultats des 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
Inspections sur site	26	30	35	35

INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES DES MÉDICAMENTS	2012	2013	2014	2015
Inspections sur site	54	50	47	33
- dont en France	30	31	32	18
- dont à l'étranger	24	19	15	15
Mises en demeure	0	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	0	1	1

## FOCUS L'INSPECTION À L'ÉTRANGER

Le développement de la mondialisation des échanges accroît l'investissement de l'ANSM à l'international. Aujourd'hui, la majeure partie des matières premières à usage pharmaceutique proviennent de pays extérieurs à l'Union européenne. Ce phénomène concerne aussi le prélèvement de tissus et cellules d'origine humaine sur donneurs vivants ou à cœur arrêté, la fabrication des produits finis, la fabrication de dispositifs médicaux, la conduite des essais précliniques ou cliniques, et notamment les essais cliniques de bioéquivalence. Pour intervenir là où les risques sont les plus prégnants, l'ANSM opère des choix et met en œuvre une démarche de priorisation dans la conduite de ses activités internationales, fondée sur une analyse du risque vis-à-vis d'un pays ou d'un produit donné et sur la mutualisation des moyens entre États, stimulée par une collaboration active et la reconnaissance mutuelle.

Cela est particulièrement vrai dans le domaine de l'inspection où l'ANSM est amenée à aller de plus en plus loin. En 2015, sur les 630 inspections réalisées, 7 % ont été réalisées à l'étranger. Ces inspections s'assurent des conditions de réalisation des essais cliniques ou de fabrication des matières premières et des produits finis (médicaments, dispositifs médicaux) fabriqués

à l'étranger et commercialisés en France, et vérifient qu'ils répondent aux critères d'exigences de la réglementation française et européenne. Pour cela, l'ANSM compte sur son propre corps d'inspecteurs et s'appuie également sur les compétences de ses homologues européens et internationaux avec lesquels des accords de reconnaissance mutuelle en matière d'inspection ont été conclus.

L'ANSM s'implique également dans les travaux du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), notamment sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication des médicaments, des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments, des substances actives, du sang, des tissus et des cellules, mais également dans le domaine de la gestion du risque par la qualité. 48 autorités nationales de réglementation participent au PIC/S avec des observateurs comme l'OMS, l'Unicef et l'EMA.

Elle intervient également dans un projet européen dénommé Uistart (Vigilance et inspection pour la sécurité de la transfusion, la reproduction assistée et la transplantation), plus particulièrement dans l'établissement des règles relatives à l'inspection.

## FOCUS LES INJONCTIONS ET LES SANCTIONS FINANCIÈRES : UN POUVOIR ÉTENDU EN MATIÈRE DE POLICE SANITAIRE

L'ordonnance du 19 décembre 2013 et son décret d'application du 30 janvier 2014, entrés en vigueur le 1<sup>er</sup> février 2014, ont introduit différentes mesures administratives permettant au directeur général de l'ANSM de se prononcer à l'encontre des opérateurs en cas de manquement aux lois et règlements applicables aux activités et produits mentionnés à l'article L.5311-I du Code de la santé publique (CSP) :

- ◆ les injonctions
- ◆ les sanctions financières.

Ces mesures, qui ne s'excluent pas entre elles, s'ajoutent aux décisions de police sanitaire (DPS), déjà prévues par le Code de la santé publique (CSP), sur les produits et sur les établissements soumis à autorisation. Elles sont destinées à être appliquées de manière uniforme quels que soient les activités et produits de santé, de façon adaptée et proportionnée en fonction des manquements et des dysfonctionnements constatés par l'ANSM, dans un souci d'équité, d'efficacité et de transparence.

### Les injonctions sont prévues à l'article L.5312-4-3 CSP

Lors d'une inspection de l'ANSM, lorsqu'il est constaté un non-respect des lois et des règlements, l'ANSM peut prononcer une injonction auprès de l'opérateur inspecté afin qu'il régularise la situation dans un délai déterminé. Une procédure contradictoire avec l'opérateur concerné par l'injonction est effectuée avant application de l'injonction, afin de déterminer les actions correctives nécessaires et leur délai maximum de mise en œuvre.

Ces injonctions sont publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à ce que la situation ait été régularisée sur l'ensemble des actions correctives demandées.

### Les sanctions financières sont prévues aux articles L.5312-4-I, L.5471-I, R.5312-2 et R.5471-I CSP

Dans son champ d'intervention, l'ANSM peut prendre des sanctions financières vis-à-vis de l'opérateur concerné en cas de manquements à des dispositions du Code de la Santé Publique. Les montants des sanctions financières ont été fixés, en fonction du chiffre d'affaires de l'opérateur concerné et de la nature des manquements relevés ou constatés, notamment au cours des inspections. Une procédure contradictoire est effectuée avec l'opérateur afin de déterminer les actions correctives nécessaires et le délai maximum de mise en œuvre pour régulariser sa situation. Si la situation n'a pas été régularisée dans le délai imparti par l'ANSM, des astreintes journalières peuvent s'ajouter.

Les montants des sanctions financières et des astreintes sont fixés par l'ordonnance et le décret et sont versés au Trésor Public.

Ces sanctions financières sont susceptibles d'être publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à leur paiement au Trésor Public et régularisation de la situation.

## 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 77)
- ◆ 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 à l'élaboration des pharmacopées française et européenne. La pharmacopée est un ouvrage de valeur réglementaire qui définit, par la publication de monographies et de chapitres généraux, les critères de qualité et de pureté des matières premières à usage pharmaceutique ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle en laboratoire. Les monographies de la pharmacopée doivent être obligatoirement prises en compte dans tous les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Accueil d'une stagiaire malaisienne : formation au contrôle et à la libération du vaccin Dengue
- ◆ Formation des inspecteurs à la libération de lot (vaccin et MDS) et à la thérapie cellulaire/microbiologie
- ◆ Organisation avec la direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE) d'une formation centralisée (16 stagiaires de 9 pays), dans le cadre des activités du réseau franco-africain en partenariat avec l'EDQM et l'OMS (juin 2015)

### Médicaments chimiques

- ◆ Implication dans le contrôle des spécialités chimiques autorisées dans le cadre de la procédure européenne centralisée : contrôle de 21 produits dont 18 spécialités génériques pour le compte de l'EMA. Rôle de *scientific advisor* pour 2 séries (Pramipexole/Témozolomide)
- ◆ Participation à deux études collaboratives européennes portant sur le contrôle qualité de matières premières multi sources (Pramipexole et Telmisartan)
- ◆ Autorisation d'importation parallèle (AIP) : mise en place d'une méthodologie analytique ciblée et adaptée au contrôle des médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle. Contrôle de 19 spécialités issues de prélèvement de la direction de l'inspection

### Produits cosmétiques

- ◆ Réalisation d'une enquête portant sur la qualité des produits solaires destinés aux enfants, avec évaluation de leur stabilité

- ◆ Publication d'un livret sur la santé et la sécurité au travail (septembre 2015)
- ◆ Audit de la direction des contrôles de l'ANSM dans le cadre du programme d'audits européens conduits par l'EDQM : un « sans faute », aucun écart bloquant relevé et mise en avant d'un niveau de management de la qualité très satisfaisant (décembre 2015)

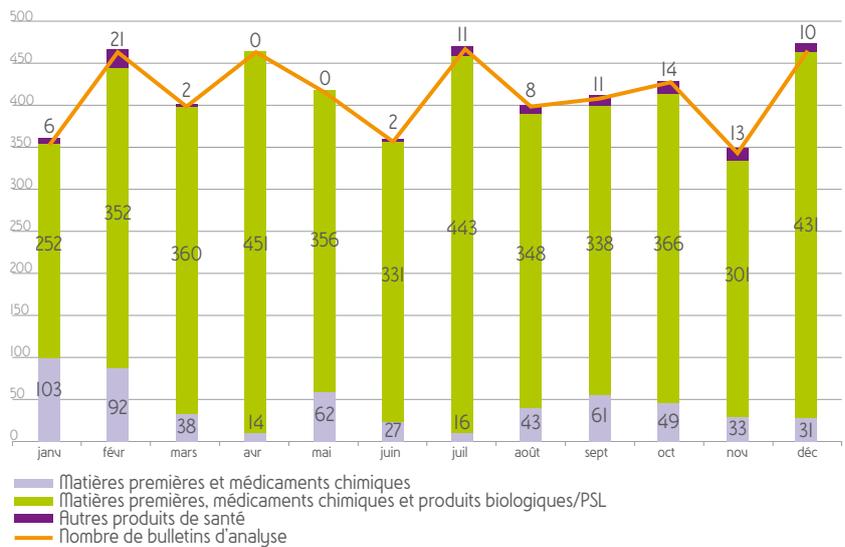
### Lactariums

- ◆ Suite à la reprise de production du site de Marmande (lait lyophilisé) fin 2014, des essais de microbiologie ont été réalisés début 2015. Tous les résultats trouvés étaient conformes aux normes en vigueur
- ◆ Lactarium de Caen : réalisation de contrôles en laboratoire pour accompagner la reprise d'activité du lactarium de Caen. Ces contrôles se sont avérés conformes à la norme des bonnes pratiques

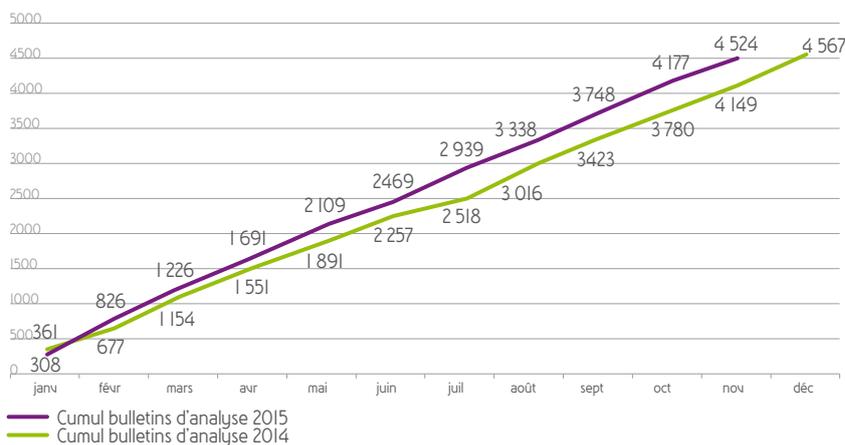
### Dispositifs médicaux

- ◆ Suite à des réclamations portant sur des masques à usage médical, réalisation de contrôles microbiologiques sur 23 échantillons de différentes provenances
- ◆ Réalisation d'un contrôle de seringues deux pièces à usage unique suite à des signalements de professionnels, ayant contribué à la décision de retrait des produits concernés

Bulletins d'analyse  
2015



Bulletins d'analyse  
Comparaison des données  
cumulées 2014 vs 2015



## 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 de façon qualitative et/ou quantitative selon un modèle de cotation 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 et les médicaments autorisés 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 lieu à des rapports détaillés.

- ◆ **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 2015, le taux des non-conformités mises en évidence avec les médicaments chimiques s'est élevé à environ 7 % pour les contrôles en situation programmée (non conformités mineures pour la plupart) et à environ 6 % pour les contrôles réalisés en condition d'urgence. Ce taux

atteint par ailleurs 53 % pour les produits contrôlés dans un cadre de suspicion de falsification (demande d'origine judiciaire principalement). Un suivi adapté est systématiquement mis en place pour chaque non-conformité.

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 (y compris les compléments alimentaires)	24	88	21*	1	113

\* Trois produits issus des biotechnologies ont été testés dans le cadre des CAPs BIO : Atryn, Nlvestim et Synagis.

DÉTECTION DES NON-CONFORMITÉS		
	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques (y compris les compléments alimentaires)	18/267	2/36

\* Il s'agit de lots de produits s'apparentant à des hormones de croissance, saisis par les Douanes, n'ayant pas le statut de médicament en France.

PHARMACOPÉE	2011	2012	2013	2014	2015
Études de monographie pour la pharmacopée française	123	114	73	57	28
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	224	126	181	528*	554

\* 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	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de dispositifs médicaux contrôlés	129	145	73	91	80
Nombre de non-conformités décelées	14	7	0	14	3

## 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 complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et 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 direction 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 TATOUAGES	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de produits cosmétiques contrôlés	217	135	72	42	45
Nombre de non-conformités décelées	18	39	31	24	4



# FAVORISER UN ACCÈS RAPIDE À L'INNOVATION POUR LES PATIENTS

L'accès précoce aux médicaments, aux dispositifs médicaux,  
aux produits sanguins et aux autres produits biologiques/**59**

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)/**68**

La libération des lots de vaccins  
et des médicaments dérivés du sang/**77**

L'autorisation des produits sanguins  
et des autres produits biologiques/**78**

# L'accès précoce aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits sanguins et aux autres produits biologiques

L'ANSM intervient sous 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), ...

Ils 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) concernant tous les produits innovants et, où l'Agence participe activement notamment en tant que rapporteur ou co-rapporteur, 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.

## L'appui aux porteurs de projets innovants

Afin de guider au mieux les porteurs de projets innovants issus du monde académique, hospitalier ou industriel (start-up, TPE, PME, incubateurs, pôles de compétitivité, sociétés d'accélération du transfert technologique) dans le développement de leurs produits de santé, l'ANSM a créé en 2008 un guichet « innovation » dont l'objectif est de favoriser l'accès rapide des patients aux innovations médicales en apportant un éclairage 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 que doivent suivre tous les dossiers de nouveaux produits de santé.

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ L'ANSM a organisé le 29 juin 2015 une rencontre avec les professionnels des essais cliniques du médicament, chercheurs académiques et industriels, afin de leur présenter les évolutions du règlement européen sur les essais cliniques et notamment la phase pilote qu'elle a lancée depuis le 28 septembre 2015
- ◆ L'ANSM a organisé le 9 décembre 2015 une journée scientifique destinée à présenter les résultats des 16 projets retenus dans le cadre des appels à projets lancés depuis 2012



Le porteur de projet reste ainsi seul maître du développement de son produit de santé. Cette activité se matérialise par :

- ◆ des rencontres avec les porteurs de projets innovants, qu'ils soient issus du monde académique ou industriel (start-up, TPE, PME)
- ◆ l'organisation d'une rencontre annuelle avec les PME/TPE et les structures académiques innovantes dans le domaine de la santé
- ◆ la participation de l'Agence aux salons, symposiums et débats en lien avec l'innovation en santé
- ◆ la diffusion d'informations via le site internet de l'ANSM
- ◆ la diffusion de la newsletter « ANSM innovation » (3 numéros en 2015).

En 2015, le guichet innovation a été sollicité à 92 reprises et a organisé 19 rencontres transversales avec les porteurs de projets et les directions de l'ANSM concernées. De nombreuses réponses directes ont également été apportées aux porteurs de projets par téléphone ou e-mail.

Le guichet innovation mène également des activités de veille et de sensibilisation proactive aux cadres réglementaires applicables au développement des produits de santé. En 2015, il a poursuivi ses échanges avec les acteurs du soutien à l'innovation et au transfert de technologie, et plus particulièrement avec l'alliance Aviesan et les Sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT). Le guichet innovation est enfin intervenu lors de nombreux colloques, séminaires et tables rondes en lien avec l'innovation dans le domaine de la santé et a participé à plusieurs groupes de travail en France et en Europe, et plus particulièrement dans le cadre du réseau européen des guichets innovations de différentes autorités compétentes (Allemagne, Autriche, Espagne, Finlande, France, Italie, Malte, Royaume-Uni, Suède, Innovation Task Force de l'EMA) et du groupe de travail sur les nouvelles technologies émergentes placées sous l'égide de la Commission européenne.

Types de projets pour lesquels le guichet innovation a été sollicité (autres = produits non qualifiés par le demandeur au moment du contact, hors produit de santé)



- 41% ■ DM / DMIA / DMDIU
- 17% ■ Médicaments de thérapie innovante
- 11% ■ Médicaments chimiques
- 13% ■ Autres (HPS, produits non qualifiés)
- 10% ■ Médicaments biologiques

Profil de la structure à l'origine de la demande



- 36% ■ Start-ups / TPE / PME
- 12% ■ Laboratoires académiques
- 12% ■ Établissements de santé
- 10% ■ Grands groupes / Consultants
- 10% ■ Particuliers
- 12% ■ Incubateurs, SATT, Pôles de compétitivité



## 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 2015, elle a rendu 8 avis nationaux et 66 avis au niveau européen.

- ◆ Parmi les avis nationaux, 3 concernaient la cancérologie, 2 la neurologie (dont 1 Alzheimer), 2 des maladies infectieuses, 1 maladie rare métabolique et des indications pédiatriques<sup>3</sup>
- ◆ Parmi les avis rendus au niveau européen, 14 concernaient des maladies rares, 13 des indications pédiatriques et 38 intéressaient le domaine de l'oncologie/hématologie.

## 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 5 dernières années.

AVIS SCIENTIFIQUES NATIONAUX RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS	2012	2013	2014	2015
Avis nationaux	27	35	13	8

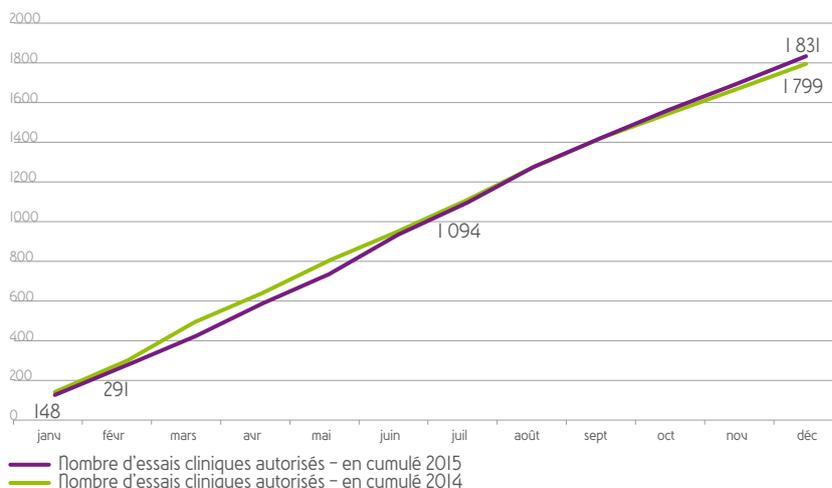
AVIS SCIENTIFIQUES EUROPÉENS RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS	2011	2012	2013	2014	2015
Avis européens rendus par l'EMA	433	420	473	551	510
Avis français	68	54	69	71	66
					12,9 %

<sup>3</sup>. À noter qu'un médicament peut rentrer dans plusieurs catégories ie : besoins non couverts, besoins pédiatriques

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ L'ANSM accompagne la transplantation de microbiote fécal et son encadrement par les essais cliniques (juillet 2015)

Nombre d'essais cliniques autorisés  
Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



Cumul tous produits de santé confondus.

Les essais cliniques en faveur des médicaments

AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES MÉDICAMENTS	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'autorisations délivrées	704	705	899	821	928

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES AUTORISÉS PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE	2013	2014	2015
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	379	345	426
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	110	85	224
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	262	217	542
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	125	149	229
Vaccins et produits biologiques	24	25	68

INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES DES MÉDICAMENTS	2011	2012	2013	2014	2015
Inspections sur site	48	54	50	47	32
- dont en France	32	30	31	32	17
- dont à l'étranger	16	24	19	15	15
Mises en demeure	1	0	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	2	0	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 VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE – VHP	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de dossiers France impliquée sur nombre total de dossiers reçus	66/83	91/116	112/143	114/159	92/134
Nombre de dossiers France référent sur nombre de dossiers France impliquée	7/66	10/91	5/112	3/114	6/92

## 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.

Près de la moitié des essais concerne les domaines de la neurologie, de la psychiatrie, de l'antalgie, de la rhumatologie, de la pneumologie, de la sphère ORL, de l'ophtalmologie et des stupéfiants. 90 % des promoteurs sont académiques.

## Les essais cliniques dans le champ des produits biologiques

Comme pour tous les produits de santé, les essais cliniques portant sur les produits biologiques (produits sanguins, organes, tissus, greffes multi-tissus, thérapie cellulaire, thérapie génique) sont soumis à une autorisation explicite de la part de l'ANSM. La recherche dans ce domaine est particulièrement riche de perspectives : la thérapie génique et la thérapie cellulaire mais aussi les greffes d'organes ou multi-tissus sont des domaines en développement, bénéficiant d'avancées médicales et chirurgicales très

innovantes. L'ANSM accompagne donc des projets de « premières chirurgicales » avant de les autoriser dans le cadre des recherches biomédicales. Les indications visées par les essais cliniques de thérapie génique ou cellulaire sont majoritairement en onco-hématologie et en ingénierie cellulaire.

En 2015, 28 essais ont été autorisés dont 15 dans le domaine de la thérapie cellulaire, 9 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.

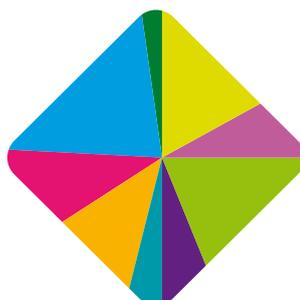
L'ANSM inspecte certains opérateurs contribuant à la réalisation d'essais cliniques afin de contrôler les activités d'un essai ou d'un système d'essais, quel que soit le site inspecté, chez le promoteur ou sur les lieux de recherche.

En 2015, l'ANSM a délivré 236 autorisations dont 9 pour les DMDIV. 35 % sont des promoteurs industriels et 65 % des promoteurs institutionnels. Trois refus ont été prononcés.

ESSAIS CLINIQUES POUR DES PRODUITS « HORS PRODUITS DE SANTÉ » (HPS)	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'essais cliniques autorisés	641	640	724	690	653

AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES DM ET DMDIV	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'autorisations délivrées	306	296	301	276	236

Répartition des essais cliniques de dispositifs médicaux par domaine thérapeutique



- 17% ■ Autres
- 8% ■ Oncologie
- 19% ■ Cardiologie
- 6% ■ Dermatologie
- 4% ■ Endocrinologie / Diabétologie
- 12% ■ Gastro-entérologie / Gynécologie / Urologie / Néphrologie
- 10% ■ Imagerie / Diagnostic
- 22% ■ Neurologie / Neurochirurgie / ORL / Ophtalmologie / Pneumologie / Anesthésie / Réanimation
- 2% ■ Orthopédie

## FOCUS LES LOGICIELS ET APPLICATIONS MOBILES

Les logiciels et applications mobiles en santé ainsi que les objets connectés couvrent un vaste secteur de produits, dont certains entrent dans le champ de compétence l'ANSM, notamment ceux ayant le statut de dispositifs médicaux.

L'évolution rapide du secteur de la e-santé et la multiplication des initiatives des pouvoirs publics dans ce domaine conduisent à un accroissement des sollicitations de l'ANSM. Les activités de l'Agence dans ce domaine s'articulent autour de quatre thèmes principaux :

- ◆ le développement réglementaire européen et international
- ◆ la participation aux projets de coordination de la e-santé au niveau national
- ◆ la prise en charge des signalements de vigilances sur les logiciels dispositifs médicaux, logiciels de gestion des laboratoires de biologie médicale, logiciels d'aides à la prescription (LAP) et logiciels d'aide à la dispensation (LAD)
- ◆ la qualification des produits.

## FOCUS LE LANCEMENT D'UNE PHASE PILOTE EN ANTICIPATION DU NOUVEAU RÈGLEMENT EUROPÉEN SUR LES ESSAIS CLINIQUES

Un règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été publié au Journal officiel de l'Union européenne le 27 mai 2014. Son entrée en vigueur interviendra dès la mise à disposition du portail européen unique pour l'ensemble des parties concernées par les essais cliniques.

Cette nouvelle réglementation vise à :

- ◆ renforcer les capacités d'innovation et l'attractivité européenne pour la recherche biomédicale
- ◆ faciliter l'accès des patients aux traitements innovants sur le territoire européen tout en garantissant leur sécurité
- ◆ renforcer la transparence et l'accès aux données issues des essais cliniques, depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

Elle 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 cet essai est conduit dans au moins un État membre de l'Union européenne. Ce règlement instaure un dépôt unique du dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai clinique sur un portail européen qui regroupera toutes les informations et données relatives à cet essai et qui sera, pour partie, accessible au public
- ◆ un examen scientifique et éthique en 2 parties d'évaluation dans un délai fixé :
  - > partie I : une évaluation coordonnée entre États membres aboutissant à une conclusion unique
  - > partie II : une évaluation par chaque État membre conduisant à une conclusion nationale
- ◆ le principe d'une autorisation tacite.

L'application de ce règlement impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les comités d'éthique des États membres. Afin de se préparer à l'application du nouveau règlement, l'ANSM a mis en place depuis le 28 septembre 2015 une « phase pilote », en lien avec des représentants des parties prenantes concernées (promoteurs académiques et industriels, comités de protection des personnes).

La France a été le premier pays européen à lancer une phase pilote en 2015. Le premier bilan, à six mois, fait apparaître des avancées positives pour l'ensemble des acteurs et montre la forte mobilisation collective pour renforcer l'attractivité de la recherche biomédicale européenne. Dans le cadre de cette phase, sur les 51 demandes d'autorisation d'essais cliniques reçues par l'ANSM, 26 ont été clôturées en mars et 21 ont abouti à une autorisation de l'Agence et à un avis favorable du comité de protection des personnes concerné.

Au 31 décembre 2015, 17 dossiers ont été reçus.

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES REÇUS PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE	2015
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	8
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	1
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	6
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	2
TOTAL	17

Parmi ces 17 dossiers :

- ◆ 9 ont été déposés par des promoteurs académiques et 8 par des industriels
- ◆ 3 essais de phase I, 3 essais phase I/II, 6 essais de phase II, 1 essai de phase III, 1 essai de phase III/IV et 3 études de phase IV.

## 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 nommément 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 2015, 22 spécialités pharmaceutiques ont été autorisées dans ce cadre, dont 13 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 10 216.

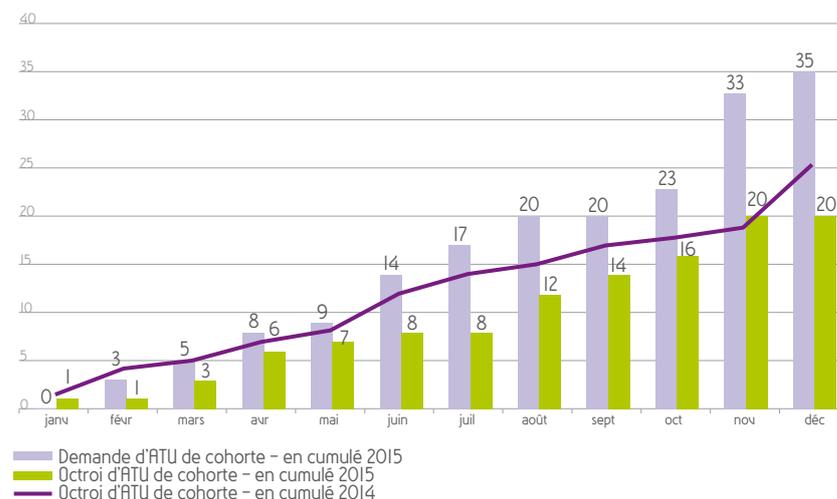
BILAN DES ATU DE COHORTE	2011	2012	2013	2014	2015
Octrois	7	15	9	33 *	22
Nombre de médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	11	11	7	26 *	25

\* Nombre de spécialités

NOMBRE DE PATIENTS INCLUS	2012	2013	2014	2015
ATU de cohorte	21 238 *	6 136	12 111	10 216

\* 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.

### ATU de cohorte Comparaison des données cumulées 2014 vs 2015



## Liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une ATU de cohorte (mars 2016)

SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE	SUBSTANCE ACTIVE	TITULAIRE
AZD9291 40 et 80 mg, comprimé pelliculé	AZD9291	Astrazeneca
BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer pour perfusion arrêt de l'ATUc : 01/03/2016	BlinatumomaB	AMGEN S.A.S
COBIMETINIB 20 mg, comprimés pelliculés arrêt de l'ATUc : 04/01/2016	Cobimetinib	Roche SAS
CUSTODIOL, solution de cardioplégie		Eusa Pharma (France) SAS
CYSTADROPS 0.55 %, collyre en solution	Chlorhydrate de cystéamine	Orphan Europe SARL
GALAFOLD 123 mg, gélule	Migalstat	Amicus Therapeutics UK Ltd
IDARUCIZUMAB 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion arrêt de l'ATUc : 20/02/2016	Idarucizumab	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
LCZ696 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimé pelliculé arrêt de l'ATUc : 14/03/2016	Sacubitril - Valsartan	Novartis Pharma SAS
LIKOZAM 1mg/ml, suspension buvable	Clobazam	Laboratoire Advicenne
LUMACAFTOR/IVACAFTOR VERTEX 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé	Lumacaftor/ivacaftor	Vertex Pharmaceuticals (France)
LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion	[177Lu]-DOTA0-Tyr3-octréotate	Advance Accelerator Applications SA
MYLOTARG 5 mg, lyophilisat pour solution pour perfusion	Gemtuzumab ozogamicin	Pfizer
NEODEX 40 mg, comprimé sécable	Dexaméthasone	Laboratoires CTRS
NOYADA 5 mg/5 ml, solution buvable NOYADA 25 mg/5 ml, solution buvable	Captopril	Martindale Pharmaceuticals Limited
OSPOLOT 50 mg, comprimé pelliculé et 200 mg, comprimé pelliculé sécable	Sultiame	Inresa
PALBOCICLIB 75 mg, 100mg et 125 mg, gélules	Palbociclib	Pfizer
SIRDALUD 4 mg, comprimé sécable	Tizanidine	Novartis Pharma
TMC 207 100 mg, comprimés arrêt de l'ATUc : 18/02/2016	Bédaquiline	Janssen-Cilag
UPTRAVI (selexipag) 200 ug, 400 ug, 600 ug, 800 ug, 1 000 ug, 1 200 ug, 1 400 ug, 1 600 ug, comprimés pelliculés ATUc octroyée le 21/03/2016	Selexipag	Actelion Pharmaceuticals France
WAKIX 20 mg, comprimé pelliculé quadrisécable	Pitolisant	Bioprojet Pharma

En complément, près de 25 000 ATU nominatives ont été délivrées en 2015, correspondant en moyenne à 2 000 patients traités chaque mois.

BILAN DES ATU NOMINATIVES	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de médicaments mis à disposition par an	227	221	241	208	219
Nombre d'ATU délivrées	25 384	26 326	27 550	25 521	24 791

NOMBRE DE PATIENTS INCLUS	2013	2014	2015
	19 982	18 831	17 829
ATU nominatives	dont 12 713 en initiation de traitement	dont 12 822 en initiation de traitement	<b>Dont 12 175 en initiation de traitement</b>

## L'accès à l'innovation *via* le nouveau cadre des recommandations temporaires d'utilisation ou RTU

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 bénéfice/risque favorable du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation demandées.

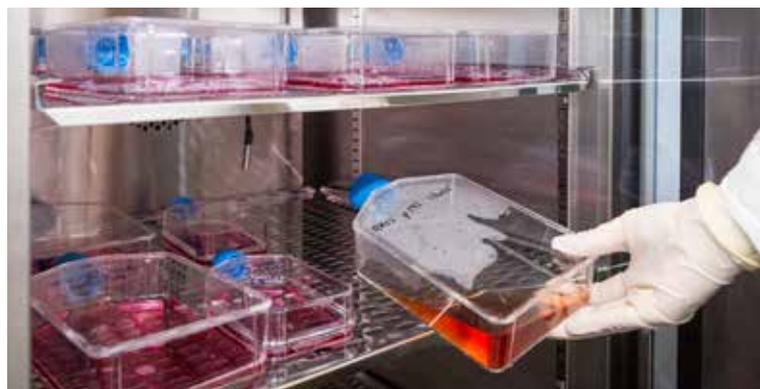
Les RTU sont élaborées pour une durée de 3 ans, renouvelable. Elles prévoient obligatoirement un suivi des patients avec recueil de données d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation hors AMM. Le laboratoire doit donc mettre en place et financer le suivi 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, 10 RTU ont été accordées au 31 décembre 2015 :

- ◆ 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 VIH positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1<sup>re</sup> intention (traitements locaux et colchicine),
  - ◆ traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2<sup>e</sup> 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)
- ◆ Verapamil 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 vedoluzimab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements (novembre 2015)
- ◆ Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les patients à haut risque (décembre 2015).



# L'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)



## Les médicaments autorisés par l'ANSM

Il existe 4 procédures d'autorisation 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 autoriser son médicament.

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

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

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

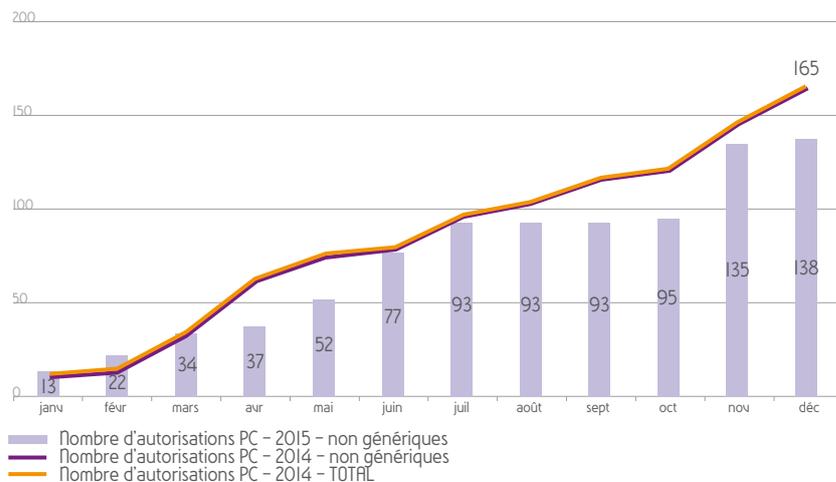
L'ANSM délivre donc les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que les médicaments autorisés selon les procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle car les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments sur le sol français sont soumises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

En 2015, le nombre d'AMM délivrées par l'ANSM (procédure nationale et procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle) accuse une très légère baisse par rapport à 2014 (502 contre 573). Le nombre de modifications est en forte progression passant de 6 419 à 8 507.

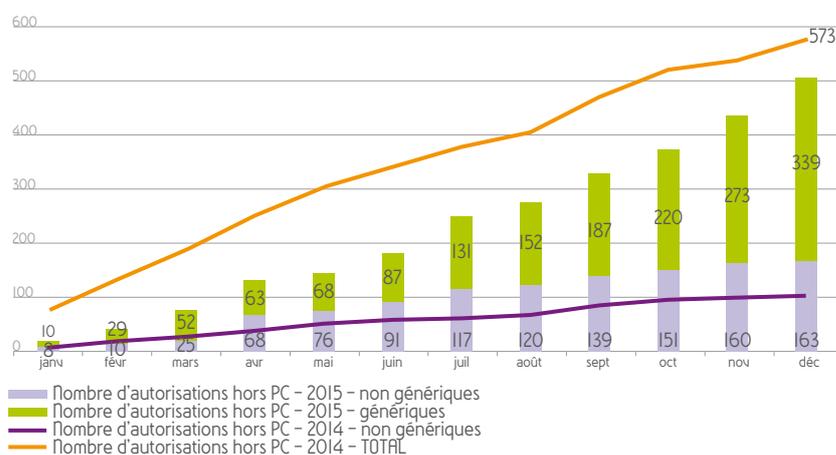
## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ 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 décentralisées 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

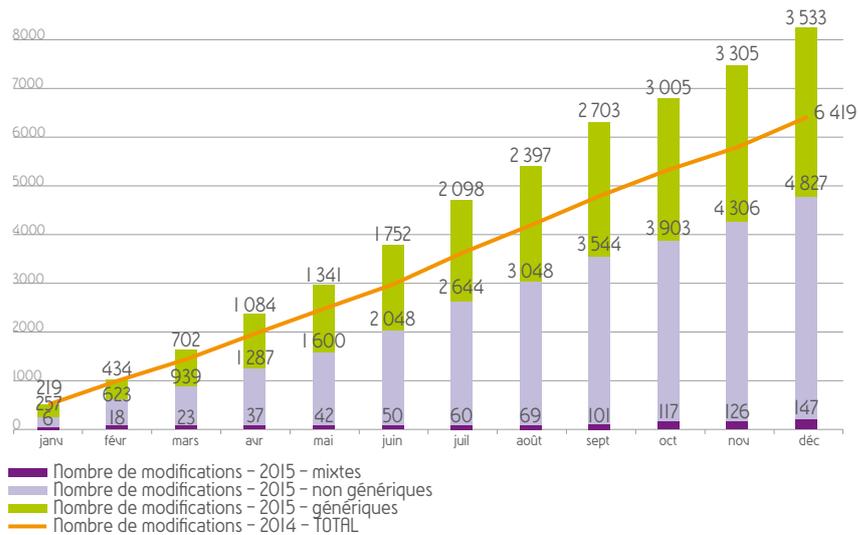
AMM autorisées  
en cumulé en NL  
Procédures centralisées  
2014 vs 2015



AMM autorisées  
en cumulé en NL  
Hors procédures centralisées  
2014 vs 2015



AMM modifications  
En cumulé en  
nombre de décisions  
2014 vs 2015



\* Données exprimées en nombre de dossiers (NL).

Une NL correspond à un dossier d'AMM déposé à l'ANSM. Une substance active à plusieurs dossiers, donc plusieurs NL

## Médicaments autorisés au niveau européen

PROCÉDURE CENTRALISÉE	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de dossiers	99	95	90	74	93
Dossiers rapporteur ou co-rapporteur attribués à la France	14	6	9	8	10

Source : EMA

PROCÉDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET DÉCENTRALISÉE	2011	2012	2013	2014	2015
Dossiers gérés par la France	380	316	260	307	334
Dossiers France État de référence	34	36	18	18	13

Source : EMA

## Médicaments autorisés par l'ANSM

BILAN DES AMM EN FRANCE	2011	2012	2013	2014	2015
Décisions sur AMM					
- dont octrois *	1 447*	1 091*	600*	576*	502*
- dont AMM nationales	550	464	340*	269*	168*
- dont AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	107	43	36*	36*	334*
- dont AMM en procédure européenne décentralisée	576	437	224*	271*	
- dont médicaments génériques	1 027	816	503*	467*	339*
Modifications **	7 752**	7 756**	8 169**	6 363**	8 507**
dont génériques		dont 1 002	dont 4 591	dont 2 912	dont 3 533

\* Donnée exprimée en nombre de spécialités - \*\* Donnée exprimée en nombre de décisions.

## L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

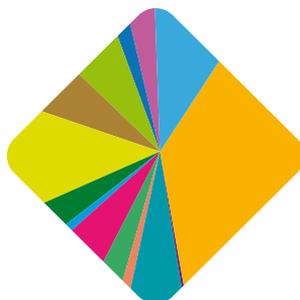
**Les médicaments orphelins** concernent des médicaments développés dans les maladies rares (prévalence < 5/10 000<sup>e</sup> dans l'Union européenne) et graves.

Le deuxième plan national maladies rares 2011-2014 prolongé jusqu'à fin décembre 2016, constitue un élément de contexte clé pour la stimulation, le développement et la commercialisation en France des médicaments orphelins. Il comporte 3 axes : améliorer la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche sur les maladies rares et amplifier les coopérations européennes et internationales. L'ANSM y participe notamment pour l'accès précoce aux médicaments dans le cadre de leur autorisation et de leur encadrement dans des situations hors AMM.

En 2015, 15 médicaments orphelins ont été autorisés, soit 16 % des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

MÉDICAMENTS ORPHELINS	2011	2012	2013	2014	2015
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	5/99	10/95	7/90	15/74	15/93

### Médicaments orphelins : répartition par domaine thérapeutique



10%	Voies digestives et métabolisme
38%	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
0%	Antiparasitaires et insecticides
6%	Sang et organes hématopoïétiques
1%	Système cardio-vasculaire
3%	Médicaments dermatologiques
6%	Anti-infectieux généraux à usage systémique
1%	Médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles
4%	Médicaments du muscle et du squelette
12%	Système nerveux
7%	Système respiratoire
7%	Organes sensoriels
2%	Hormones systémiques (hormones sexuelles exclues)
3%	Divers

Dans le domaine de la pédiatrie, la France et l'ANSM continuent à occuper une place importante dans l'évaluation des dossiers de Plans d'investigation pédiatrique (PIPs) qui détaille le développement clinique ainsi que préclinique, avec la formulation pédiatrique selon les âges des enfants. 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). En 2015, la France a été rapporteur ou peer-reviewer (c'est-à-dire co-rapporteur) pour 52 PIPs (dont 17 nouveaux dossiers). Elle occupe ainsi le 5<sup>e</sup> rang en Europe et le 3<sup>e</sup> rang sur les dix années de mise en œuvre du règlement pédiatrique européen. L'ANSM participe également à l'élaboration des recommandations générales ou thématiques en pédiatrie et participe aux sous-groupes de travail préclinique, formulation, besoins médicaux, extrapolation, nouveau-nés et règlement pédiatrique.

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de dossiers PIP France rapporteur ou peer-reviewer	50	58	59	57	55
Pourcentage par rapport au nombre total de PIP	7,6 %	7,2 %	6,6 %	6,4 %	6,3 %

#### FOCUS

### LA PROCÉDURE EUROPÉENNE CENTRALISÉE DES MÉDICAMENTS, VITRINE DE L'INNOVATION

[source Rapport d'activité 2015 de l'Agence européenne du médicament]

- ◆ 93 médicaments à usage humain ont reçu une autorisation de mise sur le marché en 2015, dont 39 nouvelles substances actives
- ◆ Un tiers des médicaments comportant une nouvelle substance active était destiné au traitement contre le cancer
- ◆ 4 médicaments ont reçu un avis défavorable du CHMP. Cinq autorisations ont été retirées sur ordre du CHMP
- ◆ Près d'un demandeur d'autorisation sur deux ayant bénéficié d'un avis favorable du CHMP en 2015 avait reçu un avis scientifique au cours de la phase de développement de son médicament. Ce chiffre s'élève à 85 % pour les médicaments contenant une nouvelle substance active. Deux médicaments sur quatre porteurs d'un avis défavorable avaient reçu un avis scientifique
- ◆ 92 % des avis favorables émis en 2015 étaient issus d'un consensus entre les membres du CHMP.

## Nouveaux médicaments ayant reçu un avis favorable du CHMP en 2015 : Faits marquants

NOM DU MÉDICAMENT	DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?	
Blinicyto (blinatumomab)	Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphie négatif	O, C
Entresto (sacubitril/valsartan)	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique	
Farydak (panobinostat)	Traitement du myélome multiple	O
Gardasil 9 (Vaccin contre le papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] [recombinant, adsorbé])	Vaccin pour la prévention de certaines maladies causées par neuf types d'HPV (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	
Hetlioz (tasimeltéon)	Traitement contre le trouble du cycle non-24 h-veille/sommeil chez des patients adultes totalement aveugles	O
Imlygic (talimogène laherparepvec)	Traitement du mélanome (type de cancer de la peau). Imlygic est le premier médicament de thérapie innovante (MTI) dérivé d'un virus génétiquement modifié qui permette d'infecter et de tuer les cellules cancéreuses.	
Intuniv (guanfacine)	Traitement du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)	
Jinarc (tolvaptan)	Traitement de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD)	O
Kanuma (sébélipase alfa)	Traitement du déficit en lipase acide lysosomale	O, A
Keytruda (pembrolizumab)	Traitement du mélanome	
Kyprolis (carfilzomib)	Traitement du myélome multiple	O, A
Lenvima (lenvatinib)	Traitement du cancer de la thyroïde	O, A
Mosquirix (Vaccin contre le plasmodium falciparum et l'hépatite B [recombinant, avec adjuvant])	Indiqué pour l'immunisation active contre le paludisme. Mosquirix constitue le premier vaccin antipaludique évalué par une agence de régulation pour un usage hors UE.	Art. 58
Nivolumab BMS (nivolumab)	Immunothérapie du cancer indiquée pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	
Opdivo (nivolumab)	Traitement du mélanome avancé (non résectable ou métastatique)	
Praluent (alirocumab)	Traitement visant à faire baisser de forts taux de cholestérol dans le sang de patients ne parvenant pas à contrôler leur cholestérol malgré la prise optimale de doses de statines ou qui ne peuvent pas prendre de statines.	
Praxbind (idarucizumab)	Antidote spécifique de l'anticoagulant Pradaxa (dabigatran éxétilate), lorsqu'une réversion rapide de ses effets est requise.	A
Repatha (évolocumab)	Traitement visant à faire baisser de forts taux de cholestérol dans le sang de patients ne parvenant pas à contrôler leur cholestérol malgré la prise optimale de doses de statines ou qui ne peuvent pas prendre de statines ; également indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.	
Saxenda (liraglutide)	Contrôle du poids en situation de surpoids et chez les patients adultes obèses.	
Strensiq (asfotase alfa)	Traitement de l'hypophosphatase déclarée durant l'enfance	O, E
Tagrisso (osimertinib)	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique présentant une mutation spécifique (T790M) du récepteur du facteur de croissance endothélial (EGFR).	A, C
Unituxin (dinutuximab)	Immunothérapie du cancer pour le traitement du neuroblastome à haut risque	O
Wakix (pitolisant)	Traitement de la narcolepsie	O
Zykadia (cécitinib)	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif	C

O = désignation de médicament orphelin ; A = évaluation accélérée ; C = autorisation conditionnelle ; E = circonstances exceptionnelles

## FOCUS

### BILAN DU « RAPPORTEURSHIP » DE LA FRANCE

L'activité de l'ANSM au niveau européen, en particulier en tant que rapporteur ou co-rapporteur sur les dossiers de demande d'AMM via une procédure centralisée, est stable depuis 2013. Parmi les 93 médicaments ayant reçu une opinion favorable du CHMP, la France a été rapporteur ou co-rapporteur pour 10 dossiers :

- ◆ AKYNZEO (netupitant/palonosetron)
- ◆ LUMARK (Lutetium (177Lu) chloride)
- ◆ PREGABALIN MYLAN (pregabaline)
- ◆ PREGABALIN MYLAN PHARMA (pregabaline)
- ◆ UNITUXIN (dinutuximab)
- ◆ KYPROLIS (carfilzomib)
- ◆ BLINCYTO (blinatumomab)
- ◆ GENVOYA (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide)
- ◆ WAKIX (pitolisant)
- ◆ ONCASPAR (pegaspargase).

## 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 ») qui 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 « princeps » de référence, 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 nationales ou européennes), exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques... Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments génériques en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information, sont identiques à celles des exploitants des médicaments de référence.

Les médicaments génériques et de référence ont les mêmes règles pour la prescription, la délivrance, et les conditions de surveillance. Toutes les informations sur les médicaments 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 2015

- ◆ Lancement d'un plan national de promotion des médicaments génériques piloté par l'IGAS et mise en œuvre par l'ANSM d'un ensemble d'actions visant à améliorer l'accès, l'information et la sécurité d'utilisation des médicaments génériques

## AMM pour des médicaments génériques

En 2015, 430 spécialités génériques sont inscrites au répertoire des médicaments génériques, représentant plus de 57 spécialités de référence (soit 32 principes actifs et 81 nouveaux groupes).

BILAN DES AUTORISATIONS DE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES	2011	2012	2013	2014	2015
AMM délivrées pour des médicaments génériques	1 027	816	503	468*	339
Nombre de groupes génériques inscrit au répertoire	1 087	1 139	1 005	1 044	1 077

\* 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, 9 missions d'inspection ont été réalisées en 2015, toutes à l'étranger et parmi lesquelles 2 ont été menées dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM autorisées via la procédure européenne centralisée. De plus, certains dossiers ont fait l'objet d'un suivi particulier, tel le dossier GVK Bio qui, suite à l'inspection en 2014 du site clinique basé à Hyderabad, a conduit à la suspension de 700 AMM de médicaments génériques à travers l'Europe. À la demande du CHMP et suite à la décision d'exécution de la Commission européenne dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil, ces suspensions ont été progressivement levées en 2015 dans l'ensemble des pays concernés. C'est dans ce contexte qu'un groupe de travail dédié aux études de bioéquivalence a été créé à l'ANSM en 2014 avec la participation des laboratoires afin de définir un plan d'action national dont l'objectif est d'améliorer la qualité des études de bioéquivalence en complément du plan d'action européen (EMA).

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

CARTOGRAPHIE DES RÉGIONS D'INSPECTION	2012 En nombre d'inspections	2013	2014	2015
Union européenne	3	1	2	2
Inde	15	10	8	3
Autres pays tiers à l'UE	2	0	0	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. Depuis 1999, l'Agence organise 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).

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

En 2015, le taux moyen des non-conformités est de 8 %, comparable au taux retrouvé pour les médicaments non génériques (7 %). 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. En 2013, l'ANSM a été référent scientifique pour la première étude sur le Clopidogrel. Depuis, 2 molécules sont contrôlées chaque année selon le même protocole auquel l'ANSM participe en tant que conseiller scientifique et par le contrôle des produits (Pramipexole, Témzolomide pour 2015).

CONTRÔLES PROGRAMMÉS	Bilan 2015	
	Lots contrôlés	% Non conformités détectées
Spécialités non génériques	124	7 %
Spécialités génériques	122	8 %
Matières premières génériques	74	7 %

GROUPES GÉNÉRIQUES CONTRÔLÉS EN 2015
Amisulpride
Atorvastatine
Bromazépam
Capécitabine
Tramadol (chlorhydrate)
Chlormadinone
Flécainide
Kétoprofène
Lamivudine/zidovudine
Lévétiracétam
Montélukast
Pramipexole
Ropinirole
Telmisartan
Témzolomide

## 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 vingtaine 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.

### Médicaments biosimilaires autorisés en 2015 dans le cadre de la procédure européenne centralisée

CLASSE	MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE	MÉDICAMENT DE RÉFÉRENCE	AIRE THÉRAPEUTIQUE
Hormone de croissance	Omnitrope	Genotropin	Hanisme pituitaire Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Turner
Epoétine	Epoétine alfa Hexal	Eprex	Anémie Transfusion de sang autologue Cancer Insuffisance rénale chronique
	Binocrit (époétine alfa)		
	Silapo (époétine zeta)		
	Retacrit (époétine zeta)		
	Abseamed (époétine alfa)		
Filgrastim	Tevagrastim	Neupogen	Cancer Transplantation de cellules-souches hématopoïétiques Neutropénie
	Ratiograstim		
	Biograstim		
	Zarzio		
	Filgrastim Hexal		
	Nivestim		
	Accofil		
	Crastofil		
Follitropine alfa	Bemfola	GONAL-f	Anovulation
	Ovaleap		
Insuline	Abasaglar	Lantus	Diabète
Etanercept	Benepali	Enbrel	Polyarthrite rhumatoïde, Spondylarthrite ankylosante, Psoriasis
Infliximab	Remsima	Remicade	Polyarthrite rhumatoïde, Crohn, Spondylarthrite ankylosante
	Inflectra		
	Flixabi		

## La libération des lots de vaccins et des 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 collégalement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (EDQM – Conseil de l'Europe).

Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests.

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

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

En 2015, la direction des contrôles a réalisé la libération de 100 % des lots de médicaments dérivés du sang. Pour les vaccins, l'année a été marquée par la libération d'une quantité importante de vaccin Prevenar® (500 lots). Les laboratoires de l'ANSM ont également été très impliqués dans la gestion des ruptures d'approvisionnement en vaccins contenant la valence coqueluche. Fin 2015, l'ANSM a émis les premiers bulletins d'analyse pour la libération des lots de Dengvaxia, vaccin contre la Dengue à destination du Mexique. Ce vaccin devrait obtenir une AMM européenne en 2017. L'Agence pourra ainsi libérer rapidement les premiers lots pour les départements français des Antilles.

### Libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang

INDICATEURS	Cumul 2015	Évolution par rapport à 2014
Lots certifiés	3 958	+ 9 %
- dont vaccins	2 246	+ 9 %
- dont médicaments dérivés du sang et pools de plasma	1 712	+ 8 %

Lire aussi le focus sur les vaccins page 28.

## 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 post-don et des incidents de la chaîne transfusionnelle [voir page 32].

AVIS RENDUS POUR DES PRODUITS SANGUINS LABILES		2011	2012	2013	2014	2015
Nouvelles demandes	Avis favorables	10	2	3	6	4
Modifications	Avis favorables	11	8	15	7	4
	Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL	3	1	1	3	2

**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, ...). 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.

AUTORISATION DE PROCÉDÉS	2011	2012	2013	2014	2015
Préparations de thérapie cellulaire	52	44	30	9	9
Tissus	17	29	23	24	18

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ Plasma thérapeutique sécurisé par solvant-détergent : de PSL à médicament, changement de statut juridique. (janvier 2015)



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

La transparence des processus de décision  
et les principes de recours à l'expertise/80

Les instances consultatives et la préparation de leur renouvellement/81

Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques/85

Échange et partage de l'information avec les parties prenantes/88

Le développement des outils de diffusion de l'information/96

L'ancrage national auprès des acteurs de la santé et de la recherche/98

Les travaux européens/107

## La transparence des processus de décision et les principes de recours à l'expertise



Les quatre commissions, les comités techniques et les 28 groupes de travail de l'ANSM constitués en 2013, ont poursuivi leurs travaux en 2015.

Le recours à ces instances intervient dès lors qu'une question nécessitant l'avis d'experts externes se pose. Les instances rendent des avis consultatifs qui constituent un élément supplémentaire pour éclairer le directeur général de l'ANSM dans le processus de décision.

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.

Un bilan d'activité des commissions consultatives a conduit à l'intégration des missions de la commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits à celles de la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Le conseil d'administration de l'ANSM s'est prononcé favorablement pour cette réforme lors de sa séance du 25 juin 2015. Ainsi, à partir de mars 2016, l'ANSM s'appuiera sur l'expertise de 3 commissions consultatives, dont la composition et les missions ont été ajustées en conséquence :

- ◆ commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (16 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).

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

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

Afin de limiter et de gérer les risques liés aux liens d'intérêts, dès la constitution de ces instances consultatives 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'intérêts subsistants sont croisés avec l'ordre du jour de chaque réunion. Les déclarations publiques d'intérêts de tous les experts externes, participant aux différentes instances, de même que celles de plus de 600 salariés de l'Agence, sont consultables sur le site 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.

Plus de 32 heures de débats filmés lors des 12 commissions réunies en 2015 sont disponibles sur le site : 41 vidéos pour 32 sujets différents.

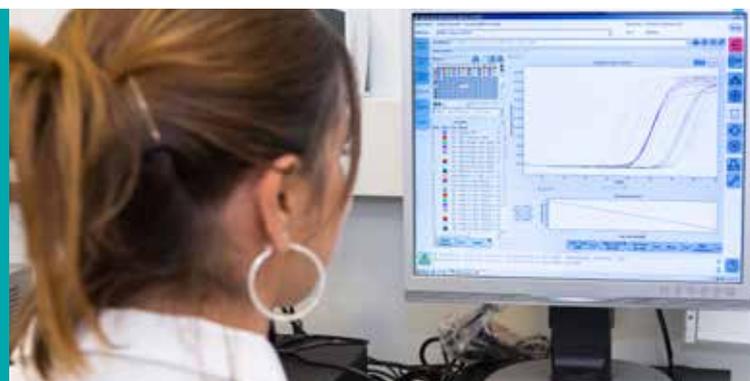
Par ailleurs, les ordres du jour et les comptes rendus des comités techniques, groupes de travail et comités d'interface sont mis en ligne régulièrement.

En 2014, quelques modifications portant essentiellement sur les groupes de travail ont été apportées à la liste des instances initialement créées en 2012 afin de les adapter aux besoins de l'ANSM. Le nombre total d'instances était, fin 2015, de 4 commissions consultatives, 4 comités techniques, 5 comités de la pharmacopée, 28 groupes de

travail, 5 comités d'interface et 9 comités scientifiques spécialisés temporaires.

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

## Les instances consultatives et la préparation de leur renouvellement



### Les travaux des quatre commissions consultatives

COMMISSION	Président Vice-président	Date d'installation	Nombre de réunions en 2015
commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé	W Rozenbaum M Biour	26 mars 2013	8
commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé	P Ambrosi L De Calan	19 mars 2013	3
commission des stupéfiants et psychotropes	M Mallaret N Authier	21 mars 2013	4
commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits	J Ancellin D Cugy	25 avril 2013	3

### La commission d'évaluation initiale

s'est prononcée en 2015 sur :

- ◆ 18 autorisations temporaires d'utilisation de cohorte
- ◆ 8 recommandations temporaires d'utilisation.

L'année 2015 a été particulièrement marquée par la mise en place des RTU pour Avastin® (bévacizumab) dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative et pour Truvada® (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) dans la prophylaxie pré-exposition du VIH chez les personnes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée. Par ailleurs, la commission a été systématiquement informée des dossiers examinés lors des séances du comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP).

### La commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

a rendu 24 avis sur 18 dossiers présentés en 2015 :

- ◆ 12 dossiers de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque
- ◆ 10 avis rendus sur le rapport bénéfice/risque de médicaments
- ◆ 3 avis relatifs à des demandes de réévaluation de médicaments
- ◆ 10 avis relatifs à des modifications d'autorisation de mise sur le marché (modifications de résumés des caractéristiques des produits)
- ◆ 1 avis relatif à des modifications des conditions de prescription et de délivrance
- ◆ 4 dossiers d'arrêts de commercialisation.

Par ailleurs, la commission a été systématiquement informée 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).

### La commission des stupéfiants et psychotropes

a rendu 17 avis portant sur 12 dossiers présentés en 2015 dont la majorité concerne 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.

Parmi les dossiers marquants discutés lors des séances de cette commission, figurent notamment :

- ◆ la mise en place d'un programme de distribution de naloxone en France pour réduire le risque de décès par overdose aux opiacés chez les usagers de drogue et les modalités de mise à disposition
- ◆ l'évaluation des risques d'abus et d'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques (« purple drank ») chez les adolescents et les jeunes adultes
- ◆ l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du potentiel thérapeutique du cannabidiol (CBD) et l'évaluation des risques liés à l'usage de cigarettes électroniques contenant du CBD extrait de chanvre.

### La commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé

a rendu 2 avis en 2015. Le premier porte sur un document d'information à destination du grand public sur les risques liés à la technique de chirurgie réfractive au laser et le second sur les dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

## 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.

COMITÉ	Date de création	Nombre de réunions en 2015
Comité technique de pharmacovigilance	15 mars 2013	11
Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance	27 mars 2013	5
Comité technique d'hémovigilance	21 mai 2013	5
Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance	1 <sup>er</sup> août 2013	3

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

## 28 groupes de travail en 2015

Les groupes de travail sont des instances d'expertise, constitués au maximum d'une vingtaine 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. Ils ont été créés en février 2013 pour une durée de 3 ans.

Le conseil d'administration du 11 décembre 2014 a délibéré sur une actualisation de la liste des groupes de travail. Il s'agissait essentiellement de la suppression de certains groupes qui ne se sont jamais réunis ou du réajustement du périmètre de certains groupes afin de mieux correspondre aux besoins de l'ANSM. Fin 2014, il existait 28 groupes de travail : 9 liés à des pathologies (13 auparavant) et 19 groupes transversaux (23 groupes auparavant).

Quelques adaptations sont intervenues en 2015, à la suite notamment d'un appel à candidatures lancé fin 2014 qui a permis de recruter des experts complémentaires.

Un appel à candidatures a été lancé le 3 novembre 2015 afin de renouveler les groupes de travail dont le mandat est arrivé à échéance en février 2016.

### Listes des groupes de travail en 2015

GT médicaments utilisés en oncologie et hématologie
GT médicaments de diagnostic et médecine nucléaire
GT médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose
GT médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie
GT médicaments de neurologie, psychiatrie, et anesthésie
GT médicaments des maladies infectieuses
GT vaccins
GT médicaments d'hépto-gastroentérologie et des maladies métaboliques rares
GT médicaments de dermatologie
GT conditions de prescription et de délivrance des médicaments
GT médicaments génériques et sur la 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 thérapies innovantes
GT médicaments de prescription médicale facultative
GT interactions médicamenteuses
GT reproduction, allaitement et grossesse
GT erreurs médicamenteuses
GT pédiatrie
GT études épidémiologiques des produits de santé
GT sécurité non clinique
GT dispositifs médicaux de diagnostic et du plateau technique
GT gaz à usage médical
GT recherche biomédicale
GT produits cosmétiques, substances et produits biocides et produits de tatouage
GT toxicovigilance des médicaments
GT produits sanguins labiles et donneurs de sang
GT receveurs de produits sanguins labiles

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

## 5 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 et comptent parmi leurs membres des représentants de l'industrie.

COMITÉ	Nombre de réunions en 2015
Produits biologiques et thérapies innovantes	4
Homéopathie	4
Plantes médicinales et huiles essentielles	4
Préparations pharmaceutiques/pharmacotechnie	2
Substances chimiques	4

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

## 14 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 2015, 12 CSST se sont réunis. En décembre 2015, 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 2015
Enquête sur les dispositifs de transport automatisé des produits sanguins labiles	16 octobre 2013	2
Transplantation de microbiote fécale – Retour d'expérience	9 septembre 2014	1
Curares et réactions anaphylactiques	23 juillet 2014	1
Sédation pédiatrique lors des examens de diagnostic	23 juillet 2014	1
Vaccins anti-HPV et maladies auto-immunes	17 juin 2014	2
Allergènes	23 juillet 2014	1
Accélérateurs d'électrons pour la radiothérapie	17 novembre 2015	0
RTU Baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool	7 octobre 2015	1
RTU Nifédipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré	24 septembre 2015	0
Implants mammaires et lymphomes à grandes cellules	10 mars 2015	3
Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables	5 mars 2015	1
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> impliqués dans le calcul de risque de la trisomie 21 foetale	23 février 2015	2
Évaluation du traitement antibiotique des infections urinaires	4 décembre 2014	1
RTU Truvada en prophylaxie pré-exposition	19 décembre 2014	3

Les ordres du jour de chaque séance et les comptes rendus sont publiés sur le site internet de l'Agence.

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 une fois en 2015.

## Préparation du renouvellement des instances consultatives

La durée du mandat des membres des instances consultatives étant de trois ans, l'ANSM a préparé dès 2015 le renouvellement de ses instances mises en place en 2012 et 2013. L'Agence a ainsi lancé le 24 septembre 2015 un appel à candidatures pour renouveler la composition des trois commissions consultatives et, le 3 novembre 2011, un appel à candidatures pour renouveler la composition de ses groupes de travail et pour enrichir son vivier d'experts ponctuels. Les candidatures ont été reçues jusqu'à début décembre 2015.

### 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 I relatif à la transparence des liens d'intérêts, comporte d'importantes dispositions en matière de déontologie et renforce les mesures de transparence concernant les liens d'intérêts.

Pour faire face à ces nouvelles exigences, l'Agence s'est dotée depuis avril 2012 d'un service spécifiquement en charge de la déontologie de l'expertise, qui s'appuie sur un comité de déontologie, lesquels sont placés auprès du directeur général.



## La poursuite de la politique de sensibilisation du personnel et des collaborateurs de l'ANSM à l'impératif déontologique

En 2015, l'effectivité de l'application des règles déontologiques est demeurée une priorité d'action pour l'ANSM.

- ◆ Une charte de déontologie propre à l'ANSM a été rédigée énonçant, à partir de l'expérience acquise, l'ensemble des règles et comportements à adopter par le personnel de l'Agence et ses collaborateurs dans le cadre des missions qui leur sont confiées. Cette charte a été présentée devant le comité de déontologie de l'ANSM le 15 décembre 2015 pour une adoption et publication au premier semestre 2016.

- ◆ 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'intérêts des candidats avec, le cas échéant, la définition des mesures de prévention à mettre en place afin de prévenir tout risque de conflit d'intérêts. 32 dossiers de candidats lors de la phase de prérecrutement et 31 dossiers d'internes en pharmacie ou de stagiaires ont ainsi donné lieu en 2015 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 2015 sur 16 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

Toute nomination au sein d'une instance collégiale de l'ANSM (commission, GT, CSST) fait l'objet d'une analyse préalable par le service de déontologie des liens d'intérêts présentés par chaque membre à partir de la déclaration publique d'intérêts remplie par celui-ci, du CV et des informations contenues dans la base de données Transparence santé pour identification des éventuelles activités incompatibles avec un tel mandat ou des risques de situations de conflits d'intérêts qu'il conviendra de prévenir. Ainsi, dans le cadre du renouvellement en 2016 des instances consultatives de l'ANSM, le service de déontologie a réalisé 373 analyses déontologiques au 31 décembre 2015.

## 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 2015, ont été conduites :

- ◆ quatre missions d'audit portant sur la prise en compte du risque déontologique dans différents processus décisionnels de l'Agence relatifs aux dispositifs médicaux, à la nomination par l'ANSM d'experts auprès de l'EMA, ainsi qu'au fonctionnement des instances consultatives de l'ANSM (GT, CSST et comités techniques).

- ◆ sept opérations de contrôle de conformité des déclarations publiques d'intérêts (DPI) portant sur 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 1039 DPI ainsi contrôlées.



Ces opérations de contrôle portent sur :

- ◆ la conformité des déclarations au regard de l'obligation d'avoir une déclaration d'intérêts à jour datant de moins d'un an et publiée
- ◆ la cohérence du contenu de ces déclarations au regard des informations rendues publiques (exemple : base de données Transparence santé).

Une mission d'enquête administrative chargée de dresser un état des lieux sur le rôle des experts cités dans les articles Mediapart des 24 et 25 mars 2015 au sein des instances consultatives de l'ANSM a été confiée au service de déontologie de l'expertise. Cette mission a donné lieu à la rédaction de 3 rapports remis au directeur général dont la synthèse a été publiée sur le site internet de l'Agence.

Au total, en 2015, le service de déontologie de l'expertise de l'ANSM a rendu 2142 analyses qui se répartissent comme suit :

Répartition  
cumulée des analyses  
2015



- 54% ■ Nombre d'analyses portant sur l'expertise externe
- 41% ■ Nombre d'analyses portant sur l'expertise interne
- 2% ■ Nombre de contributions suite à des demandes institutionnelles
- 3% ■ Nombre d'analyses suite à des demandes des directions ANSM (notamment DIRCOFI, DRH, DSI, DSSE)

## L'activité du comité de déontologie

Créé par décision du directeur général en date du 4 mai 2012 (JO du 1<sup>er</sup> juillet 2012), le comité de déontologie est une instance consultative placée auprès du directeur général qui peut être saisie de toute question relative à la déontologie.

Il s'est réuni 2 fois en 2015 et a examiné des dossiers de recrutements externes et de repositionnement interne. Il a aussi été associé à la rédaction de la charte de déontologie dont le contenu lui a été présenté en décembre 2015.

Après trois ans de fonctionnement du comité, une réflexion a été engagée afin, d'une part, d'étendre son domaine d'intervention à la formulation de recommandations et de propositions de caractère général sur les mesures susceptibles de prévenir des manquements à l'indépendance de l'expertise et, d'autre part, de renforcer son indépendance en l'ouvrant à des personnalités extérieures.

La mise en place de ce comité de déontologie ainsi modifié devrait intervenir au premier semestre 2016.

## Échange et partage de l'information avec les parties prenantes

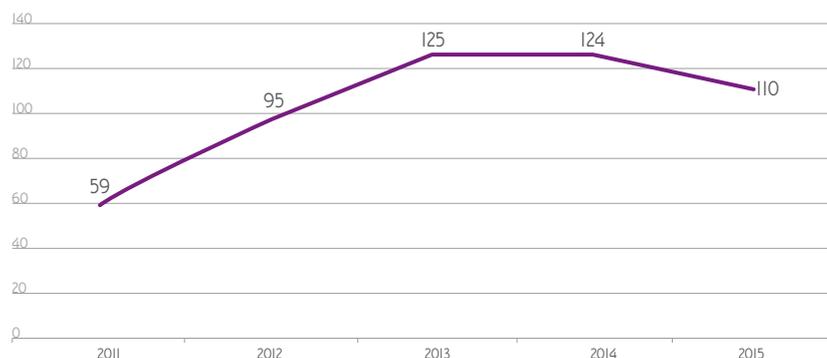


L'ANSM produit une information de référence sur la sécurité des produits de santé à l'intention des professionnels de santé et des patients, qu'elle diffuse régulièrement à travers divers vecteurs d'information adaptés à ces publics. Elle fournit aux industriels les informations et outils nécessaires à leurs échanges avec l'Agence. Par ailleurs, elle répond à de nombreuses demandes d'information de la presse, des parlementaires et des associations de patients et d'usagers du système de santé qui ont un rôle de relais d'information auprès de la société civile.

### L'information des professionnels de santé

En 2015, l'ANSM a diffusé 110 points d'information, 31 rapports scientifiques, bilans ou états des lieux thématiques, et 11 bulletins (vigilances, actualités, innovation). Les points d'information les plus consultés ont été ceux relatifs à la suspension des AMM de 25 médicaments commercialisés en France (335 500 visites), aux nouveaux anticoagulants oraux (76 000 visites), à la suspension temporaire de l'activité d'une société commercialisant des produits d'allergologie (30 000 visites), au renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate (23 000 visites).

Points d'information diffusés de 2011 à 2015



### Les rapports publiés en 2015

Les travaux de l'ANSM concernant les différents produits de santé (études de pharmaco-épidémiologie, évaluations, enquêtes, contrôles, inspections...) ont donné lieu à différents rapports destinés aux professionnels de santé, à la communauté scientifique mais aussi aux patients. Une vingtaine de rapports, études, synthèses a été publiée en 2015 concernant des médicaments, dispositifs médicaux et biocides.



## Antibiotiques

Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable – Synthèse (17/11/2015)

## Vaccins anti-HPV

Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique – Rapport final (14/09/2015)

## Produits de santé et amaigrissement

Évaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement – Rapport (07/07/2015)

Risques liés aux pratiques d'amaigrissement reposant sur l'usage de produits de santé – Messages pour le grand public (07/07/2015)

Risques liés aux pratiques d'amaigrissement reposant sur l'usage de produits de santé – Messages pour les professionnels de santé (07/07/2015)

## Isotrétinoïne

Étude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France (13/05/2015)

Étude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France – Période 2007/2013 (13/05/2015)

## Autres

La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques – Rapport (15/07/2015)



## RAPPORTS ET RECOMMANDATIONS SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

### Tests de diagnostic

Contrôle du marché des tests de diagnostic rapide pour la détermination du statut immunitaire vis-à-vis du tétanos – Rapport (09/12/2015)

Contrôle du marché des tests urinaires sur bandelette utilisés dans le cas de suspicion d'infection urinaire – Rapport (05/11/2015)

### Prothèses

Prothèses totales de hanche et éléments constitutifs – Synthèse d'inspections (28/05/2015)

Étude des facteurs associés aux révisions sur prothèses totales de hanche (PTH) : rôle du mode d'ancrage (cimentage) et des constituants prothétiques (couple de frottement) dans les révisions chirurgicales – Rapport (28/05/2015)

### Lève-personnes

Mise au point sur la bonne utilisation des lève-personnes – Rapport (05/11/2015)

### Amalgames dentaires

Le mercure des amalgames dentaires – Actualisation des données – Rapport (11/05/2015)

### Matériel chirurgical

Pincettes de fusion tissulaire : bilan du suivi des signalements de matériovigilance (2011-2014) et recommandations (16/04/2015)

Systèmes d'électrocoagulation en arthroscopie : rappel de bonne utilisation pour prévenir le risque de brûlure cutanée (14/04/2015)

Endoscopes et produits de désinfection : bilan des signalements de matériovigilance (2010-2013) (20/07/2015)

### Autres

Dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie et stérilisés à l'oxyde d'éthylène – Rapport (13/10/2015)

Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants – Bilan d'activité 2014 (09/10/2015)

Évaluation des notices d'instruction des dispositifs de tomosynthèse mammaire – Recommandations (03/04/2015)

Évaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre du marquage CE (22/01/2015)

Enquête sur les milieux de transport et conservation cellulaires destinés aux analyses d'anatomie et cytologie pathologiques dans les pathologies du col de l'utérus (virus HPV) – Synthèse d'inspection (06/05/2015)

### Biocides

Bilan des opérations surveillance du marché des produits biocides depuis l'entrée en application du règlement 528/2012 (07/04/2015)



## Renforcement des échanges avec les professionnels de santé

En 2015, l'Agence a approfondi les échanges avec les professionnels de santé. C'est en effet une des priorités de l'Agence. Des réunions de concertation ont été organisées, en fonction des sujets, avec les professionnels de santé concernés, notamment au sujet du valproate de sodium et des benzodiazépines. Des rencontres régulières avec les Ordres, dans le cadre de conventions, et avec des sociétés savantes ou des organismes professionnels représentatifs ont permis, selon les problématiques, de prendre en compte les pratiques du terrain pour mieux accompagner les actions entreprises par l'Agence et faciliter les éventuelles modifications de prescriptions ou d'utilisation des médicaments.

## L'information des patients

L'ANSM produit une information de référence sur les produits de santé à destination des patients afin de répondre aux questions légitimes qu'ils se posent, dans un contexte où beaucoup d'informations, parfois contradictoires ou alarmistes, circulent. L'arrêt brutal d'un traitement sans avis médical peut constituer un risque grave pour certains patients. L'ANSM s'est attachée en 2015 à développer les moyens d'apporter aux patients une information complète, transparente, compréhensible par tous et facilement accessible. Sur les sujets complexes, des « questions-réponses » spécifiquement destinées aux patients sont publiées sur le site internet. Par ailleurs, les points d'information proposent, lorsque la situation le justifie, des recommandations pour les patients, de façon symétrique aux recommandations pour les professionnels de santé.

Ces informations font l'objet d'échanges réguliers avec les représentants des patients et des usagers, notamment dans le cadre du comité d'interface avec les associations de patients et de la journée annuelle d'information et d'échanges.

## La journée annuelle avec les associations de patients

Le 12 mars 2015, s'est tenue la troisième journée d'information et d'échanges avec les associations de patients. Organisée au Cercle national des Armées de Paris, cette journée a réuni une centaine de participants dont 85 représentants d'associations. Parmi les sujets abordés figuraient le bilan des appels à projets lancés par l'ANSM auprès des associations, les ruptures d'approvisionnement des médicaments, la déclaration des effets indésirables des médicaments, la nouvelle réglementation européenne sur les essais cliniques ou encore les travaux de l'Agence dans le domaine de la pédiatrie.

## Le comité d'interface avec les associations de patients

Le comité d'interface avec les associations agréées de patients ou d'usagers du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé a été créé le 5 juin 2013 et comprend 14 membres, 7 membres titulaires représentant les associations de patients et d'usagers et 7 membres titulaires pour l'Agence ; 14 suppléants ont été désignés dans les mêmes conditions. Il s'est réuni 3 fois en 2015 autour de problématiques telles que les mesures mises en place par l'ANSM pour renforcer la sécurité de certains médicaments (isotrétinoïne, valproate...), la surveillance des dispositifs médicaux, les essais cliniques, les médicaments biosimilaires...

Un nouveau groupe de travail a été créé en novembre 2015, consacré aux médicaments utilisés en pédiatrie. Il permet des échanges réguliers sur les points de préoccupation dans le champ des médicaments utilisés chez les nouveau-nés, les jeunes enfants et les adolescents. Il s'est réuni une deuxième fois en décembre 2015 et va poursuivre ses travaux.



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 2015	LISTE DES GROUPES DE TRAVAIL	Nombre total de réunions groupes de travail en 2015
Comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'usagers du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé	4	Médicaments utilisés en pédiatrie	2

Par ailleurs, une dizaine de réunions se sont tenues en 2015 entre des directions de l'ANSM et des associations afin d'échanger et de recueillir les différents points de vue sur des thématiques particulières.

### Le soutien aux projets associatifs

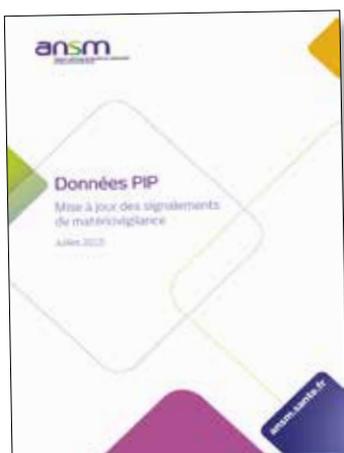
En 2015, l'ANSM a lancé le quatrième appel à projets compétitif auprès des associations de patients afin de promouvoir des initiatives visant à favoriser le bon usage et la sécurité d'emploi des médicaments et autres produits de santé. Parmi les 15 projets éligibles, la procédure de sélection a permis d'en retenir 6 qui couvrent des thématiques variées et correspondent 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 est de 149 110 euros.

### Questions-réponses destinées aux patients publiées en 2015 par l'ANSM

- ◆ Suspension temporaire de l'activité de la société Stallergenes (21/12/2015)
- ◆ Isotrétinoïne orale (05/11/2015)
- ◆ Profil de sécurité d'emploi des Quinolones administrées par voie générale (15/10/2015)
- ◆ Malformations congénitales et troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de mères traitées par valproate et ses dérivés (Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®) pendant la grossesse (26/05/2015)
- ◆ Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK) (05/05/2015)
- ◆ Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance – Informations pour le grand public (20/03/2015)





**FOCUS**

**LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS : DES UTILISATEURS SATISFAITS MAIS UN OUTIL TROP PEU CONNU**

[www.medicaments.gouv.fr](http://www.medicaments.gouv.fr)

Plus d'un an après l'ouverture, en octobre 2013, de la base de données publique des médicaments, une enquête a été conduite par la société Liavoice à la demande de l'ANSM afin d'estimer la notoriété de la base et mesurer la satisfaction des utilisateurs.

Cette enquête a été menée en trois temps :

- une enquête de notoriété réalisée par téléphone auprès d'un échantillon de 2 001 personnes,
- une enquête de satisfaction réalisée auprès des utilisateurs de la base de données via la diffusion d'un questionnaire en ligne directement accessible depuis la base (531 réponses obtenues),
- une série d'entretiens individuels menés auprès de 20 personnes (professionnels de santé et grand public).

**Les principaux enseignements de cette enquête :**

- ◆ **une notoriété encore inexistante.** Ainsi, sur les 2 001 personnes interrogées par téléphone, aucune n'a cité spontanément la base de données publique des médicaments comme source d'information. Lorsque cette base est proposée, 7 % d'entre eux déclarent en avoir déjà entendu parler. Parmi ces 7 %, 25 % indiquent l'utiliser<sup>4</sup>.
- ◆ **une satisfaction importante des utilisateurs.** Les résultats de l'enquête montrent que les utilisateurs de la base, grand public comme professionnels de santé, sont très satisfaits. Ainsi 85 % se déclarent satisfaits de la clarté de la mise en page, 82 % de la facilité pour trouver les informations recherchées, 88 % de la compréhension des informations délivrées, 83 % de la fiabilité des informations délivrées et 81 % de l'exhaustivité des informations présentées. 85 % des personnes considèrent avoir trouvé les informations qu'ils étaient venus chercher.
- ◆ la base de données est majoritairement consultée par les professionnels de santé (58 % des utilisateurs) avec une forte représentation des pharmaciens (54 % de tous les professionnels de santé). Les professionnels de santé sont plutôt des utilisateurs habituels de la base, alors que le grand public a une utilisation plutôt occasionnelle.
- ◆ plus de 90 % des professionnels de santé disent utiliser la base de données pour un usage professionnel hors consultation. Seulement 15 % des professionnels de santé indiquent l'utiliser avec le patient. Ce chiffre est ramené à 55 % pour les médecins généralistes.



Les résultats de cette enquête viennent enrichir la réflexion qui est actuellement entreprise par les différentes institutions pour définir les évolutions ultérieures de la base, évolutions qui s'inscriront dans le programme de travail de 2016.

Fin décembre 2015, près de 22,7 millions de pages de la base de données publique des médicaments avaient été consultées (contre 12 millions fin 2014).

4. Perte d'utilisateur équivalente pour l'ensemble des bases de données sur le médicament (Nidal, Thésorimed et Eureka Santé). En revanche, 60 % des personnes qui connaissent Doctissimo déclarent l'utiliser.



## FOCUS

### PARTICIPATION AUX CONGRÈS PROFESSIONNELS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

La présence de l'ANSM aux congrès professionnels permet des échanges directs et la sensibilisation des professionnels de santé aux sujets portés par l'Agence et aux vecteurs d'information mis en place à leur intention. En 2015, l'ANSM a concentré sa présence sur 3 événements à destination des médecins généralistes, principaux prescripteurs des produits de santé :

- ◆ 16<sup>e</sup> Congrès des internes en médecine générale (ISNAR), 30 et 31 janvier 2015
- ◆ 9<sup>e</sup> Congrès de Médecine Générale France (CMGF), 26 au 28 mars 2015
- ◆ 15<sup>e</sup> Congrès du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE), 26 et 27 novembre 2015

## FOCUS

### DES RÉUNIONS THÉMATIQUES POUR LES PATIENTS ET USAGERS, LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET LES INDUSTRIELS

L'ANSM a organisé 2 journées et une réunion thématique destinées à des publics spécifiques :

- ◆ 3<sup>e</sup> journée d'information et d'échanges avec les associations de patients, 12 mars 2015 (lire page 90)
- ◆ 2<sup>e</sup> journée d'information et d'échanges avec les CRPV, 18 novembre 2015
- ◆ réunion d'information sur le nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments, 29 juin 2015.

## FOCUS

### DEUXIÈME JOURNÉE D'INFORMATION ET D'ÉCHANGES AVEC LES CRPV

L'ANSM a réuni le mercredi 18 novembre 2015 au ministère des Affaires sociales et de la Santé, 90 représentants des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et une cinquantaine de représentants de l'Agence et du ministère pour évoquer l'évolution des relations entre les CRPV et l'ANSM ainsi que la place des CRPV dans la surveillance des médicaments au regard des réformes en cours : réforme des vigilances et nouvelle carte des régions.

Cette journée d'échanges a été introduite par Benoît Vallet, directeur général de la santé, qui a rappelé, au-delà du recueil des notifications de pharmacovigilance, les missions d'information, de formation, d'expertise et de recherche des CRPV, un réseau indispensable pour l'action de l'ANSM et de la direction générale de la santé (DGS). Pour sa part, Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, a rappelé que la surveillance était la priorité de l'Agence, son premier axe stratégique d'action et qu'un dispositif de pharmacovigilance solide ne se concevait pas en dehors du réseau des CRPV. Un réseau qui doit être maintenu et développé.

Trois tables rondes se sont ensuite succédées :

- ◆ la première a été consacrée à un état des lieux des relations entre l'ANSM et les CRPV. 2 représentants de CRPV et deux représentants de l'ANSM ont échangé leurs points de vue à partir d'exemples concrets.
- ◆ la deuxième table ronde a été consacrée à la gouvernance des CRPV avec la participation également de 2 représentants de CRPV et 2 représentants de l'ANSM. Les modalités de la nouvelle gouvernance des CRPV ont été développées avec notamment la mise en place des organisations et des outils qui permettront de mieux répondre collectivement aux missions communes.
- ◆ enfin, lors de la troisième table ronde, Benoît Vallet (directeur général de la santé), Christian Thuillez (conseiller enseignement recherche auprès du DGOS), Dominique de Wilde (représentante de la conférence des directeurs généraux de CHU – CHU de Reims) et Dominique Martin (directeur général de l'ANSM) ont débattu sur la place du réseau des CRPV dans la surveillance du médicament.



## L'information des industriels

Le site internet de l'ANSM met à disposition des industriels les informations, formulaires et procédures relatifs à leurs interactions avec l'ANSM : gestion des établissements et autorisations, bonnes pratiques, mise à disposition des produits de santé, surveillance des produits, contrôle de la publicité... Ces documents sont régulièrement actualisés pour prendre en compte les évolutions législatives et réglementaires.

Les industriels ont également accès, à partir du site de l'ANSM, à différentes applications, répertoires, avis aux demandeurs...

Un point d'information mensuel relayant les informations du Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh) est notamment destiné aux industriels qui peuvent y trouver les informations concernant l'évolution des procédures et les décisions du CMDh.

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

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

COMITÉ	Nombre de réunions des comités en 2015	LISTE DES GROUPES DE TRAVAIL	Nombre total de réunions groupes de travail en 2015
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	12
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	9
Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries des produits à finalité cosmétique	0	Pratiques industrielles Modalités d'interaction entre les organisations professionnelles et l'ANSM en dehors du champ de l'inspection Recommandations de bon usage des produits cosmétiques	3

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



## Les relations avec la presse : accompagnement et anticipation

En 2015, l'ANSM a répondu en moyenne à près de 95 sollicitations ponctuelles de journalistes chaque mois, soit près de 1 200 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 ruptures de stock de vaccins pédiatriques, les résultats rassurants de l'étude Cnamts/ANSM sur les vaccins contre les infections à HPV et le risque de maladies auto-immunes ainsi que les RTU accordées respectivement au Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH et à Avastin dans la DMLA, 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 plus de 5 000 articles de presse et/ou sujets de radio ou de télévision. La presse écrite représentait 40 % de l'ensemble des reprises médiatiques avec une domination de la presse médicale.

84 % de la couverture presse ont concerné les produits de santé tandis que les informations institutionnelles (déontologie, expertise, transparence, contentieux...) en représentaient 16 %. Les retombées médiatiques ont été factuelles ou positives dans 90 % des cas.

L'ANSM a, par ailleurs, poursuivi ses rencontres régulières avec la presse. Elle a ainsi participé à 5 conférences de presse et organisé 4 rendez-vous informels pour présenter les dossiers en cours et faire de la pédagogie autour des missions et des activités de l'Agence.



## Les demandes d'accès des administrés aux documents de l'Agence

Dans le cadre de l'application des dispositions du code des relations entre l'administration et le public, 129 demandes de transmission de documents administratifs ont été adressées à l'ANSM pour l'année 2015. Les documents demandés portent majoritairement (plus de 80 %) sur les médicaments et plus particulièrement sur leur évaluation ou encore sur les données de pharmacovigilance. Le délai de réponse de l'Agence à ces demandes s'inscrit dans le délai d'un mois prévu par la réglementation. Les documents sont transmis après occultation des secrets protégés par la loi, notamment les secrets industriels et commerciaux ou le secret médical.

## L'information des parlementaires

Trois sénateurs et trois députés siègent au conseil d'administration de l'ANSM qui fixe notamment les orientations de la politique de l'Agence, vote son budget et son programme de travail. Les échanges avec les parlementaires sont également alimentés à travers la contribution de l'Agence aux réponses apportées aux courriers et aux questions écrites adressés à la ministre des Affaires sociales et de la Santé ou directement à l'Agence. En 2015, l'Agence a ainsi répondu à 52 questions écrites et 33 courriers de parlementaires.

Les principales questions des parlementaires ont porté sur :

- ◆ la présence de l'aluminium dans les vaccins
- ◆ la qualité des médicaments génériques
- ◆ le délai d'instruction des demandes d'AMM/essais cliniques/autorisation d'ouverture d'établissement
- ◆ les ruptures de stocks de certains médicaments et les difficultés d'approvisionnement notamment en vaccins DT Polio et BCG.

## Le développement des outils de diffusion de l'information



### La complémentarité des vecteurs d'information

L'ANSM produit de nombreuses informations qui sont quotidiennement mises en ligne sur son site internet. Pour que ces informations atteignent les publics auxquels elles sont destinées, en particulier les professionnels de santé, elle en assure la diffusion à travers plusieurs vecteurs :

- ◆ **une lettre mensuelle électronique « ANSM Actu »**, diffusée à 16 503 destinataires : professionnels de santé, associations de patients, acteurs institutionnels et industriels. Elle reprend les principales actualités de l'Agence, les informations européennes et les nouveaux textes législatifs et réglementaires relatifs aux produits de santé publiés durant le mois précédent. Le taux d'ouverture se situe autour de 40 % selon les mois.
- ◆ **la liste de diffusion du site internet** qui adresse à ses abonnés toutes les 6 heures, 7 jours sur 7, un message mail leur permettant d'accéder aux dernières informations mises en ligne sur le site internet de l'Agence. Plus de 19 500 professionnels sont abonnés à la liste de diffusion dont plus d'un tiers sont des pharmaciens (hospitaliers et de ville).
- ◆ **le compte twitter de l'ANSM** a ouvert en avril 2014. Fin 2015, l'Agence comptait 4 234 abonnés, 275 tweets ont été postés en 2015 et 1 195 retweets ont été comptabilisés. Les tweets et retweet ont généré 4 037 clics vers le site de l'ANSM. Ce canal de diffusion complémentaire permet d'atteindre de nouveaux publics. Plus de 60 % des abonnés sont des particuliers, 11 % sont des professionnels de santé et scientifiques et 4 % des étudiants.
- ◆ **une newsletter « ANSM Innovation »** ou encore **le bulletin des vigilances**, trimestriel, concernent des publics spécifiques : chercheurs, pharmaco-vigilants, industriels...

### L'amplification des relais d'information

Pour assurer la transmission de l'information aux professionnels concernés, l'ANSM, outre ses propres moyens de diffusion, a mis en place des partenariats ou des échanges réguliers avec des organismes professionnels qui relayent les informations concernant les produits de santé auprès de publics spécifiques.

Des partenariats avec les ordres des pharmaciens, des médecins et des sages-femmes, les sociétés savantes, d'autres organismes professionnels, institutionnels et des associations de patients et d'usagers du système de santé, permettent d'assurer un relais ciblé des informations de l'Agence. Le partenariat avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens permet en particulier de transmettre des messages de sécurité ou concernant des ruptures d'approvisionnement de médicaments indispensables via le dossier pharmaceutique. Grâce à cet outil, l'ensemble des pharmaciens est informé en temps réel et peut mettre immédiatement en pratique une mesure de sécurité afin de protéger les patients.





## L'évolution du site internet

En constante évolution pour s'adapter aux missions de l'Agence et aux nouveaux comportements des internautes (arrivée sur le site via un moteur de recherche), le site internet de l'ANSM a été consulté par 2 571 708 visiteurs différents en 2015, soit 16 % de plus qu'en 2014, et 31 millions de pages

ont été lues. Les visiteurs sont très majoritairement français, toutefois 25 % des pages lues proviennent d'adresses IP aux États-Unis, 2,7 % en Allemagne, 2,5 % au Royaume-Uni, 2,4 % en Russie, 2,3 en Norvège et 2 % en Belgique.

Les rubriques les plus consultées sont les actualités, les rapports publics d'évaluation, la déclaration d'un effet indésirable, le répertoire des médicaments génériques, les retraits de lots et de produits ainsi que la pharmacopée.

Évolution du nombre de visites uniques sur le site internet



## L'impact des décisions et des messages

Une enquête d'image a été réalisée entre septembre et décembre 2015, avec l'Institut Viaoice, afin de mesurer les attentes et les perceptions des différents publics de l'ANSM.

Il en ressort que le grand public se déclare bien informé sur les médicaments (pour 86 % d'entre eux) et que son niveau de confiance vis-à-vis de l'Agence progresse, sachant que 73 % de cette population reconnaît l'existence d'un organisme chargé de la sécurité des produits de santé.

Du côté des professionnels de santé, seuls 69 % d'entre eux déclarent connaître l'ANSM, mais il existe de fortes disparités de perception en fonction des professionnels (les pharmaciens hospitaliers se sentant les plus et les mieux informés par rapport aux médecins généralistes libéraux).

Le niveau de confiance global (pour 71 % d'entre eux) est en hausse et le niveau de satisfaction relatif aux informations délivrées reste plutôt stable (66 %).

Ce baromètre, réalisé tous les deux ans depuis 2009, permet à l'Agence d'adapter ses actions de communication en fonction des attentes de chacun de ses publics.

Par ailleurs, l'ANSM a pu réaliser, de façon ponctuelle sur certains sujets, des mesures d'impact afin d'évaluer la bonne compréhension et prise en compte des mesures décidées par l'Agence (par exemple : une enquête réalisée auprès des pharmaciens sur Valproate).

## 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 3 fois en 2015 (mars, juin et décembre).

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. Agnès Jeannet a été nommée présidente par intérim du conseil d'administration par décret du 19 octobre 2015. Par ailleurs, des modifications sont intervenues dans la représentation des parlementaires.

#### Les membres du conseil d'administration de l'ANSM au 31 décembre 2015

PRÉSIDENTE	JEANNET Agnès
VICE-PRÉSIDENT	PIGEMENT Claude

REPRÉSENTANTS DE L'ÉTAT	
Le directeur général de la santé ou son représentant	VALLET Benoît
<i>POIRET Christian - CHOMA Catherine - WEBER Françoise - assistés de JEAN Emmanuelle</i>	
Le secrétaire général des ministères chargés des affaires sociales ou son représentant	RICORDEAU Pierre
<i>QUIOT Agnès - BETEMPS Jean-Marc</i>	
Le directeur de la Sécurité sociale ou son représentant	FATOME Thomas
<i>EPIS DE FLEURIAN Anne-Aurélie - CASANOVA Sophie</i>	
Le directeur général de l'offre de soins ou son représentant	DEBEAUPUIS Jean
<i>DEBORD Thierry</i>	
La directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ou son représentant	HOMOBONO Nathalie
<i>BOVE Raphaëlle</i>	
Le directeur général des entreprises ou son représentant	FAURE Pascal
<i>LEPERCHEY Benjamin - BREGENT Alain-Yves</i>	
Le directeur général de la Recherche et de l'Innovation ou son représentant	GENET Roger
<i>DEMOTES-MAINARD Jacques - CHAPEL Catherine</i>	
Le directeur du budget ou son représentant	MORIN Denis
<i>MANTZ Thimotée - DUMONT Damien</i>	
Le directeur de l'Union européenne, représenté par la direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats	DESCÔTES Anne-Marie
<i>DAPHIN-LLORENS Catherine</i>	

DÉPUTÉS
BAPT Gérard
ROBINET Arnaud
<i>en cours de nomination</i>

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)

REPRÉSENTANTS DE L'ORDRE DES MÉDECINS
MORALI Jacques (Titulaire)
KAHN-BENSAUDE Irène (Suppléant)

REPRÉSENTANTS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS
ADENOT Isabelle (Titulaire)
WOLF-THAL Carine (Suppléant)

REPRÉSENTANTS DES ASSOCIATIONS D'USAGERS DU SYSTÈME DE SANTÉ
CRETI 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
CINADE 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 renouvelé en 2015

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 de l'ANSM, constitué en juillet 2012, a été renouvelé en 2015 pour une durée de 3 ans. Sa présidente est Mme Annick Alperovitch.

Le conseil scientifique comprend au 31 décembre 2015 (article R.5322-18 du Code de la santé publique) 12 membres :

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

Mme Annick ALPEROVITCH
M. Éric BELLISSANT
M. Alexis ELBAZ
M. Éric EZAN
Mme Carine GIOVANNANGELI
M. Franck LETHIMONNIER
Mme Maria-Émilie MONTEIRO
M. Jean-Paul VERNANT

- ◆ 4 personnalités scientifiques nommées par arrêté du ministre des Affaires sociales et de la Santé sur avis du ministre chargé de la recherche, en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé, pour une durée de trois ans renouvelable :

M. Robert BAROUKI
Mme Christiane DRUMML
Mme Christine KUBIAK
M. Josep TORRENT-FARNELL



Le rapport d'audit de février 2015 de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur l'organisation de l'ANSM, a recommandé d'étendre la composition du conseil pour y nommer, notamment, des spécialistes des dispositifs médicaux et de la pharmacoépidémiologie. Un appel à candidatures a été lancé en décembre 2015 afin de compléter la composition actuelle du conseil scientifique.

Le conseil scientifique s'est réuni à trois reprises en 2015 : le 11 mars, le 24 juin et le 26 novembre. Parmi les sujets principaux sur lesquels il s'est prononcé, figurent notamment l'implication de l'ANSM face à l'épidémie d'Ebola, la réforme des missions et de la composition des commissions consultatives de l'ANSM, le programme de travail des plateformes de pharmacoépidémiologie, la présentation de l'étude de faisabilité de Lucie (cohorte nationale des femmes, porteuses ou ayant porté une prothèse mammaire). 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 projets de recherche 2016.

## 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 2015, l'ANSM a ouvert son quatrième 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 quatrième édition, 88 dossiers dont 76 éligibles ont été reçus. Chaque projet a été envoyé à au moins 2 experts indépendants : cette première phase d'évaluation a mobilisé 92 experts. Sur proposition d'un jury composé de 8 personnalités scientifiques, le directeur général de l'ANSM a accordé un financement à 7 projets, plus 4 sur liste complémentaire. Finalement, 10 projets sont financés et toutes les conventions de financement ont été notifiées aux coordonnateurs fin 2015 afin que les projets commencent en janvier 2016.

Parallèlement, l'Agence a réalisé un suivi des projets sélectionnés sur la période 2012–2014. Si le principe général est de laisser les coordonnateurs mener leur étude, l'ANSM s'assure de la bonne mise en œuvre des études et de la bonne utilisation de la subvention accordée. Les conventions de financement prévoient la transmission régulière de rapports scientifiques, de rapports budgétaires et une présentation des résultats intermédiaires à mi-parcours. Une soixantaine de projets sont aussi régulièrement suivis avec l'aide du conseil scientifique et le concours des agents de l'ANSM impliqués dans ces thématiques. Le 9 décembre, une journée thématique du conseil scientifique a été consacrée à la présentation des résultats intermédiaires des projets financés par l'ANSM dans le cadre des appels à projets de recherche de 2012 et 2013.

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 sur des thématiques spécifiques répondent à des préoccupations émergentes ou à des débats publics sur la sécurité de produits ou de catégories de produits de santé.

En 2015, l'ANSM a ainsi engagé des conventions de subventions dont plusieurs avec des organismes académiques (INSERM, AP-HP, CHU,...). L'appel à candidatures portait sur 6 thématiques ciblées par l'Agence. Neuf conventions ont été signées avec les équipes sélectionnées sur 48 projets reçus.

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

Le développement d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, 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 SNIRAM, disponibles à l'ANSM depuis septembre 2013.

Onze études de pharmacoépidémiologie ont été mises en œuvre par l'ANSM en 2015. Parmi ces 11 études, 5 ont donné lieu à la rédaction d'un rapport et/ou d'un article scientifique :

- ◆ étude du risque de maladies auto-immunes associé à l'exposition aux vaccins contre les infections à Papillomavirus humains (HPV). Cette étude, menée en collaboration avec la CNAMTS, a fait l'objet d'un rapport ANSM-CNAMTS paru en septembre 2015
- ◆ étude du risque de décollement rétinien associé à la prise de fluoroquinolones orales
- ◆ étude de l'association entre exposition aux benzodiazépines et survie prothétique des prothèses de hanche
- ◆ étude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au relais héparine/anti vitamine K dans la fibrillation auriculaire sans complication
- ◆ étude d'utilisation sur les prescriptions de nitrofurantoïne orale en France (rapport ANSM – février 2016).

Parmi ces 11 études, 6 n'ont pas été finalisées en 2015 et leurs résultats finaux sont attendus en 2016 :

- ◆ étude des risques de malformations congénitales et troubles neuro-développementaux et mentaux après exposition au Valproate *in utero* (en collaboration avec la CNAMTS)
- ◆ étude du risque de cancer du pancréas associé à l'exposition aux incrétinomimétiques
- ◆ étude des atteintes musculaires et musculo-squelettiques associées aux statines
- ◆ étude des risques de cancer et d'infection associés aux biothérapies parmi les personnes atteintes de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) en France
- ◆ étude du risque ischémique et hémorragique associé aux bithérapies d'antiagrégants antiplaquettaires après pose de stent coronaire
- ◆ étude d'utilisation et des déterminants de la survie prothétique des prothèses de genou.

## Première année d'activité des deux plateformes de pharmacoépidémiologie

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

- ◆ La plateforme DRUGS SAFE coordonnée par l'Université de Bordeaux qui implique outre l'Université de Bordeaux, l'INSERM U657 Bordeaux, l'INSERM U897 Bordeaux et l'INSERM UMR912 de Marseille
- ◆ La plateforme PEPS coordonnée par le CHU de Rennes

et qui implique outre le CHU de Rennes, l'Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires (IRISA), le Laboratoire du traitement du signal et de l'image (LTSI), l'École des hautes études en santé publique (EHESP), l'INSERM UMR1018 et l'Institut de Recherche Technologique « B-com ».

Au cours de cette première année d'activité, la plateforme DRUGS SAFE a mis en œuvre plusieurs études sur l'utilisation des médicaments psychotropes et antidiabétiques et les risques d'accidents et de traumatismes qui leur sont associés. La plateforme PEPS a travaillé à la conception du protocole de plusieurs études d'utilisation et de risque sur différents médicaments et dispositifs médicaux (valproate, isotrétinoïne, antihypertenseurs, prothèses mammaires notamment).

### FOCUS

## ÉTUDE DU RISQUE DE MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉ À L'EXPOSITION AUX VACCINS CONTRE LES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

Cette étude, conduite dans le cadre de la convention liant la Cnamts et l'ANSM, a été mise en place et suivie par un comité scientifique indépendant composé d'épidémiologistes et de cliniciens de différentes spécialités. Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle visant à estimer l'association entre l'exposition aux vaccins contre les infections à HPV et la survenue de maladies auto-immunes, et réalisée à partir des bases de données de l'Assurance Maladie.

L'étude a porté sur les jeunes filles affiliées au Régime Général de la Sécurité sociale âgées de 13 à 16 ans révolus entre janvier 2008 et décembre 2012, soit plus de 2,2 millions parmi lesquelles environ 840 000 avaient été vaccinées contre les infections à HPV (par Gardasil® ou Cervarix®) et 1,4 million n'avaient pas été vaccinées.

Les analyses ont comparé la fréquence de survenue de maladies auto-immunes entre les jeunes filles vaccinées et celles qui ne l'avaient pas été, en s'intéressant à 14 types de pathologies : affections démyélinisantes du système nerveux central incluant la sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, lupus, sclérodermies, vascularites, polyarthrite rhumatoïde/artrites juvéniles, myosites, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, purpura thrombopénique immunologique, diabète de type I, thyroïdites et pancréatites.

L'exposition à la vaccination contre les infections à HPV n'apparaissait pas associée à la survenue des 14 pathologies d'intérêt prises dans leur ensemble, ni à celle de 12 de ces maladies auto-immunes étudiées séparément. Une association statistiquement significative entre l'exposition aux vaccins contre les infections à HPV et deux des pathologies étudiées, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le syndrome de Guillain-Barré, a néanmoins été retrouvée.

Les résultats des différentes analyses complémentaires n'étaient pas en faveur de l'existence d'un surrisque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en lien avec la vaccination contre les infections à HPV. En revanche, une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV apparaissait quant à elle probable au regard de la force et de la robustesse de l'association mise en évidence au travers des différentes analyses de sensibilité réalisées. Cet effet indésirable est un risque connu et figure d'ailleurs dans l'AMM du Gardasil. Les résultats de cette étude permettent de préciser le risque d'apparition de ce syndrome qui, compte tenu de la rareté de la maladie, est limité : de l'ordre de 1 à 2 cas supplémentaires de syndrome de Guillain-Barré pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

Pour rappel le syndrome de Guillain-Barré (ou polyradiculonévrite aiguë inflammatoire) est une atteinte des nerfs périphériques caractérisée par une faiblesse voire une paralysie progressive, débutant le plus souvent au niveau des jambes et remontant parfois jusqu'à atteindre les nerfs respiratoires voire ceux de la tête et du cou. Ce syndrome est fréquemment précédé d'une infection et a été rapporté après d'autres vaccins. Il évolue favorablement sans séquelles neurologiques dans la grande majorité des cas (90 à 100 % des cas chez l'enfant).

Au total, les résultats de l'étude menée conjointement par la Cnamts et l'ANSM auprès d'une cohorte populationnelle de grande ampleur se révèlent rassurants quant au risque de survenue de maladies auto-immunes associé à la vaccination anti-HPV. Les bénéfices attendus de cette vaccination en termes de santé publique restent bien plus importants que les risques auxquels elle peut exposer les jeunes filles.

### Épidémiologie des produits de santé

- ◆ Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematology* 2015;2:e150-59
- ◆ Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association between total hip replacement characteristics and 3-year prosthetic survivorship – A population-based study. *JAMA Surgery* 2015;150(10):979-88
- ◆ Lemaître M, Lastennet G, Syr D, Emmerich J, Zureik M. Impact of the 2013 French Pill Crisis on Women's Behaviour Regarding Contraception. *Drugs – Real World Outcomes* 2015;2:13-22
- ◆ Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015;24(5):526-33
- ◆ Raguideau F, Lemaître M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA Ophthalmology* 2016. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.6205. [Epub ahead of print]
- ◆ Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost* 2015; 13(9):1576-80

### Contrôles en laboratoire

- ◆ Gimeno P, Spinau C, Lassu N, Maggio AF, Brenier C, Lempereur L. Identification and quantification of bisphenol A and bisphenol B in polyvinylchloride and polycarbonate medical devices by gas chromatography with mass spectrometry. *Journal of separation science*, volume 28, numéro 21, November 2015
- ◆ Gimeno P, Maggio AF, Bancillon M, Lassu N, Gornes H, Brenier C, and Lempereur L. HPLC-UV Method for the Identification and Screening of Hydroquinone, Ethers of Hydroquinone and Corticosteroids Possibly Used as Skin-Whitening Agents in Illicit Cosmetic Products. *Journal of Chromatographic Science*, 2015, 1-10, September 2015
- ◆ Morgeaux S, Manniam I, Variot P, Buchheit KH, Daas A, Wierer M, Costanzo A. Establishment of hepatitis A vaccine (inactivated, non-adsorbed) BRP batches 2 and 3. *Pharmeuropa Bio&SN*, September 2015 75
- ◆ Rebiere H, Ghyselinck C, Lempereur L and Brenier C; Investigation of the composition of anabolic tablets using near infrared spectroscopy and Raman chemical imaging. *Drug Testing and Analysis*, June 2015
- ◆ Gimeno P, Bousquet C, Lassu N, Maggio AF, Civade C, Brenier C, Lempereur L. High-performance liquid chromatography method for the determination of hydrogen peroxide present or released in teeth bleaching kits and hair cosmetic products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, January 2015

## La relation avec les autres opérateurs du système de santé

### Partenariats et conventions

L'ANSM développe de nombreuses actions en partenariat avec d'autres opérateurs publics, des universités et 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.

En 2015, l'ANSM a conclu 5 nouvelles conventions. Il s'agit de conventions de collaboration et d'échange d'informations, par exemple avec la DGCCRF, l'InVS ou l'Université Paris Est

Créteil (IUPC) ou avec la DASS de Nouvelle Calédonie pour le soutien à la réalisation d'inspection d'établissements pharmaceutiques.

Enfin, une convention pour le transfert de l'activité de gestion des certificats d'exportation de médicament, des DM et DMDD a été signée avec la Chambre de Commerce et d'Industrie de la région Paris-Île-de-France (CCIP Paris).

D'autres conventions étaient par ailleurs en cours d'application en 2015, avec des opérateurs publics (ABM, Anses, ASN, CNBAE, Cnamts, Cnop, DGCCRF, DGDDI, Eprus, InCa Inpes, Inserm, Mildt, Sofcot), des pays (Polynésie française, Afrique Francophone, Algérie, Brésil, Canada, Croatie, États-Unis Mexicains, Japon, Liban, Serbie, États-Unis) ou d'autres organismes (OMS).



## 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...) et sur les modalités de leur utilisation. Au total, pour l'année 2015, l'Agence a participé à 12 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 notamment participé à l'actualisation du nouveau plan Variolo 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 2015, 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 l'EPRUS (Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires), l'Agence apporte son expertise, d'une part dans le suivi de la qualité de certains médicaments entrant dans les stocks stratégiques de l'État (antiviraux, vaccins, antibiotiques, ...) et, d'autre part, en participant à la commission consultative « conduite et moyens sanitaires opérationnels » de l'EPRUS, sur les thématiques de préparation aux urgences sanitaires.

## Les activités juridiques et réglementaires

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national et européen. En 2015, l'Agence a contribué à l'élaboration de 23 textes européens (relatifs aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques, et aux produits biologiques).

Au niveau national, l'Agence a participé à l'élaboration de 130 textes : 91 sont parus en 2015 et 39 sont encore en cours de préparation en 2016.

Par ailleurs, en 2015, l'ANSM a notamment prononcé 31 décisions de police sanitaire visant majoritairement des dispositifs médicaux mis sur le marché en infraction avec la réglementation en vigueur les concernant.



## FOCUS

### L'IMPLICATION DE L'ANSM DANS LE TROISIÈME PLAN CANCER

Le troisième plan cancer est un plan présidentiel comprenant 17 objectifs pour mieux lutter contre cette maladie. Ce plan vise à guérir plus de personnes malades, à préserver la continuité et la qualité de vie, à développer la prévention et la recherche et enfin, à optimiser le pilotage et les organisations concernées. Dans ce contexte, l'Agence est pilote national de deux actions, à savoir :

- ◆ définir des priorités en matière de développement des médicaments anticancéreux
- ◆ faire évoluer les dispositifs d'évaluation des médicaments anticancéreux.

L'année 2015 a été consacrée au démarrage d'une réflexion visant d'une part à définir de manière plus explicite et transparente des indications ou situations cliniques devant faire l'objet de développements prioritaires en oncologie en tenant compte des besoins médicaux les moins bien couverts, notamment en cancérologie pédiatrique. D'autre part, à faire évoluer les critères d'évaluation et de jugement du caractère innovant d'une molécule et de sa valeur ajoutée, pour réduire potentiellement la durée de développement du médicament et accélérer l'accès des patients aux réelles innovations.

## FOCUS

### L'IMPLICATION DE L'ANSM DANS LE TROISIÈME PLAN NATIONAL D'ALERTE SUR LES ANTIBIOTIQUES

Le troisième plan national d'alerte sur les antibiotiques a pour objectif de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques et contre le nombre croissant de situations d'impasse thérapeutique rencontrées, en réduisant leur consommation de 25 %. Dans le cadre de ce plan, l'ANSM a eu pour mission d'identifier et de lister l'ensemble des antibiotiques présentant une forte pression de sélection tout en assurant une mise à jour régulière de cette liste.

En 2015, l'ANSM a poursuivi son implication sur la problématique de l'antibiorésistance en participant notamment au groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, qui a été mis en place en janvier 2015 à la demande de la ministre des Affaires sociales et de la Santé. L'Agence a participé au groupe plénier, ainsi qu'aux sous-groupes « coût de l'antibiorésistance », « bon usage des antibiotiques », « communication, information et éducation » et « recherche, innovation et nouveaux modèles médico-économiques ». Ces travaux ont abouti à des propositions d'innovation en juin 2015.

L'ANSM a également actualisé en 2015 la liste des antibiotiques critiques qui avait été publiée en décembre 2013.

## FOCUS

### L'IMPLICATION DE L'ANSM DANS LE PLAN NATIONAL DE PROMOTION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Le plan national de promotion des médicaments génériques a été lancé en mars 2015, et comprend près de 80 actions rassemblées autour de 7 axes. L'ANSM est notamment impliquée dans les démarches visant à améliorer l'accès au répertoire des médicaments génériques pour les prescripteurs, les pharmaciens et les patients, ainsi qu'à l'élargissement du répertoire aux plantes, substances minérales et médicaments inhalés. L'ANSM pilote également les mesures visant à optimiser les délais de délivrance des AMM de médicaments génériques et à établir des recommandations sur l'étiquetage des conditionnements de médicaments. L'ANSM élabore un référentiel pour la prescription en dénomination commune internationale (DCI) pour les éditeurs de base de données. Enfin, l'ANSM participe à la préparation d'une campagne nationale de communication grand public sur les médicaments génériques, pilotée par le CNAAMTS, dont le lancement devrait intervenir en 2016.



## Les contentieux jugés et les décisions rendues

L'ANSM a reçu en 2015 88 nouvelles requêtes liées aux décisions qu'elle prend.

Le nombre d'affaires jugées par le juge administratif est en légère diminution avec 48 décisions rendues en 2015 ; ce chiffre était de 62 pour l'année 2014. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet (46 rejets ou désistements ou non-lieu).

### Historique tous contentieux confondus

TOUS CONTENTIEUX CONFONDUS	REJET/DÉSISTEMENT/NON LIEU À STATUER	ANNULATION/CONDAMNATION
<b>2015</b>	<b>46</b>	<b>2</b>
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



### Stratégie européenne, création d'un pôle dédié

L'activité européenne de l'ANSM figure parmi les priorités inscrites dans le contrat d'objectifs et de performance de l'Agence, signé en 2015. Pour renforcer sa stratégie européenne et mieux orienter son investissement là où l'influence française est la plus porteuse de progrès pour la sécurité des produits et l'innovation, l'ANSM s'est dotée en 2015 d'une Cellule Europe, placée auprès du directeur scientifique et de la stratégie européenne. La cellule regroupe la plupart des représentants de l'Agence dans les différents comités de l'EMA. Elle assure une cohérence interne pour la construction des positions de l'ANSM et le pilotage des activités européennes et internationales, intracomités pour une représentation cohérente et structurée de la France et intercomités sur des sujets stratégiques et sensibles et pour développer des stratégies interagences.

### La représentation l'ANSM dans les instances européennes

#### L'Agence européenne des médicaments (EMA)

L'ANSM a assuré la représentation française au conseil d'administration de l'Agence européenne des médicaments (EMA). 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 conseil d'administration de l'EMA est composé :

- ◆ d'un représentant de chacun des 28 États membres de l'Union européenne (UE)
- ◆ des représentants de la Commission européenne et du Parlement européen
- ◆ des représentants des organisations européennes de patients, et des 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 2015 peuvent être signalés :

- ◆ le conseil d'administration a adopté des orientations stratégiques pour le réseau réglementaire européen pour 2020. Pour la première fois, des orientations communes pour l'EMA et les autorités nationales compétentes ont été rédigées dans un seul et même document. Ce dernier sera décliné dans des plans de travail multi-annuels pour l'EMA et pour le réseau des chefs d'agences du médicament (HMA).
- ◆ le conseil d'administration a donné le feu vert pour la mise en place d'un dépôt central pour les rapports périodiques de sécurité (PSURs). Celui-ci deviendra la plateforme unique pour l'échange des informations de sécurité sur les médicaments autorisés dans l'Union européenne (UE) entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités réglementaires européennes.
- ◆ le conseil d'administration a acté le report de la mise en œuvre du système de gestion des informations sur les essais cliniques européens (portail unique et base de données), condition préalable pour la mise en application du règlement EU n°536/2014 sur les essais cliniques. Le report permettra ainsi le développement de fonctionnalités essentielles aux autorités nationales afin de prendre en main le système. L'entrée en vigueur du règlement est désormais prévue pour octobre 2018, au plus tard.

## Le réseau européen des chefs d'agences (HMA)

L'ANSM a également activement participé au réseau européen des chefs d'agences (HMA) qui a poursuivi divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de la législation ou à conforter des stratégies communes.

Le HMA a validé :

- ◆ le développement d'un plan multi-annuel du réseau d'autorités nationales derrière quatre thèmes prioritaires (contribution du réseau à la santé publique, contribution à la santé animale et impact des médicaments vétérinaires sur la santé humaine, optimisation du fonctionnement du réseau, et contribution à l'environnement réglementaire international)
- ◆ l'adoption de la stratégie européenne en matière de systèmes d'information et d'une feuille de route pour sa mise en œuvre pour 2015-2017.

## 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.

**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 leur conditions de prescription et de délivrance. Le CHMP, constitué de représentants des différents États membres, se réunit chaque mois à Londres pendant 4 jours et émet des avis sur la base desquels la Commission européenne prend les décisions (octroi d'AMM...). Les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales. La France assure depuis octobre 2013 la vice-présidence du CHMP (Dr Pierre Demolis, directeur adjoint à la direction scientifique et de la stratégie européenne, ANSM). En 2015, le CHMP a rendu 93 avis favorables pour de nouvelles AMM et 54 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 2015, 1 932 dossiers ont été inscrits à l'ordre du jour du PRAC dont 224 ont été rapportés par la France.

**Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh)** dépend des HMA. Ce n'est pas un comité de l'EMA mais il se réunit une fois par mois à Londres pendant trois jours car son secrétariat est assuré par l'EMA. Le CMDh est un groupe multidisciplinaire, réglementaire et scientifique, chargé d'examiner toute question relative à une autorisation de mise sur le marché d'un médicament autorisé dans deux États membres ou plus. Il élabore et met à jour des recommandations en fonction de l'évolution de la législation, et fournit des avis sur des questions réglementaires. Lorsqu'un désaccord pour des raisons de santé publique persiste entre États membres en fin de procédure, le CMDh est saisi pour tenter de trouver un consensus (selon la procédure de referral CMDh qui dure 60 jours). Si le désaccord persiste en fin de referral CMDh, la procédure est portée au CHMP pour arbitrage final assorti d'une décision contraignante de la Commission européenne.

Dans le cadre de la nouvelle législation de pharmacovigilance, le CMDh est également en charge de l'adoption des recommandations du PRAC relatives aux médicaments autorisés selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée et rend des avis sur les arbitrages évalués par le PRAC n'incluant aucune procédure centralisée.

En 2015, le CMDh s'est réuni 11 fois à Londres et 2 fois pour des CMDh informels organisés lors de la présidence tournante de l'Union européenne (Lettonie et Luxembourg). En 2015, 12 arbitrages par le CMDh se sont conclus positivement et 6 arbitrages par le CMDh se sont poursuivis au niveau du CHMP.

En 2015, le CMDh s'est positionné sur 4 recommandations à l'initiative du PRAC dans le cadre d'arbitrage selon l'article 31 ou sur une demande de réexamen. Le CMDh s'est également positionné sur 37 procédures PSUSA (évaluation des données de pharmacovigilance par substance active) et a adopté 89 procédures de PSUR worksharing.

## La coordination des inspections

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

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

Le secteur des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, de par son ampleur, implique la mise en place d'instances de coordination au sein des

autorités compétentes de l'Union européenne. Compte tenu du rôle central des organismes notifiés dans les procédures de certification de conformité de ces produits, il est essentiel de garantir un niveau d'attente élevé et harmonisé entre les États membres dans le processus de désignation de ces organismes. Un représentant de l'ANSM est membre du « Notified Body Operations Group » (NBOG) établi auprès de la Commission européenne et regroupant à cette fin des experts dans les domaines de la désignation des organismes notifiés et dans leur contrôle.

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

### FOCUS

## LA NÉGOCIATION DES PROJETS DE RÈGLEMENT EUROPÉENS ET LA PRÉPARATION DE LEUR MISE EN APPLICATION

### Les projets de règlement sur les dispositifs médicaux

L'année 2015 a été marquée par la poursuite de la participation active de l'ANSM, aux côtés de la DGS, aux négociations au sein du Conseil européen concernant les règlements sur les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Les travaux sur ces deux projets de règlement ont représenté au total 20 séances de travail (1 ou 2 jours) à Bruxelles. Ces projets de règlement ont aussi nécessité une très forte activité de coordination interne. Les négociations se sont poursuivies durant la présidence lettone, qui a pu proposer au Conseil EPSCO des textes d'approche générale en juin 2015, puis la présidence luxembourgeoise qui a pu en finaliser l'examen permettant ainsi au Conseil EPSCO d'adopter des approches générales sur les 2 propositions (DM et DMDIV) le 5 octobre 2015.

S'appuyant sur ces 2 approches générales, la présidence luxembourgeoise a pu entamer les premiers trilogues informels avec le Parlement européen et la Commission européenne.

Ces règlements apporteront des renforcements très significatifs pour la sécurité sanitaire. 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.

### FOCUS

## LA 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). Une réunion d'information sur ce projet s'est tenue le 29 juin 2015 à l'Agence. 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.

## 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, ...). Parmi les travaux engagés, l'Agence participe à deux groupes relatifs aux médicaments génériques et un autre aux inspections BPF (notamment prise en compte des rapports permettant de mieux cibler les inspections nécessaires).

Dans le domaine des dispositifs médicaux, la présidence du forum international des régulateurs (IMDRF) a été assurée par le Japon en 2015. 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 septième réunion du comité directeur. Les principaux thèmes discutés concernent les échanges de vigilance, les logiciels dispositifs médicaux, la reconnaissance entre régulateurs des audits des fabricants, la standardisation du dossier électronique de mise sur le marché et les registres patients.

#### Coopération avec l'OMS

Les activités pour la préqualification des médicaments, des vaccins, des réactifs se sont poursuivies en 2015. L'Agence a participé à une mission d'évaluation de l'autorité vietnamienne en matière de vaccins, et à 2 visites conjointes d'état des lieux en vue de la préqualification des laboratoires nationaux de contrôle d'Arménie et de Madagascar. L'Agence a également réalisé 451 libérations de lots. Elle 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'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'ANSM a participé à plusieurs inspections pour le compte de l'OMS, concernant aussi bien des essais cliniques que des fabricants de matières premières ou de médicaments, en Inde, en Chine et en Allemagne.

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, la Suisse et la France – ayant un rôle de 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 participe activement aux travaux visant à concrétiser la reconnaissance mutuelle des inspections de médicaments entre les États-Unis et l'Union européenne (UE). Ces négociations se déroulent dans le cadre de l'accord de commerce et d'investissement avec les États-Unis : le partenariat transatlantique de commerce et d'investissement, ou TTIP. À ce titre, en 2015, l'ANSM a été l'un des États membres à conduire des audits de l'US FDA, autorité de régulation américaine, afin d'évaluer l'équivalence entre les systèmes d'inspection états-uniens et européen.

Les collaborations entre l'ANSM et les États-Unis 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 et ainsi de mieux prioriser les ressources d'inspection d'une chaîne d'approvisionnement du médicament souvent mondialisée.

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 la 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'actions 2015 a été réalisé conformément aux décisions prises lors de la rencontre annuelle des directeurs en avril 2014 avec l'organisation par l'ANSM d'une session de formation centralisée pendant 5 jours dans ses laboratoires de Vandargues sur la gestion et la qualification des étalons de référence et étalons secondaires, en présence de

15 stagiaires de 8 pays. L'ANSM a aussi coordonné 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 la rifampicine. De plus, sous la coordination du laboratoire de contrôle tunisien, une étude de faisabilité a été mise en place en parallèle sur la contraception orale. Une plate-forme 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'Agence a participé aux travaux de l'International Conference on Harmonisation (ICH) sur le document technique commun électronique pour les demandes d'AMM (regulated products submission/eCTD).

L'implication de l'ANSM dans les travaux Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) s'est poursuivie, notamment sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication (notamment des médicaments biologiques) et de distribution des médicaments, des substances actives, du sang, des tissus et cellules, mais également dans le domaine de la gestion du risque par la qualité. En 2015, l'ANSM a participé à l'évaluation de 2 agences nationales (celle appartenant aux Philippines et l'autre à Hong Kong SAR). Fin 2015, le PIC/S comprenait 48 agences nationales.

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 37 États membres et 26 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 2015, les laboratoires de l'ANSM ont participé à 18 études collaboratives dont 11 études de performances. L'ANSM a également participé à 5 audits qualité conjoints avec d'autres OMCLs respectivement en Suisse, en Pologne, en Slovénie, en Finlande et au Royaume-Uni pour le compte de l'EDQM.

Enfin, l'ANSM a elle-même été auditée en décembre 2015 par l'EDQM pour ses activités de libération de lots de médicaments dérivés du sang et de contrôle des vaccins dans les laboratoires de Saint-Denis. L'audit n'a relevé aucun écart majeur et a souligné la compétence des équipes ainsi que la pertinence du système de management de la qualité.

Pour la filière du sang, l'ANSM assure l'expertise des travaux issus de l'EDQM ainsi que la coordination des différents rapports et enquêtes.

L'ANSM, en tant qu'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits à caractère stupéfiant et psychotrope, participe à la commission des stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies (ONU), et 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, notamment avec :

- ◆ **les États-Unis** : par de nombreux échanges d'information aussi bien sur les médicaments que les dispositifs médicaux (rapports d'inspections, rappels de lots de dispositifs médicaux, usage compassionnel de médicaments, benchmarking sur le système de matériovigilance, évaluation de vaccin, ...) dans le cadre de l'accord de confidentialité.
- ◆ **le Japon** : dans le cadre de la convention de confidentialité signée fin 2012, l'ANSM reçoit régulièrement des informations sur le profil de tolérance de médicaments entraînant des modifications de RCP par ses homologues, le PMDA (agence japonaise) et le MHLW (ministère de la santé japonais). L'Agence répond aussi régulièrement à des questions transmises par l'ambassade du Japon en France sur des points techniques précis comme l'usage compassionnel ou l'importation de médicaments.
- ◆ **le Brésil** : le renouvellement de la convention entre l'ANSM et son homologue, l'ANVISA, en avril 2015, a permis des échanges d'informations confidentielles comme des rapports d'inspection. Une rencontre avec l'ANVISA a eu lieu au Brésil sur la surveillance du marché des dispositifs médicaux.
- ◆ **le Canada** : dans le cadre de l'accord de confidentialité signé avec Santé Canada, il a été possible d'échanger des informations concernant l'IVG médicamenteuse.
- ◆ **la Corée du Sud** : dans le cadre de la convention entre le ministère de la sécurité sanitaire des aliments et des médicaments de la République de Corée (MFDS) et l'ANSM, 2 délégations ont été reçues, l'une sur la libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, à Lyon et à Saint-Denis et l'autre sur les allégations sur les cosmétiques.
- ◆ **le Liban** : dans le cadre d'un protocole de coopération, signé en novembre 2011, entre le ministère français du travail, de l'emploi et de la santé et le ministère libanais de la santé publique, et dans le cadre d'une convention bilatérale entre l'ANSM et le ministère de la santé publique de la République libanaise, les échanges sur les médicaments génériques et les dispositifs médicaux se sont poursuivis, avec, notamment, la relecture de procédures et de projets de réglementation libanaise

ainsi que l'animation d'une session de formation à Beyrouth.

- ◆ **la Malaisie** : une convention ponctuelle a été signée pour encadrer l'accueil d'une stagiaire à Lyon sur la libération de lots de vaccin contre la dengue, pendant 5 jours.
- ◆ **le Mexique** : après la signature en juillet 2015 d'un protocole de collaboration sur l'échange d'informations entre l'ANSM et le ministère de la Santé des États-Unis mexicains, *via* la commission Fédérale de Protection Contre les Risques Sanitaires (COFEPRIS), les 2 institutions ont collaboré pour faciliter les démarches administratives et faciliter l'accès des médicaments français sur le territoire mexicain.
- ◆ **la Tunisie** : l'ANSM a accepté de participer à un jumelage dont l'objectif était d'apporter un « appui institutionnel en matière de maîtrise des risques sanitaires et environnementaux à l'Agence Nationale de Contrôle Sanitaire et Environnementale des Produits (ANCSEP) de la Tunisie ». Cela devrait se concrétiser en 2016 par l'accueil de stagiaires.

D'autres échanges hors convention ont eu lieu avec :

- ◆ **l'Algérie** : la direction générale de l'ANSM a participé aux premières rencontres franco-algériennes de la santé.

Enfin concernant l'Outre-Mer :

- ◆ près de 120 échanges ont eu lieu en 2015 avec la **Polynésie Française**, concernant des ATU, des ruptures de stock, la qualification de produits de santé, des banques de tissus et les prothèses mammaires. Les laboratoires de l'ANSM ont contrôlé plusieurs produits (DEC, huile de coco), à la demande de l'autorité locale de Polynésie.
- ◆ des négociations avec la **Nouvelle Calédonie** ont abouti début 2015 à la signature d'une convention de coopération en matière d'autorisation et de contrôle d'établissements pharmaceutiques fabricants de gaz médicaux.

## FAITS MARQUANTS 2015

- ◆ 13 délégations reçues de 7 pays (Brésil, Chine, Corée, Inde, Japon, Liban, Mexique)
- ◆ 16 stagiaires reçus de 9 pays (Afrique, Malaisie)



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

L'optimisation des processus internes  
et le système de management intégré/114

La modernisation des processus et des outils/117

La mise en œuvre du schéma directeur  
des systèmes d'information (SDSI)/118

Les ressources humaines/120

Le budget de l'Agence/125

## L'optimisation des processus internes et le système de management intégré



L'ANSM a poursuivi en 2015 sa démarche de renforcement du pilotage de ses activités et d'optimisation de ses processus 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.

Dans un contexte de tensions sur l'allocation des moyens et de diminution de l'emploi public (diminution de 20 postes du plafond d'équivalents temps plein (ETP)), alors qu'elle doit mobiliser des compétences variées pour faire face à l'accroissement de ses missions issues de la loi de 2011 et des nouvelles directives européennes, l'Agence a poursuivi la modernisation de ses outils et de ses processus.

La signature de son contrat d'objectifs et de performance (COP), qui donne à l'Agence une visibilité sur les priorités de son action future, a déjà trouvé ses premières traductions, notamment en matière de politique de ressources humaines et de stratégie des systèmes d'information.

### Le renforcement du pilotage et du contrôle interne

Après sa création fin 2014, la mission de pilotage et de contrôle interne (MPCI) est devenue opérationnelle début 2015 avec le rattachement de la mise en œuvre de la qualité, de la maîtrise des risques et la gestion de la performance.

Elle a suivi et appuyé la mise en place d'un portefeuille de projets comprenant une dizaine de projets prioritaires visant notamment l'optimisation des processus de l'établissement pour améliorer sa mission de service public.

5 projets ont été finalisés au cours de l'année 2015, les autres projets se poursuivent en 2016.

Début 2016, le portefeuille de projets comprend 9 projets prioritaires incluant notamment le lancement de deux nouveaux projets.

### L'optimisation du traitement des modifications d'AMM

Parmi les projets internes structurants lancés en 2015, l'un concernait le traitement des modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Une équipe projet pluridisciplinaire a été constituée pour optimiser le processus de traitement des demandes de modifications d'AMM avec pour objectif de respecter les délais réglementaires de notification des décisions, tout en assurant une qualité optimale et harmonisée du traitement des demandes.

Cette démarche a consisté à classer l'ensemble des modifications d'AMM décrites dans les lignes directrices du règlement européen (CE n°1234/2008) en quatre catégories de traitement, des plus simples aux plus complexes.

Les processus de travail de ces catégories de modifications ont été définis et optimisés et le traitement des catégories 1 et 2 a été confié à la direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR) afin d'assurer une instruction rapide et une suppression des aiguillages internes consommateurs de délais et de charge.

Après une phase d'expérimentation et un bilan positif, le traitement de ces deux catégories de modifications a été déployé de manière pérenne.

Les délais de traitement et de notification sont aujourd'hui en moyenne de 5 à 15 jours pour les deux catégories.

## Le renforcement de la maîtrise des flux

En 2015, également dans le cadre des projets prioritaires, le renforcement de la maîtrise des flux a été initié par la mise en œuvre d'un pilotage et d'une traçabilité complète des flux reçus et traités par l'Agence. En effet, c'est l'ensemble du « cycle de vie » des flux et des dossiers qui sera suivi et piloté.

Cette traçabilité complète et exhaustive permettra 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 sera centré sur le respect des délais au bénéfice des patients et dans le cadre des obligations de service public de l'Agence.

## L'accréditation des activités d'inspection et audits internes

La direction de l'inspection de l'ANSM est accréditée par le COFRAC depuis le 1<sup>er</sup> 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 internationalement acceptées (impartialité, indépendance, compétence).

L'accréditation participe également au renforcement de la confiance que les différentes parties intéressées (État, opérateurs...) 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.

À ce jour, les domaines d'inspection couverts par l'accréditation sont les suivants :

- ◆ inspections sur site, réalisées dans le cadre de la surveillance du marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro*, (DM, et DM-DIU), relatives au respect des obligations réglementaires
- ◆ inspections des établissements réalisant les activités de fabrication, d'importation ou de distribution des matières premières à usage pharmaceutique, relatives au respect des bonnes pratiques de fabrication et autres exigences réglementaires
- ◆ inspections réalisées dans le cadre de la surveillance des opérations autorisées à des personnes titulaires dans des établissements pour des activités sur les micro-organismes et toxines (MOT), ou en vue de délivrer les autorisations requises pour ces opérations, relatives au respect des obligations réglementaires en matière de sécurité et de sûreté biologiques
- ◆ inspections sur site des établissements, réalisées dans le cadre de la surveillance du marché des produits cosmétiques, relatives au respect des obligations réglementaires et des bonnes pratiques de fabrication.

Un audit de surveillance a eu lieu les 9 et 10 juin 2015.

À l'issue de cet audit, l'équipe d'auditeurs a formulé sa confiance dans la mise en œuvre et la pérennité du système de management et dans la réalisation technique des inspections.

Cet audit externe vient compléter les modalités de surveillance interne : par exemple, les dispositions organisationnelles et techniques et leur application au sein de la direction de l'inspection ont fait l'objet de 8 audits internes en 2015.

À chaque audit interne, un rapport écrit est associé à un plan d'actions correctives ou préventives dont la mise en place et l'efficacité sont vérifiées en continu.



## L'audit européen des activités de contrôle

Les activités de contrôle en laboratoire de l'ANSM ont été auditées du 8 au 10 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 Healthcare). Les quatre auditeurs européens 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.

Le rapport d'audit communiqué lors de la réunion de clôture le 10 décembre n'a relevé aucun écart bloquant et a souligné la bonne qualité du travail réalisé dans les laboratoires.

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...), à des audits internes et externes, afin de s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue.

## La signature du contrat d'objectifs et de performance (COP) avec la tutelle

Le COP de l'ANSM, qui fixe les priorités d'action de l'Agence pour les années 2015 à 2018, a été signé le 17 juillet 2015 par Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé et Dominique Martin, directeur général de l'ANSM. Il avait auparavant été adopté par le conseil d'administration de l'ANSM du 25 juin 2015.

Le COP est construit autour de quatre orientations stratégiques :

- ◆ garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits 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'ANSM et poursuivre sa modernisation.

Pour l'ensemble de ces axes, 12 objectifs à atteindre sont précisés ainsi que 22 actions concrètes à mettre en place et 28 indicateurs permettant de rendre compte de leur avancement effectif.

Le COP doit contribuer à la consolidation de l'Agence et donner de la perspective à ses missions. Un bilan de sa mise en œuvre sera réalisé chaque année par un comité de suivi du COP et une évaluation finale sera réalisée en 2018.

## La modernisation des processus et des outils



### Les simplifications administratives

Durant l'année 2015, l'ANSM a poursuivi différents travaux sur les simplifications administratives et le recentrage sur les missions essentielles. Ces travaux se sont notamment inscrits dans le cadre de la préparation de la loi relative à la modernisation du système de santé, définitivement adoptée en décembre 2015 et promulguée en janvier 2016. Cette loi a introduit un certain nombre de simplifications, notamment en ce qui concerne certains régimes d'autorisation, par exemple des démarches liées à :

- ◆ l'importation de médicaments par les particuliers par voie postale
- ◆ l'importation de médicaments par le médecin accompagnant les équipes sportives lors de compétitions se déroulant en France
- ◆ la suppression de l'encadrement des produits thérapeutiques annexes.

Par ailleurs, le projet de loi de finances pour 2016 a prévu la suppression de la taxe sur les produits cosmétiques. En conséquence, la déclaration de vente de produits cosmétiques faite à l'Agence n'est plus obligatoire à compter de 2016.

En outre, depuis octobre 2015, la gestion des certificats d'exportation a été transférée à la Chambre de commerce et d'industrie de la région Paris-Île-de-France (CCI Paris Île-de-France). Avant cette date, les certificats de libre vente (CLU), qui facilitent l'exportation de médicaments à usage

humain, de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV), étaient délivrés par l'ANSM. 12 000 CLU étaient émis chaque année. Une convention relative au transfert de la gestion de ces certificats d'exportation a été signée le 17 juillet 2015 entre la CCI Paris-Île-de-France et l'ANSM afin de mettre à disposition de la CCIP tous les éléments nécessaires en vue de ce transfert et un accompagnement dédié a été mis en place par l'ANSM pour faciliter la transition pour les entreprises.

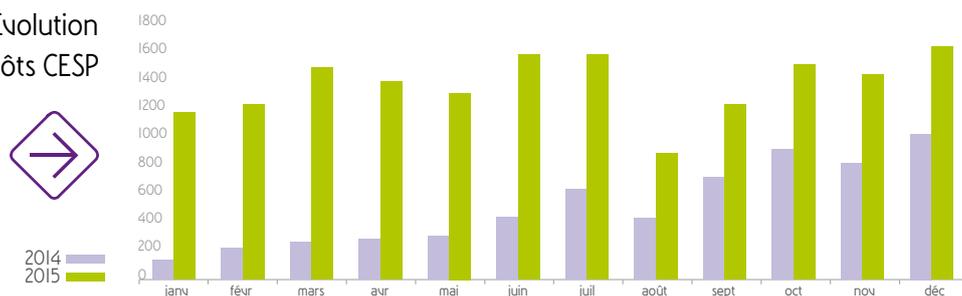
### La dématérialisation des échanges

La plateforme européenne de soumission électronique des dossiers d'AMM (Common European Submission Platform – CESP) a pour objectif de substituer la réception des dossiers aux formats papier/CD/DVD, par une réception entièrement dématérialisée afin d'améliorer le temps de traitement et l'efficacité de l'ensemble des acteurs de la chaîne (industriels/ANSM).

Le 12 janvier 2015 a marqué la fin de l'étape III de la phase pilote, débutée fin 2013. Toutes les procédures concernant l'AMM au format eCTD ou NeeS sont désormais éligibles à la soumission via le CESP (hormis les ASMF).

L'année 2015 a également été marquée par l'ouverture à l'ANSM, le 3 juin, du portail européen de soumission électronique des procédures centralisées (Common Repository).

Évolution des dépôts CESP



Il contient toutes les soumissions électroniques des dossiers d'AMM déposées à l'EMA dans le cadre de la procédure centralisée. Il permet de chercher, naviguer et télécharger les dossiers de procédures centralisées au format eCTD. La mise en œuvre de cette solution dans tous les États membres réduit significativement le temps nécessaire pour recevoir et valider des demandes et assure l'accès continu et immédiat aux dossiers actualisés. Il a été ouvert à l'ANSM le 3 juin 2015.

Enfin, l'ANSM a participé à toutes les étapes de la phase pilote, organisée par l'EMA de février à décembre 2015, du PSUR Repository. Il s'agit d'un espace de stockage commun pour les PSURs, les rapports d'évaluation des PSURs, les commentaires et résultats finaux avec un accès sécurisé aux autorités compétentes et à la Commission européenne. Le Repository supporte à la fois les PSUSA et les procédures simples purement nationales où la substance active n'est autorisée que dans un État membre.

## La mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information (SDSI)



Le système d'information (SI) 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 a été approuvé par le conseil d'administration le 27 mars 2014 et sa mise en œuvre a été entreprise immédiatement pour se consacrer aux premiers chantiers structurants.

Début 2015, comme prévu, le SDSI a fait l'objet d'une révision, afin de prendre en compte les changements réglementaires ou des ajustements de la stratégie de l'Agence.

L'Agence a ainsi réalisé conformément au planning du SDSI :

- ◆ l'internalisation du LIMS (outil de gestion des activités de laboratoire de l'Agence), opération technique complexe, ce progiciel était hébergé à l'extérieur de l'Agence. Cette opération permet une meilleure maîtrise de l'outil.

- ◆ la mise en production de KUSURI, le nouvel Intranet de l'Agence. KUSURI a été vite adopté par l'ensemble du personnel et constitue aujourd'hui l'outil de communication interne principal de l'Agence.
- ◆ la poursuite de la dématérialisation des échanges avec les partenaires extérieurs par la mise en production d'outils de télé enregistrement de l'inspection (Jade, UDG, Saphir)
- ◆ la mise en production du nouvel outil de gestion comptable GBCP, commun à plusieurs agences de sécurité sanitaire (lire page 128).
- ◆ la mise en production d'une version plus performante de l'application de gestion des ressources humaines CIRIL V5.

Conformément à la planification du SDSI, l'Agence a travaillé sur 19 projets 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.

Enfin elle a choisi et expérimenté un outil d'analyse et de pilotage, Qlikview, en vue d'un déploiement progressif en 2016. Cet outil puissant devrait faciliter profondément le travail des évaluateurs internes et des managers.

## Le renforcement de l'approche méthodologique, de modernisation et de sécurisation du SI

La démarche projet système d'information a été revue dans un souci de plus grande efficacité et pour tenir compte de la mise en place d'un réseau maîtrise d'ouvrage (MOA) autonome. Le réseau est constitué de 15 correspondants, appartenant aux directions métiers, qui sont les garants de la bonne adéquation des réalisations aux besoins. Ils interviennent dès l'expression des besoins sur toutes les étapes d'un projet et sont les interlocuteurs privilégiés des utilisateurs et de la maîtrise d'œuvre (MOE). Des formations réunissant les correspondants MOA et MOE ont permis de renforcer l'étroite collaboration MOA-MOE, indispensable à la réussite des projets.

Cette professionnalisation de la MOA conforte le choix de la direction générale d'aborder la mise en place du SI à partir d'une approche processus, par le biais de projets prioritaires métier. Chacun de ces projets fait l'objet d'une note stratégique qui favorise la mise en œuvre d'un plan d'urbanisation et facilitera le processus de révision annuelle du SDSI. Cette démarche est très structurante pour la construction du système d'information.

Par ailleurs, à la suite d'un audit de l'Agence nationale de la sécurité des systèmes d'information (ANSSI), la démarche de sécurisation du système d'information a été renforcée par le recrutement d'un responsable de la sécurité des systèmes d'information et des données (RSSI) en 2015. Un plan d'actions a été défini et sera déployé en 2016 et 2017.

## Le renforcement de l'effort de structuration et de modernisation

L'Agence a poursuivi son effort de structuration et de renforcement des équipes dédiées aux systèmes d'information par des ressources externes et l'infogérance progressive des activités internes de production.

Conformément au SDSI, l'Agence a mis en œuvre plusieurs projets destinés à renforcer son efficacité et la maîtrise de ses processus.

Elle s'est ainsi dotée d'un outil de gestion de portefeuille projet (PQI). L'année 2015 a été consacrée au paramétrage, aux formations, à la mise en production de l'outil le 1<sup>er</sup> juin 2015, conformément au planning prévu. Une nouvelle phase d'extension à de nouveaux profils au sein de l'Agence est prévue en 2016.

Une démarche structurante d'urbanisation a été mise en œuvre. Un outil de cartographie a été acquis, partagé avec le réseau qualité de l'Agence (Mega). Les plans d'architecture cible de 5 projets prioritaires ont été réalisés.

Enfin, les efforts de modernisation de l'infrastructure se sont poursuivis avec le déploiement d'un nouveau socle technique. Le catalogue de services a commencé à être mis en place et sera poursuivi en 2016. Un outil de gestion des tickets (ITSM) a été choisi et est en cours de déploiement conformément au planning, de même que le projet de mise en place du VCenter (VMware, pour la virtualisation des machines).

## La modernisation des postes de travail poursuivie

La migration de l'ensemble des 1 500 postes de travail vers des versions récentes des systèmes d'exploitation et suites bureautiques, a été finalisée en 2015. Cette opération d'envergure, réalisée sans interruption de service et accompagnée par les formations nécessaires, a permis de fiabiliser les dispositifs de sécurité associés aux postes de travail.

Pour l'année 2015, environ 300 mouvements (arrivées, mouvements internes, déménagements etc.) ont également été effectués.

Les études préalables à la mise en œuvre d'un système de virtualisation professionnel ainsi qu'au changement de système de stockage (SAN), pour répondre à la croissance exponentielle des besoins en la matière, ont été engagées et conduiront au déploiement de nouvelles solutions techniques en 2016.



## L'optimisation des ressources humaines

Pour mener à bien ses missions de sécurité sanitaire, l'ANSM s'appuie sur un effectif de 983 équivalents temps plein (ETP) au 31 décembre 2015.

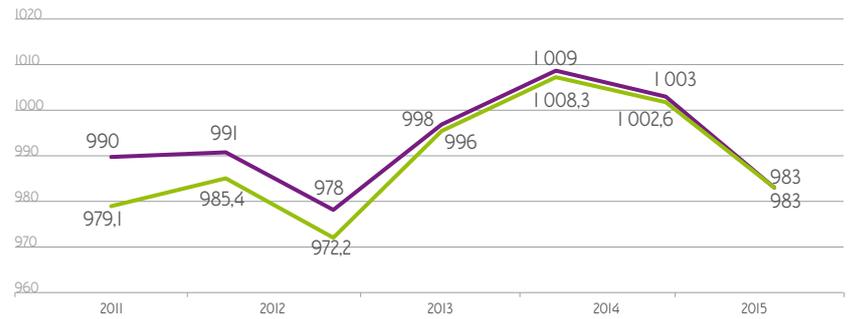
L'Agence disposait également en 2015 de 6 emplois hors plafond non permanents.

ÉVOLUTION DES EMPLOIS AUTORISÉS ENTRE 2011 ET 2015	2011	2012	2013	2014	2015
Sous plafond	978	1 003 <sup>(1)</sup>	1 003 <sup>(2)</sup>	1 003	983 <sup>(4)</sup>
Hors plafond	16	16	6 <sup>(3)</sup>	6	6
Total	994	1 019	1 009	1 009	989
+/-		+25	-10	=	-20

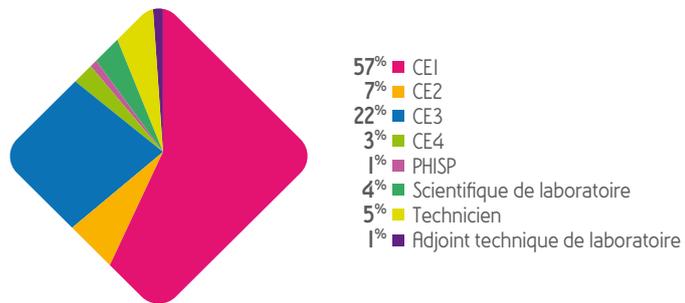
1. Moyens nouveaux, en précisant que la création de 40 emplois en 2012 était inscrite dans la LF 2012 dont 15 par redéploiement interne à l'Agence. La LF 2012 identifiait également 40 emplois pour 2013. Le plafond de 1 003 ETP a été ramené à 998 ETP par mesure de gestion sur 2012.
2. Réintégration dans 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	2011	2012	2013	2014	2015
Permanents	942	933	987	954	959
Non permanents	30	33	21	49	24
ETP sous plafond	972	996	1 008	1 003	983
ETP hors plafond	13,7	12,7	5	2	5
Total ETP sous plafond et hors plafond	985,7	1 008,7	1 013	1 005	988

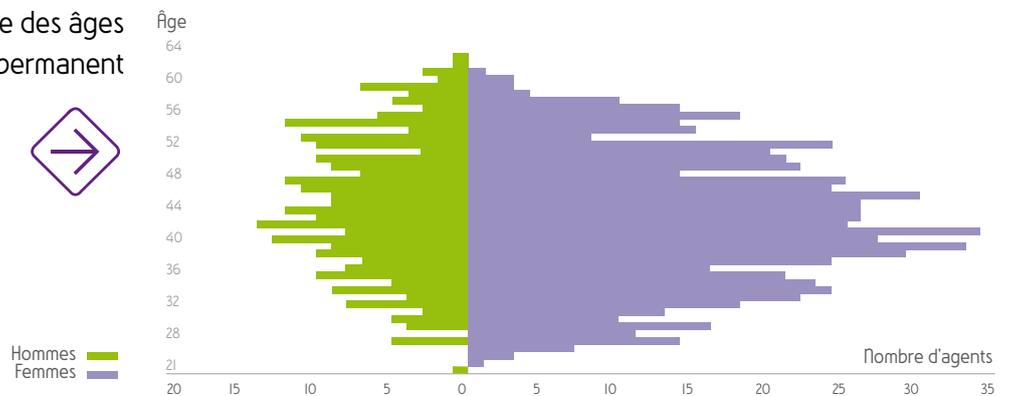
### Exécution des emplois sous plafond 2009-2015



### La répartition des personnels sous plafond par catégorie d'emploi en 2015, en %



### La pyramide des âges du personnel permanent



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 (44,5 ans en 2014).

Les femmes représentent 72 % de l'effectif (identique à 2014).

L'âge moyen de départ en retraite (au nombre de 11 en 2015) est de 62,8 ans pour les agents contractuels (7) et de 64 ans pour les agents fonctionnaires (4).

Le personnel non permanent (2 % des effectifs en 2015) est composé d'agents contractuels en CDD (surcroît d'activité ou en remplacement d'agent en congé maternité), d'agents vacataires et d'agents sous contrat d'accompagnement dans l'emploi (hors plafond).

## Les dépenses de personnel

L'enveloppe des dépenses de personnel inscrite au budget initial 2015 de l'ANSM est de 80,3 millions d'euros, dont 79 millions d'euros au titre de la masse salariale et 1,3 million d'euros au titre de l'action sociale.

L'enveloppe des dépenses de personnel a été exécutée à hauteur de 79,7 millions d'euros soit à 99,2 % (99,5 % au titre de la masse salariale et 78,9 % au titre de l'action sociale) du budget initial.

BUDGET MASSE SALARIALE EN MILLIERS D'EUROS	2011	2012	2013	2014	2015
Budget relatif aux dépenses de personnel	73 007	78 550	79 000	79 500	<b>78 983</b>
Exécution des dépenses de personnel (compte 64-63)*	72 526	74 260	78 224	77 657	<b>78 625</b>
Ratio exécution/budget	99 %	95 %	99 %	98 %	<b>99,5 %</b>

\*(hors action sociale)

## L'accompagnement du professionnalisme individuel et collectif

L'Agence a engagé en 2015 l'élaboration d'un schéma directeur des ressources humaines (SDRH) qui devra faire 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, qui doit accompagner l'efficacité collective pour répondre aux enjeux de qualité du service public et de sécurité pour les usagers de la santé.

Le SDRH portera un certain nombre d'outils socles tels que la cartographie des métiers et le référentiel des emplois, qui constitueront 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 (GPEC). Les travaux de conception de ces outils, initiés en 2014 se sont poursuivis en 2015.

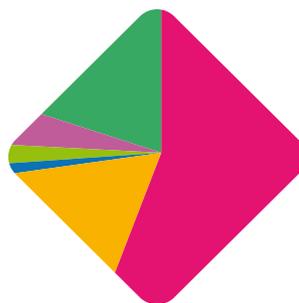
## La formation inscrite dans une démarche de parcours professionnels

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.

En lien avec les directions métiers, la direction des ressources humaines construit des parcours de professionnalisation. Ces parcours doivent décrire le socle de formations et d'accompagnement en situation de travail. Ils sont proposés lors de la phase d'intégration d'un agent sur un nouveau métier, puis lors de la phase de renforcement professionnel. Chaque agent pourra bénéficier ainsi d'un parcours de formation adapté à ses besoins. En 2015, la conception des parcours d'évaluateurs vigilants et non-cliniques a été engagée et se traduira en une offre de formation mobilisable en 2016.

Sur le versant budgétaire, une attention particulière a été portée à la maîtrise des coûts de formation, en agissant sur deux axes : l'achat groupé de formations et la réalisation de marchés publics. Ainsi une convention a été passée avec l'UGAP et des marchés publics permettent de couvrir différents champs de formation spécifiques à l'Agence, comme les formations scientifiques, statistiques, la qualité, le droit et la réglementation.

## Les orientations du plan de formation 2015



- 56% ■ Accompagner les agents par des dispositifs de professionnalisation (scientifique / technique / réglementaire / linguistique)
- 17% ■ Accompagner la mise en place de processus de travail et des outils
- 1% ■ Développer les compétences managériales
- 2% ■ Ancrer le travail collaboratif dans les pratiques professionnelles
- 4% ■ Contribuer à l'amélioration de la qualité de vie au travail
- 20% ■ Accompagner la mobilité interne et les évolutions professionnelles

Le plan de formation 2015 est marqué notamment par la conception et la mise en œuvre de formations sur le champ scientifique, l'accompagnement à la mobilité interne et l'implémentation de nouvelles procédures.

En 2015, 32 projets de formation ont été conçus et mis en œuvre dont 23 formations animées en interne par des agents de l'ANSM. Parallèlement au travail sur l'offre de formation classique qui conduit la DRH, en lien avec les directions scientifiques, à solliciter des prestataires spécialisés, une démarche de diversification des modalités de formation a été engagée afin de répondre au mieux aux exigences professionnelles de l'Agence : recours à des vacataires experts dans leur domaine pour animer des formations ou des conférences internes, organisation de stages pratiques en immersion, accès aux webinaires de l'EMA, acquisition d'une plateforme LMS (Learning Management System) qui permettra de développer la formation à distance (modules de e-learning, forums, quiz).

MONTANTS	2011	2012	2013	2014	2015
Dépenses de formation	812 128 €	1 107 093 €	1 513 715 €	1 277 947 €	1 219 873 €
% de la masse salariale réalisée	1,2 %	1,5 %	1,6 %	1,65 %	1,55 %

JOURS DE FORMATION	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre moyen de jours de formation par agent formé	4	4,39	4,36	3,87	4,3
Nombre moyen de jours de formation par agent ANSM	3,02	3	3,97	3,67	3,2
Nombre de jours de formation	3 132	3 267	4 258	3 870	3 317

## Le dialogue social

Dans un contexte de stabilisation de l'organisation et d'attentes fortes du personnel, notamment en matière de qualité de vie au travail, et relayées par les partenaires sociaux, l'Agence s'est engagée en 2015 dans une démarche d'amélioration du dialogue social.

Dans cette perspective, l'ANSM a fait appel à l'Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (ANACT) en mai 2015 afin de l'accompagner dans la consolidation de son dialogue social. La méthodologie proposée visait à travailler sur les thèmes suivants :

- ◆ définition du dialogue social
- ◆ rôles des différents acteurs
- ◆ moyens et temps du dialogue social.

Les intervenants du dispositif d'appui aux relations sociales, créé et piloté conjointement par l'ANACT et le ministère du Travail, ont eu des rencontres exploratoires séparées avec les syndicats et la direction de l'ANSM en juin 2015 puis ont proposé la tenue de la réunion plénière en septembre.

Cette démarche s'est poursuivie début 2016, associant la direction des ressources humaines et 4 organisations syndicales représentatives.

Il convient de noter par ailleurs, que l'année 2015 a été marquée par une augmentation du nombre de réunions avec les partenaires sociaux : 71 réunions tenues en 2015 (contre 51 en 2014) dont 32 réunions d'instances et 39 réunions de travail, d'échanges et/ou de concertation avec les partenaires sociaux.

## L'amélioration de la qualité de vie au travail

### Prévention des risques psychosociaux

Dans le prolongement du diagnostic d'identification des risques psychosociaux réalisé en 2014 par un prestataire extérieur, un plan d'actions a été construit en 2015 et les premières actions ont été mises en œuvre.

Ce plan d'actions a été élaboré avec l'appui de 5 groupes de travail, associant plus de 50 agents au total.

Noté favorablement lors du CHSCT exceptionnel du 4 mai 2015, ce plan d'actions est structuré en 5 thématiques :

- ◆ gestion de la charge de travail
- ◆ organisation du travail
- ◆ soutien professionnel
- ◆ environnement
- ◆ processus de veille et d'alerte.

Un comité de suivi de la mise en œuvre des actions du plan a été mis en place et s'est réuni à quatre reprises entre juin et novembre 2015.

### Poursuite de la rénovation de locaux

L'Agence a poursuivi en 2015 les travaux de rénovation ambitieux engagés notamment sur le site principal de Saint-Denis et plus précisément sur les bâtiments B et A. Des espaces de convivialité sont ménagés autant que possible.

La rénovation du restaurant d'entreprise du site, rendue nécessaire par la vétusté des installations techniques et les conditions d'accueil dégradées, a été initiée en 2015 pour une exécution courant 2016 et une livraison des nouveaux espaces en décembre 2016.

Cet ambitieux projet est couvert par une procédure d'achat de jury de concours permettant de sélectionner un cabinet d'architecte assurant l'accompagnement de l'Agence dans le pilotage des éléments techniques, réglementaires et financiers. Le coût de la rénovation du restaurant est estimé à 2,5 millions d'euros.

## La communication interne : fédérer les personnels et renforcer l'esprit d'entreprise

La communication interne repose sur plusieurs outils complémentaires :

- ◆ un nouveau site intranet ouvert en mai 2015. Il s'agit d'un outil fondé sur la transversalité et le partage d'informations. Ce nouveau site propose une présentation harmonisée des contenus ; la navigation y est simplifiée et un moteur de recherche permet d'accéder facilement aux informations et documents pratiques et utiles au travail quotidien. La page d'accueil en est la vitrine opérationnelle ; elle s'ouvre automatiquement dès le démarrage de l'ordinateur et met notamment en avant les actualités internes et externes de l'Agence
- ◆ l'Hebdo, newsletter diffusée chaque début de semaine qui revient sur les communications externes de la semaine précédente
- ◆ les Echos de l'ANSM, journal interne qui donne la parole aux agents et accompagne les différents chantiers
- ◆ les « Mots du directeur général » qui informent sur les enjeux stratégiques et les sujets à forte exposition médiatique qui animent l'ANSM.

En 2015, la politique éditoriale de diffusion des informations au personnel a évolué avec l'ouverture du nouvel Intranet qui est devenu l'outil de référence en matière de communication interne. Entre mai et décembre, 264 actualités ont été déposées en page d'accueil. En complément, 167 messages de communication interne ont été diffusés (contre 246 en 2014, 239 en 2013 et 158 en 2012).

L'ANSM a tourné ses premières vidéos portant sur ses différents métiers. Les 4 premiers métiers choisis pour inaugurer ce nouveau mode de communication sont les métiers de technicien de laboratoire, d'inspecteur, d'évaluateur en pharmacovigilance et de gestionnaire administratif. L'objectif est double : en interne, il s'agit d'expliquer et de valoriser les métiers et de créer des passerelles de mobilité ; en externe, l'objectif est de donner de la visibilité aux métiers de l'ANSM pour restaurer la confiance et augmenter l'attractivité de l'Agence en termes de recrutement.

La communication interne s'est également investie dans l'accompagnement des projets prioritaires lancés en avril 2015 (lire page 114) avec l'objectif de partager et faire adhérer le personnel à cette nouvelle démarche structurante de l'Agence qui vise à sécuriser et optimiser sa manière d'instruire et de traiter les dossiers en recherchant des améliorations à tous les niveaux : simplification, harmonisation, priorisation et traçabilité.



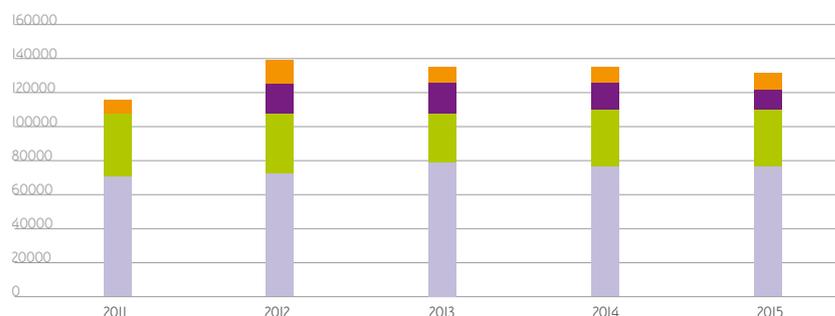
Le budget 2015 de l'ANSM, après 3 budgets rectificatifs, s'est élevé à 143 millions d'euros (budget d'investissement inclus) et a été exécuté à 96 % avec 137 millions d'euros.

## Les dépenses par nature

Évolution des dépenses de l'ANSM depuis 2011 (en milliers d'euros)

DÉPENSES	2011	2012	2013	2014	2015
Personnel	73 557	75 630	80 635	79 089	<b>79 713</b>
Fonctionnement	39 159	35 852	31 965	34 134	<b>33 698</b>
Intervention	0	18 760	17 285	16 576	<b>12 672</b>
Investissement	6 933	13 014	9 434	9 259	<b>10 901</b>
Total	119 649	143 256	139 319	139 058	<b>136 984</b>

Évolution des dépenses depuis 2011

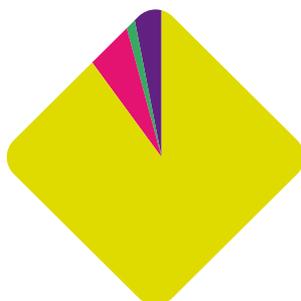


## Les recettes

Évolution des recettes de l'ANSM depuis 2012 (en milliers d'euros)

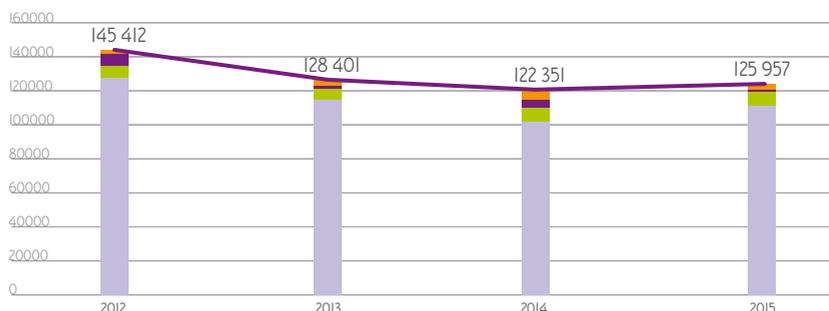
RECETTES DE FONCTIONNEMENT	2012	2013	2014	2015
Subvention de l'État	129 544	116 359	103 176	<b>113 160</b>
EMA	7 053	7 286	8 597	<b>8 198</b>
Apurement taxes et redevances	7 226	595	4 937	<b>849</b>
Autres produits de gestion courante	1 589	4 161	5 640	<b>3 750</b>
Total	145 412	128 401	122 351	<b>125 957</b>

Typologie des recettes au compte financier



- 90% Subvention de l'État
- 6% EMA
- 1% Apurement taxes et redevances
- 3% Autres produits de gestion courante

Évolution des recettes depuis 2012



La subvention pour charge de service public, versée par l'État, représente 90 % des recettes de fonctionnement de l'ANSM en 2015. Son montant a été de 113,2 millions d'euros en 2015, soit une augmentation de plus de 9 % par rapport à 2014 (103,2 millions d'euros), et une diminution de près de 3 % par rapport à 2013 (116,4 millions d'euros).

Les recettes de l'EMA (Agence européenne du médicament) se composent des rémunérations des travaux de l'ANSM relatifs à :

- ◆ l'étude de procédures de demandes d'autorisation de mise sur le marché (69 %)
- ◆ les avis scientifiques rendus (10 %)
- ◆ les inspections réalisées sur demande (10 %)
- ◆ les traductions réalisées (1 %)
- ◆ les études de dossiers de pharmacovigilance (11 %).

Les dépenses par enveloppe

Personnel : 79,7 millions d'euros

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de 79,7 millions d'euros, soit 99 % de la prévision du budget initial. L'autorisation des emplois sous plafond s'élevant à 993 a été exécutée à hauteur de 99,8 %.

L'enveloppe est composée de dépenses de :

- ◆ masse salariale : 71,7 millions d'euros (70,9 millions d'euros en 2014)
- ◆ impôts et taxes sur les salaires : 6,9 millions d'euros (+1,5 % par rapport à 2014)
- ◆ action sociale : 1 million d'euros (en légère diminution par rapport à 2014)
- ◆ provisions : 0,05 million d'euros.

## Fonctionnement : 33,7 millions d'euros

L'enveloppe de fonctionnement contient :

- ◆ les dotations aux amortissements : 8,3 millions d'euros
- ◆ le budget informatique qui a représenté 5,6 millions d'euros en 2015
- ◆ les locations immobilières : 3,4 millions d'euros
- ◆ les activités de contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale et de contrôle en laboratoire : 3,3 millions d'euros
- ◆ les frais de déplacement (inspections, comités et commissions, travaux européens) : 1,7 million d'euros.

## Intervention : 12,6 millions d'euros

L'enveloppe d'intervention se découpe en plusieurs composantes :

- ◆ onze nouveaux projets ont été sélectionnés dans le cadre de l'appel à projets de recherche 2015, portant ainsi à 72 le nombre de projets de recherche financés depuis 2012. Les 11 conventions ont été établies avant la fin de l'année 2015 permettant ainsi un premier versement total de près de 1 million d'euros à ce titre. Le solde des subventions a fait l'objet d'une dotation aux provisions. Le montant global des versements 2015 au titre des conventions de l'exercice en cours et des années antérieures s'est élevé à près de 2,4 millions d'euros
- ◆ l'appel à projets (AAP) – associations : la dépense liée à cet AAP a été comptabilisée sur 2015 à hauteur de

293 milliers d'euros dont 149 milliers d'euros 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) et du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : 7,2 millions d'euros ainsi que 0,3 million d'euros pour le financement de 6 centres de matéro-vigilance (CRMV)
- ◆ 18 nouvelles conventions de recherche ont été signées en 2015 représentant un versement initial de 1,6 million d'euros. Un versement de 169 milliers d'euros au titre des projets des années antérieures a porté le montant global des versements 2015 relatifs aux projets de recherche hors appel à projets à 1 769 milliers d'euros
- ◆ la dotation aux provisions d'intervention (crédits non décaissables) pour 1 million d'euros.

## Investissement : 10,9 millions d'euros

Les principales dépenses d'investissement en 2015 sont les suivantes :

- ◆ le plan d'équipement des laboratoires a représenté 0,3 milliard d'euros
- ◆ les investissements informatiques ont traduit une montée en puissance progressive du schéma directeur des SI : 4,5 millions d'euros
- ◆ les investissements immobiliers : 3,8 millions d'euros.

## Le compte financier 2015 et le budget initial 2016

CHARGES	Budget initial 2015	Compte financier 2015	Budget initial 2016	PRODUITS	Budget initial 2015	Compte financier 2015	Budget initial 2016
Personnel	80,3	79,7	80,2		115,1	113,2	113,2
Fonctionnement	34	33,7	34,1				
Interventions	14,3	12,7	12,9	Autres ressources	11	12,8	9,3
				EMA	7,5	8,2	8,3
				Autres ressources	3,5	4,6	1
TOTAL DES CHARGES	128,6	126,1	127,2	TOTAL DES PRODUITS	126,1	126	122,5
					2,5	0,1	4,7
TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat	128,6	126,1	127,2	TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat	128,6	126,1	127,2

EMPLOIS	Budget initial 2015	Compte financier 2015	Budget initial 2016
Investissements	8,4	10,9	11,2

## 155 marchés notifiés en 2015

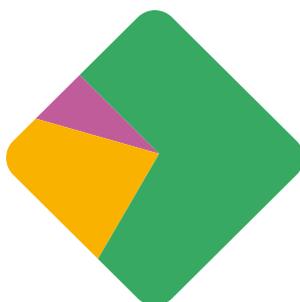
Le nombre total de marchés actifs de l'ANSM est de 371 dont 155 marchés notifiés au titre de 2015.

Le nombre de notification est en augmentation de 10 % environ par rapport à 2014.

Les marchés de travaux et de services augmentent notablement compte tenu, d'une part des travaux de rénovation de l'Agence, et d'autre part, de la progression du nombre de marchés de formation liés notamment aux problématiques de management et d'accompagnement.

Répartition des marchés  
actifs par nature

Total : 371 marchés



71% ■ Services (264 marchés)  
21% ■ Fournitures (78 marchés)  
8% ■ Travaux (29 marchés)

### Le renforcement des démarches achats

L'ANSM poursuit ses objectifs de performance achat qui visent principalement la diminution du recours aux avenants (29 en 2015 contre 36 en 2014, soit -20 %) et le recours à la négociation dans le cadre des procédures d'achats qui le permettent (12 procédures pour 2015).

Par ailleurs, elle poursuit ses travaux avec la direction des achats de l'État (anciennement SAE) dans une volonté de mutualiser les besoins, notamment avec la production d'un plan d'actions achats (PAA) permettant d'assurer le bilan des marchés passés, de transmettre une prévision 2016 et une programmation pluriannuelle 2017-2019.

Enfin pour l'année 2015, l'ANSM a eu recours aux accords-cadres de la DAE pour la fourniture de gaz et d'électricité.

### La mise en place du projet GBCP

Les agences sanitaires doivent être dotées, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2016, d'un système d'information compatible avec la gestion budgétaire et comptable publique (GBCP). Sous l'impulsion de la DGS, cinq agences (ANSM, INCa, InVS, EPRUS et Inpes) ont travaillé ensemble tout au long de l'année 2015 pour mettre en place une solution informatique commune. Le SI Finance des agences sanitaires (SIFAS) a été déployé et a démarré en janvier 2016.



## PANORAMA DES PRINCIPAUX TEXTES EUROPÉENS ET NATIONAUX PUBLIÉS EN 2015 (hors décisions de police sanitaire et hors organisation de l'Agence)

### MÉDICAMENTS

#### Textes communautaires

Décision d'exécution (UE) 2015/1873 du Conseil du 8 octobre 2015 soumettant le 4-méthyl-5-(4-méthylphényl)-4,5-dihydrooxazol-2-amine (4,4'-DMAR) et le 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphényléthyl)pipérazine (MT-45) à des mesures de contrôle
Décision d'exécution (UE) 2015/1874 du Conseil du 8 octobre 2015 soumettant la 4-méthylamphétamine à des mesures de contrôle
Décision d'exécution (UE) 2015/1875 du Conseil du 8 octobre 2015 soumettant le 4-iodo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phénéthylamine (25I-NBOMe), le 3,4-dichloro-N-[(1-(diméthylamino)cyclohexyl)méthyl]benzamide (AH-7921), la 3,4-méthylènedioxypropylvalérone (MDPV) et la 2-(3-méthoxyphényl)-2-(éthylamino)cyclohexanone (méthoxétamine) à des mesures de contrôle
Décision d'exécution (UE) 2015/1876 du Conseil du 8 octobre 2015 soumettant le 5-(2-aminopropyl)indole à des mesures de contrôle
Rectificatif au règlement délégué (UE) n° 1252/2014 de la commission du 28 mai 2014 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives des médicaments à usage humain (JO L 337 du 25.II.2014)
Rectificatif au règlement délégué (UE) 2015/1011 de la commission du 24 avril 2015 complétant le règlement (CE) n° 273/2004 du Parlement européen et du Conseil relatif aux précurseurs de drogues et le règlement (CE) n° III/2005 du Conseil fixant des règles pour la surveillance du commerce des précurseurs des drogues entre l'Union et les pays tiers, et abrogeant le règlement (CE) n° 1277/2005 de la commission (JO L 162 du 27.6.2015)
Décision d'exécution (UE) 2015/1057 de la commission du 1 <sup>er</sup> juillet 2015 modifiant la décision d'exécution 2012/715/UE établissant une liste de pays tiers dont le cadre réglementaire applicable aux substances actives destinées aux médicaments à usage humain ainsi que les activités de contrôle et d'exécution respectives garantissent un niveau de protection de la santé publique équivalent à celui apporté par l'Union
Règlement délégué (UE) 2015/1011 de la commission du 24 avril 2015 complétant le règlement (CE) n° 273/2004 du Parlement européen et du Conseil relatif aux précurseurs de drogues et le règlement (CE) n° III/2005 du Conseil fixant des règles pour la surveillance du commerce des précurseurs des drogues entre l'Union et les pays tiers, et abrogeant le règlement (CE) n° 1277/2005 de la commission
Règlement d'exécution (UE) 2015/1013 de la commission du 25 juin 2015 établissant certaines règles en application du règlement (CE) n° 273/2004 du Parlement européen et du Conseil relatif aux précurseurs de drogues et du règlement (CE) n° III/2005 du Conseil fixant des règles pour la surveillance du commerce des précurseurs des drogues entre l'Union et les pays tiers
Lignes directrices du 19 mars 2015 concernant les principes de bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain
Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain

## Textes nationaux

Décret n° 2015-709 du 22 juin 2015 relatif aux modifications d'une autorisation de mise sur le marché et d'un enregistrement de médicaments à usage humain et d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires
Arrêtés portant additifs à la pharmacopée (plusieurs textes)
Arrêté du 14 novembre 2015 autorisant l'utilisation de sulfate d'atropine, solution injectable 40 mg/20 mL PCA antidote des neurotoxiques organophosphorés
Arrêtés portant classement sur les listes des substances vénéneuses (plusieurs textes)
Arrêtés fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (plusieurs textes)
Arrêtés portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine (plusieurs textes)
Arrêté du 5 août 2015 relatif à la procédure d'agrément et portant cahier des charges des éco-organismes de la filière des médicaments à usage humain non utilisés apportés par les ménages aux officines de pharmacie en application de l'article R. 4211-28 du code de la santé publique
Arrêté du 16 juillet 2015 relatif aux bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical
Arrêté du 20 avril 2015 constatant l'entrée en vigueur des dispositions des articles R. 5125-70 et R. 5125-74 du code de la santé publique relatives au logo commun devant figurer sur les sites internet de commerce électronique de médicaments
Arrêté du 20 mars 2015 modifiant l'arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
Arrêté du 20 mars 2015 modifiant l'arrêté du 14 avril 2014 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
Décision du 25 septembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments à usage humain et vétérinaire et modifiant la décision du 4 décembre 2013 (JORF n° 0240 du 16 octobre 2015)
Bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain
Décision du 25 septembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments à usage humain et vétérinaire et modifiant la décision du 4 décembre 2013
Décision du 25 septembre 2015 relative aux bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain
Décisions de modification du répertoire des médicaments génériques (plusieurs textes)
Décisions portant modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du code de la santé publique (plusieurs textes)
Décision du 20 mai 2015 relative aux principes de bonnes pratiques de préparation, de conservation, de distribution et de cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement définis au 17° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique
Décision DG du 26 février 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 10 à 15° de l'article R. 5124-2 du même code (JORF n° 0087 du 14 avril 2015)
Décision du 24 février 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication et modifiant la décision du 4 décembre 2013 (JORF n° 0070 du 24 mars 2015)
Décision DG du 26 février 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
Décision du 24 février 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication et modifiant la décision du 4 décembre 2013
Décision du 24 février 2015 fixant la forme et le contenu de la demande d'autorisation des activités de fabrication, d'importation ou de distribution de substances actives, et de la déclaration des activités de fabrication, d'importation ou de distribution d'excipients prévues à l'article L. 51381 du code de la santé publique

## PRODUITS BIOLOGIQUES

### Textes communautaires

Rectificatif à la directive 2004/33/CE de la commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins (JO L 91 du 30.3.2004)
Directive (UE) 2015/566 de la commission du 8 avril 2015 portant application de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes équivalentes de qualité et de sécurité des tissus et cellules importés
Directive (UE) 2015/565 de la commission du 8 avril 2015 modifiant la directive 2006/86/CE en ce qui concerne certaines exigences techniques relatives à la codification des tissus et cellules d'origine humaine

### Textes nationaux

Décret n° 2015-1747 du 23 décembre 2015 relatif au recours dérogatoire à la greffe en cas de marqueurs infectieux de l'hépatite C chez le donneur
Décret n° 2015-1281 du 13 octobre 2015 relatif au don de gamètes (gestion ABM)
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
Décret n° 2015-155 du 11 février 2015 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et à la recherche biomédicale en assistance médicale à la procréation
Décret n° 2015-100 du 2 février 2015 relatif au plasma dans la production duquel intervient un processus industriel
Arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C
Arrêté du 23 décembre 2015 complétant l'arrêté du 23 décembre 2010 modifié pris en application des articles R.1211-14, R.1211-15, R.1211-16, R.1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique (hépatite C)
Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée
Arrêté du 4 novembre 2015 fixant les doses et concentrations maximales des micro-organismes et des toxines figurant sur la liste prévue à l'article L.5139-1 et pris en application de l'article R.5139-20 du code de la santé publique
Arrêté du 2 octobre 2015 modifiant l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L.5139-1 du code de la santé publique
Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'assistance médicale à la procréation
Arrêté du 3 février 2015 relatif aux modalités de conservation en vue de la délivrance, de la délivrance et de la traçabilité des plasmas à finalité transfusionnelle dans la production desquels intervient un processus industriel bénéficiant d'une autorisation d'importation
Décisions fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles (plusieurs textes)

## DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

### Textes communautaires

Communication de la commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 2006/95/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives au matériel électrique destiné à être employé dans certaines limites de tension (Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la législation d'harmonisation de l'Union) dispositions relatives aux dispositifs médicaux

Directive déléguée (UE) 2015/573 de la commission du 30 janvier 2015 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 relative au plomb dans les capteurs en polychlorure de vinyle utilisés dans les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Directive déléguée (UE) 2015/574 de la commission du 30 janvier 2015 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 relative au mercure dans les systèmes d'imagerie intravasculaire ultrasonore

Rectificatif à la directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (JO L 247 du 21.9.2007)

### Textes nationaux

Décret n° 2015-1223 du 2 octobre 2015 portant application de l'article L. 4362-10-1 du code de la santé publique relatif à la vente en ligne de verres correcteurs et de lentilles de contact oculaire correctrices

Décret n° 2015-1171 du 22 septembre 2015 relatif à l'information à délivrer à la personne concernée préalablement à une intervention de chirurgie esthétique et postérieurement à l'implantation d'un dispositif médical

Décret n° 2015-888 du 21 juillet 2015 relatif aux conditions de délivrance de lentilles de contact oculaire correctrices à un primo porteur

Décret n° 2015-692 du 18 juin 2015 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches biomédicales mentionnées aux articles L. 1125-1, L. 1125-2 et L. 1125-3 du code de la santé publique

Décret n° 2015-374 du 31 mars 2015 pris pour l'application du règlement (UE) n° 722/2012 de la commission du 8 août 2012 relatif aux dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale

Arrêté du 14 avril 2015 abrogeant l'arrêté du 13 septembre 2005 relatif aux spécifications détaillées précisant les exigences essentielles auxquelles doivent se conformer les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale

Décisions portant renouvellement d'agrèments d'organismes chargés du contrôle de qualité des dispositifs médicaux (plusieurs textes)

Bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical

Décision DG du 12 août 2015 fixant les modalités du contrôle de qualité de certaines installations de radiodiagnostic

Décision DG du 12 août 2015 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de radiodiagnostic utilisées pour des procédures interventionnelles radioguidées

AVIS du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé relatif au statut des indicateurs de stérilisation

## PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE

### Textes communautaires

Rectificatif au règlement (UE) 2015/1190 de la commission du 20 juillet 2015 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (JO L 193 du 21.7.2015)

Règlement (UE) 2015/1298 de la commission du 28 juillet 2015 modifiant les annexes II et VI du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (3-benzylidène camphre)

Règlement (UE) 2015/1190 de la commission du 20 juillet 2015 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

### Textes nationaux

Décret n° 2015-1417 du 4 novembre 2015 relatif aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage

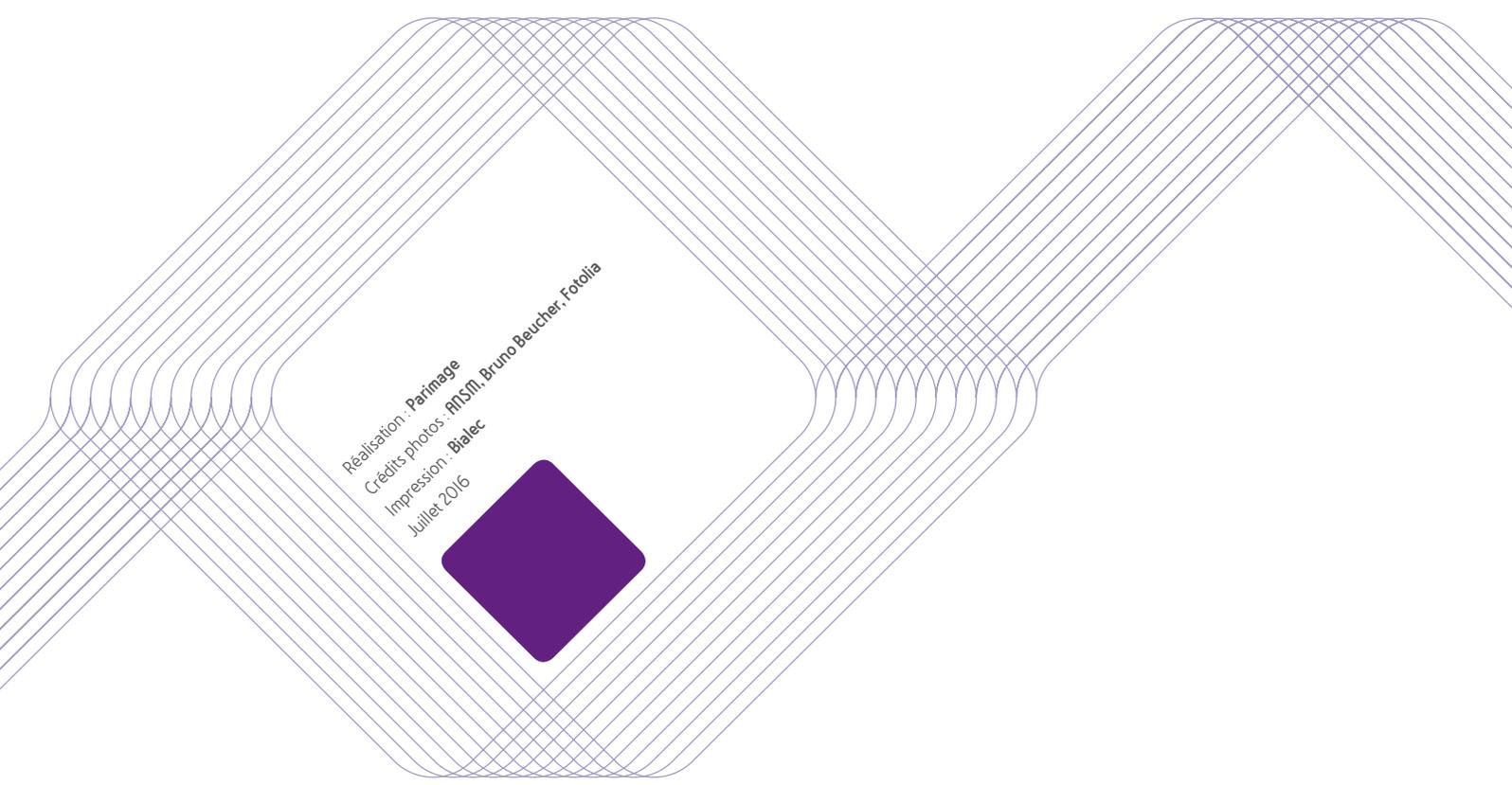
Arrêté du 25 février 2015 relatif à la qualification professionnelle des évaluateurs de la sécurité des produits cosmétiques pour la santé humaine

## TEXTES NATIONAUX TRANSVERSAUX

Circulaire du 16 décembre 2014 de présentation des dispositions de l'ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements, et des textes pris pour son application (applicable à tous les produits de santé)

Décret n° 2015-373 du 31 mars 2015 relatif aux modalités d'émission des titres de perception relatifs aux sanctions financières en matière de produits de santé

Lignes directrices relatives à la méthode de détermination des sanctions financières et annexes « grille de cotation médicaments » et « grille de cotation dispositifs médicaux » (octobre 2015)



Réalisation : **Parimage**  
Crédits photos : **RMSM, Bruno Beucher, Fotolia**  
Impression : **Bialec**  
Juillet 2016



143/147 boulevard Anatole France  
F-93285 Saint-Denis Cedex  
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

**[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)**  
[twitter.com/ansm](https://twitter.com/ansm)