

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

RAPPORT  
D'ACTIVITÉ

**2012**

de l'Afssaps  
à l'ANSM







## Préambule

### Une année de préparation à la transition

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), créée par la loi du 29 décembre 2011\*, est fondée sur les principes de transparence et d'indépendance des décisions qu'elle prend au service de la sécurité pour les usagers, ainsi que sur le souci de partage de l'information avec toutes les parties prenantes de la politique du médicament.

L'année 2012 a été largement consacrée à préparer et mettre en œuvre la transition entre l'Afssaps et l'ANSM, tout en poursuivant l'ensemble des activités qui concourent à sécuriser l'utilisation des médicaments et autres produits de santé. Plusieurs dates ont ainsi marqué cette transition. Le 1<sup>er</sup> mai 2012, l'ANSM s'est officiellement substituée à l'Afssaps dont elle a repris les missions, droits et obligations et avec comme objectif l'achèvement de la réorganisation de l'Agence et la mise en œuvre des dispositions prévues par la loi. La nouvelle organisation de l'Agence, visant à assurer le décloisonnement entre ses différents métiers afin de garantir le suivi des produits tout au long de leur cycle de vie, a été rigoureusement préparée et s'est mise en place le 3 octobre 2012.

La réorganisation s'est appuyée sur les travaux du Livre blanc élaboré par les personnels de l'Agence, ceux des commissions parlementaires, de l'IGAS et des Assises du médicament, qui ont notamment mis en lumière la nécessité de renforcer l'expertise interne, de développer la pharmaco-épidémiologie et ont posé comme principe de toute évaluation que « le doute profite au patient et non au produit ».

Les nouvelles modalités de recours à l'expertise externe ont été définies, elles actent une restructuration profonde de la vocation et du fonctionnement des commissions, groupes de travail et d'interface avec les professionnels de santé, les patients et les industriels. L'année 2012 a été consacrée à la préparation de ces nouvelles instances, moins nombreuses que les précédentes et centrées sur les dossiers à forts enjeux, qui sont entrées en fonction début 2013. Pour garantir la transparence et l'indépendance de son expertise et de ses décisions, l'Agence a également adapté son dispositif de déontologie au nouveau cadre législatif et réglementaire sur la prévention des conflits d'intérêts.

L'Agence, qui compte parmi ses nouvelles missions la promotion d'une recherche scientifique publique indépendante sur la sécurité des produits de santé, a lancé en 2012 un premier appel à projets de recherche en direction de la communauté scientifique.

Elle s'est pleinement impliquée dans les travaux des instances européennes et internationales pour faire valoir la vision française de la sécurité et de l'innovation et pour renforcer la sécurité des produits.

La mise en place du nouveau mode de gouvernance prévu par la loi a débouché sur la tenue du premier conseil d'administration de l'ANSM le 26 octobre 2012.

\*Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

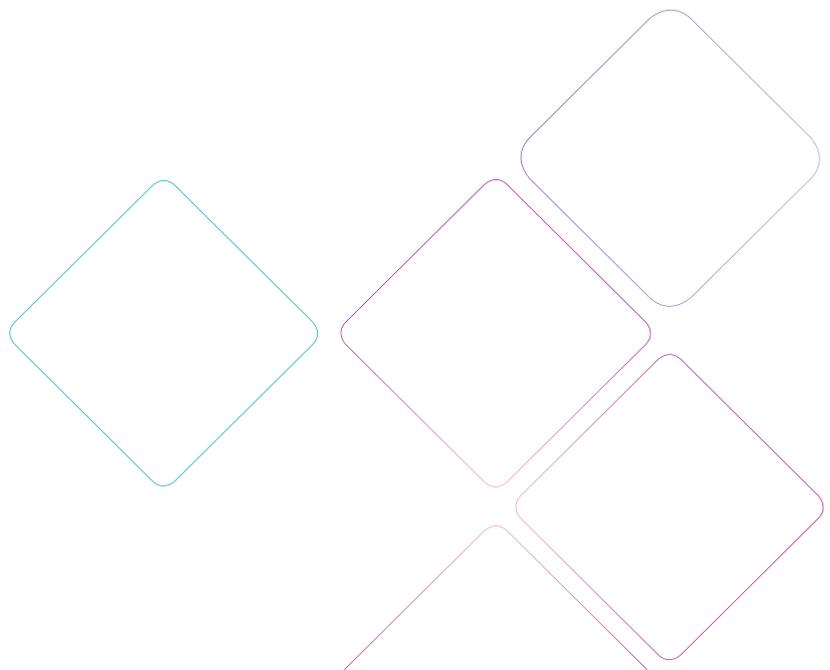
La lettre de mission que la ministre des affaires sociales et de la santé a adressée au directeur général le 17 septembre 2012 confirme sa feuille de route et rappelle l'objectif principal de l'Agence : « garantir la sécurité d'utilisation du médicament et des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, de façon durable et modernisée ».

Cette année de changements exceptionnels a fortement mobilisé les personnels des trois sites de l'Agence : Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues et nous souhaitons les remercier vivement de la qualité de leur engagement. La gestion des ressources humaines et l'accompagnement des personnels aux changements organisationnels et aux renforcements de l'expertise interne ont ainsi constitué un enjeu majeur tout au long de l'année. Au terme de celle-ci, les fondations de la nouvelle Agence sont en place et le programme de travail pour 2013, déclinant les nouvelles missions et renforçant les missions originelles, a été proposé au Conseil d'administration qui l'a approuvé le 13 décembre 2012.

Nous souhaitons que cette année 2012 de transition permette à présent que l'année 2013 soit celle de la stabilisation et du renforcement de la confiance des patients et des professionnels de santé envers l'Agence.

◆ Agnès Jeannet  
Présidente du Conseil d'administration

◆ Pr Dominique Maraninchi  
Directeur général



◆ 2012, année d'installation de l'ANSM .....	5
De l'Afssaps à l'ANSM .....	6
Mise en place de la nouvelle gouvernance .....	12
Les instances consultatives en 2012 .....	18
Mise en œuvre du nouveau cadre législatif et réglementaire pour la prévention et la gestion des conflits d'intérêts .....	29
Mise en place de la nouvelle organisation .....	34
L'ouverture à ses publics .....	44
Le partage de l'information est une priorité .....	49
Soutien à la recherche scientifique publique indépendante .....	58
Des ressources renforcées pour préparer l'avenir .....	62
Une action inscrite dans un environnement européen et international .....	72
◆ L'activité de l'Agence en 2012 .....	81
Les médicaments .....	82
Les produits sanguins et divers produits biologiques .....	114
Les dispositifs médicaux .....	125
Les produits cosmétiques et les autres produits .....	139
L'inspection et la gestion des établissements .....	145
Le contrôle en laboratoire .....	153
◆ Annexe .....	162
Panorama des textes publiés en 2012 .....	162

4

# 2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

# ansm

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé



# 2012, ANNÉE D'INSTALLATION DE L'ANSM



De l'Afssaps à l'ANSM.....	6
Mise en place de la nouvelle gouvernance.....	12
Les instances consultatives en 2012.....	18
Mise en œuvre d'un nouveau cadre législatif et réglementaire pour la prévention et de gestion des conflits d'intérêts.....	29
Mise en place de la nouvelle organisation.....	34
L'ouverture à ses publics.....	44
Le partage de l'information est une priorité.....	49
Soutien à la recherche scientifique publique indépendante.....	58
Des ressources renforcées pour préparer l'avenir.....	62
Une action inscrite dans un environnement européen et international.....	72

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSMDE L'AFSSAPS  
À L'ANSM

## DATES CLÉS

DE LA SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT EN FRANCE

**Agence du médicament / 1993- 1999**

- ◆ Loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments.

**Afssaps** (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) / 1999 – 2012

- ◆ Loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative à la veille sanitaire et la surveillance des produits destinés à l'homme.

**ANSM** (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) / 1<sup>er</sup> mai 2012

- ◆ Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

L'année 2012 a été la première année de mise en œuvre de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. L'une des mesures phares de la loi a été la mise en place de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui s'est substituée le 1<sup>er</sup> mai à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Auparavant et dès 2011, l'Afssaps avait engagé plusieurs actions qui ont permis à la nouvelle Agence d'investir très rapidement les nouvelles missions que la loi lui a confiées. C'est ainsi qu'un programme de réévaluation du rapport bénéfice/risque de certains médicaments a été élaboré, deux appels à projets ont été lancés en direction des chercheurs et des associations pour promouvoir la sécurité d'emploi des médicaments. La création d'un Comité de déontologie et d'un service de déontologie de l'expertise ont permis, dès le printemps 2012, de renforcer le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts, engagé dès 2011, et essentiel pour la mise en place des nouvelles instances de recours à l'expertise externe et d'interface avec les acteurs, partenaires et usagers du secteur.



La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, a créé l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a défini ses missions, sa gouvernance, ses nouveaux pouvoirs ainsi que les nouvelles obligations des différents acteurs.

Le 1<sup>er</sup> mai 2012, l'ANSM s'est substituée à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de prérogatives et de moyens renforcés.

Établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, l'ANSM est financée par une subvention pour charges de service public versée par l'État.

Le P<sup>r</sup> Dominique Maraninchi, directeur général de l'Afssaps depuis février 2011, a été nommé directeur général de l'ANSM par décret du Président de la République du 1<sup>er</sup> mai 2012.

## Les missions centrales de l'ANSM sont :

- ◆ favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé pour les patients.
- ◆ garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie ; depuis les essais initiaux jusqu'à l'utilisation « en vie réelle » de ces produits et leur surveillance.
- ◆ informer les patients et les professionnels de santé sur l'utilisation des produits de santé, y compris sur les risques correspondants.
- ◆ assurer la transparence sur les travaux des instances, les décisions et leurs processus d'élaboration.
- ◆ promouvoir au niveau européen la vision française de la sécurité et de l'innovation en participant activement aux travaux techniques sur les médicaments menés par l'Agence européenne des médicaments et aux groupes de travail de la Commission européenne et du Conseil de l'Europe relatifs aux produits de santé.

## La loi du 29 décembre 2011 a renforcé les prérogatives de l'Agence dans plusieurs domaines :

- ◆ pour **renforcer l'évaluation et la surveillance des produits de santé**, l'Agence a pour mission d'encourager une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits, elle peut mener des études de suivi, recueillir des données d'efficacité et de tolérance, faire réaliser des essais cliniques contre comparateurs actifs et contre placebo par les industriels. L'Agence doit obtenir, de la part de ces derniers, communication des informations de nature à influencer l'évaluation d'un produit. De même, l'ANSM doit être informée de toute restriction ou interdiction imposée par les autorités sanitaires étrangères.

L'Agence peut prononcer des sanctions financières en cas de manquement des exploitants de médicaments en matière de pharmacovigilance, de transmission d'informations à l'Agence ou de publicité.

- ◆ pour **promouvoir l'accès à l'innovation thérapeutique et mieux encadrer les prescriptions hors AMM**, l'Agence peut privilégier le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte qui assurent un cadre transparent pour limiter le nombre des ATU nominatives. Elle met en place des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour étendre de façon temporaire les indications d'un produit dans l'intérêt des patients.
- ◆ pour **mieux encadrer la publicité**, une autorisation préalable de l'ANSM (visa de publicité) est nécessaire pour toutes les publicités sur les médicaments destinées aux professionnels de santé. En outre, il convient de rappeler que la publicité d'un médicament en cours de réévaluation du bénéfice/risque à la suite d'un signalement de pharmacovigilance, est interdite. L'Agence délivre une autorisation préalable pour les publicités de certains dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, et de certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dont la défaillance est susceptible de causer un risque grave pour la santé et dont la liste est également fixée par arrêté.

## De nouvelles responsabilités incombent à l'ANSM en matière de :

- ◆ **transparence des travaux des commissions, des comités techniques, des comité d'interface et des groupes de travail** : la transparence des travaux qui précèdent une prise de décision doit être assurée par la publication de l'ordre du jour des instances concernées, l'enregistrement des séances et la publication des comptes rendus intégrant l'expression des opinions minoritaires
- ◆ **d'indépendance des experts** qui participent aux travaux avec la mise en ligne de leurs déclarations publiques d'intérêts qui doivent être régulièrement actualisées
- ◆ **de partage de l'information** avec tous ses publics : professionnels de santé, patients et grand public
- ◆ **de renforcement des relations avec les professionnels de santé et les associations de patients** qui doivent désormais être davantage impliqués dans les travaux de l'Agence.

FOCUS

## Le champ de 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
- ◆ Produits homéopathiques, à base de plantes et de préparations
- ◆ Préparations officinales, magistrales et hospitalières.

### Produits biologiques

- ◆ Organes, tissus, cellules utilisés à des fins thérapeutiques
- ◆ Produits de thérapies cellulaire et génique
- ◆ Produits sanguins labiles
- ◆ 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*, plateaux techniques, logiciels médicaux.

### Produits cosmétiques et de tatouage

### Autres produits

- ◆ Biocides
- ◆ Produits diététiques destinés à des fins médicales spéciales
- ◆ Micro-organismes et toxines.

Pour mener à bien ses missions, l'ANSM développe plusieurs activités en France et pour le compte des instances européennes (Commission européenne, Agence européenne du médicament, Direction de l'évaluation de la qualité du médicament...).

- ◆ l'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques
- ◆ la surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits de santé
- ◆ l'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication ; d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques
- ◆ le contrôle en laboratoires pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, saisis par les autorités judiciaires ou les douanes
- ◆ l'expertise juridique et réglementaire pour assurer la qualité et la cohérence des décisions.

### Ces actions débouchent sur la prise de décisions pour le compte de l'État

L'Agence produit environ 80 000 décisions par an. Il s'agit :

#### d'actes de portée réglementaire

- ◆ bonnes pratiques (de fabrication, de laboratoires...)
- ◆ liste des produits sanguins labiles
- ◆ répertoire des médicaments génériques (autorisant la substitution des médicaments par les pharmaciens)
- ◆ décision fixant annuellement le calendrier de dépôt auprès de l'ANSM des publicités destinées au public et aux professionnels de santé
- ◆ liste des médicaments de médication officinale
- ◆ décisions de police sanitaire portant sur un groupe de produits ou une substance
- ◆ agréments d'organismes de contrôle (par exemple en matière de dispositifs médicaux)
- ◆ fixation des formats de dossiers de demande d'autorisation ou de déclaration...



80 000

décisions prises  
au nom de l'État  
chaque année

### d'actes de portée individuelle

- ◆ autorisation pour l'ensemble des produits et activités soumises à autorisation
  - ◆ Autorisation de mise sur le marché (AMM)
  - ◆ Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
  - ◆ autorisation d'importation, d'importation parallèle...
  - ◆ autorisation d'essais cliniques, produits biologiques
  - ◆ autorisations d'ouverture d'établissement
  - ◆ visas publicitaires
  - ◆ autorisation de programmes d'apprentissage...
- ◆ refus, modification, suspension, retrait...
- ◆ décisions de police sanitaire
- ◆ enregistrements (pour les médicaments homéopathiques et à base de plantes)
- ◆ Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)...

### de propositions/avis

- ◆ propositions au ministre chargé de la santé : arrêtés de classement ou d'exonération de la liste des substances vénéneuses, classement des stupéfiants et psychotropes...

Parmi les décisions de portée individuelle, environ un tiers concerne les activités d'import/export, un quart les ATU et un autre quart les AMM (nouvelles et modifications).



2012

de l'Afssaps  
à l'ANSMMISE EN PLACE  
DE LA NOUVELLE  
GOUVERNANCE

## Un Conseil de transition Afssaps-ANSM

Le Conseil d'administration de l'Afssaps a tenu sa dernière séance le 28 mars 2012 sous la présidence du Pr François Chollet. Il s'est agi d'un Conseil de transition qui a dressé un bilan de l'année 2011 et préparé la transition vers l'ANSM.

Le Conseil d'administration a ainsi approuvé le rapport d'activité 2011, le compte financier 2011 de l'Afssaps et a pris connaissance du bilan des indicateurs 2011 qui avait été fixé dans le cadre du Contrat de performance 2007-2010 entre l'État et l'Afssaps ainsi que du bilan social 2011 et de la décision d'arrêt du projet d'application ATHENA.

Préparant la transition vers l'ANSM, le Conseil a délibéré sur la réorganisation de l'Agence. Il a complété la délibération du CA du 19 octobre 2011 portant sur la nouvelle organisation de l'Agence en approuvant la création d'un service de déontologie de l'expertise et a pris connaissance de l'état d'avancement et des principales orientations du programme de travail sur les produits de santé.

Le Conseil a enfin été informé de l'avancement du Schéma pluriannuel de la stratégie immobilière (SPSI) 2010-2015 et a délibéré sur le plan d'économies immobilières 2012-2015.

## Entrée en fonction du Conseil d'administration de l'ANSM

Le décret du 27 avril 2012 relatif à l'ANSM, pris en application de la loi du 29 décembre 2011, organise la gouvernance de l'Agence. Il conforte le rôle du Conseil d'administration et élargit sa composition notamment aux représentants des citoyens et des usagers du système de santé.

Le Conseil d'administration fixe notamment les orientations de la politique de l'Agence. Il se réunit au moins 3 fois par an. Il comprend 27 membres, dont le président, parmi lesquels une place importante est accordée aux parlementaires, aux professionnels de santé et aux patients.

Les voix sont réparties à parité entre, d'une part, les représentants de l'État (9 membres ayant 18 voix) et, d'autre part, les 18 autres membres disposant chacun d'une voix. La voix du président est prépondérante en cas de partage égal.

Les nouvelles dispositions du Code de la santé publique (articles R. 5322-1 à R. 5322-3) prévoient en outre l'élection d'un vice-président choisi parmi les 2 représentants des régimes obligatoires de base d'assurance maladie, les 2 représentants des associations d'usagers du système de santé et les 2 personnalités qualifiées dans les domaines de compétence de l'Agence. Il exerce toutes les prérogatives du président en cas d'absence ou d'empêchement de ce dernier.

À l'exception des membres de droit et des représentants du personnel de l'Agence, les membres du Conseil sont nommés par arrêté du ministre chargé de la santé. À l'exception des membres de droit et des parlementaires, leur mandat est de 3 ans, renouvelable une fois.

**Agnès Jeannet, inspectrice générale des affaires sociales**, a été nommée présidente du Conseil d'administration de l'ANSM par décret du Président de la République du 19 octobre 2012.

Les membres du Conseil d'administration ont été nommés par arrêté de la ministre des affaires sociales et de la santé du 10 octobre 2012. Les trois représentants du personnel ont été élus le 15 octobre 2012.

3

réunions du CA  
par an

## FOCUS

## Composition nominative du Conseil d'administration de l'ANSM

### Présidente

Agnès Jeannet

### Neuf membres de droit représentant l'État

- ◆ Le directeur général de la santé ou son représentant
- ◆ Le directeur général de l'offre des soins ou son représentant
- ◆ Le directeur de la Sécurité sociale ou son représentant
- ◆ Le secrétaire général des ministères chargés des affaires sociales ou son représentant
- ◆ Le directeur du budget ou son représentant
- ◆ Le directeur général de la recherche et de l'innovation ou son représentant
- ◆ Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ou son représentant
- ◆ Le directeur général de la compétitivité, de l'industrie et des services ou son représentant
- ◆ Le directeur de l'Union européenne au ministère des Affaires étrangères ou son représentant

### Trois députés et trois sénateurs

- ◆ Gérard Bapt, Sandrine Hurel et Arnaud Robinet, députés
- ◆ Bernard Cazeau, Laurence Cohen et Jean-Louis Lorrain, sénateurs

### Deux représentants des régimes obligatoires de base d'assurance maladie

- ◆ Hubert Allemard, CNAMTS
- ◆ Patrick Choutet, CCMSA

### Un représentant de l'Ordre national des médecins

- ◆ François Wilmet



### Un représentant de l'Ordre national des pharmaciens

- ◆ Isabelle Adenot

### Deux représentants des associations d'usagers du système de santé

- ◆ Gérard Becher, UFC-Que Choisir
- ◆ Jacques Bernard, Alliance maladies rares et Association François Rupeit

### Deux personnalités qualifiées dans les domaines de compétence de l'Agence

- ◆ Claude Pigement
- ◆ Bernadette Devictor

### Trois représentants du personnel de l'Agence

- ◆ Franck Bressan
- ◆ Ophélie Broca
- ◆ Xavier Chenivresse

Le Conseil d'administration de l'ANSM s'est réuni 2 fois en 2012.

## Un premier Conseil d'installation

La première séance du Conseil d'administration de l'ANSM, le 26 octobre 2012, a achevé un cycle de réorganisation soutenu et marqué l'entrée dans la nouvelle gouvernance de l'Agence.

Parmi les principaux sujets à l'ordre du jour, figuraient notamment une présentation de l'ANSM et de son organisation, un suivi des actions engagées en 2012 (nouvel accès à l'innovation, renforcement de la politique de surveillance, stratégie européenne et internationale et inspections et contrôles).

Le Conseil a approuvé le dispositif de recours à l'expertise externe qui comporte la création de 4 commissions consultatives, de 4 comités techniques et de 36 groupes de travail pérennes. Le Conseil a également adopté les conditions d'indemnisation des membres des commissions, comités et groupes de travail dont celles, nouvelles, pour leur participation aux séances. Les questions relatives à la communication de l'Agence et à l'information sur les actions de l'Agence ont été présentées. La question des vigilances et plus particulièrement de la pharmacovigilance a été abordée. Les modalités et la mise en œuvre par l'Agence des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ont été présentées.

## Une deuxième séance pour arrêter le programme de travail 2013 et le budget permettant sa mise en œuvre

La deuxième séance, tenue le 13 décembre 2012 a permis de faire un point sur les études et projets financés par l'Agence, dans le cadre des appels à projets 2012 (projets de recherche et projets associatifs) et hors appels à projets.

Le Conseil a, par ailleurs, approuvé le programme de travail de l'ANSM pour 2013. Celui-ci s'inscrit dans le cadre de la lettre de mission adressée par la ministre au directeur général de l'ANSM, le 17 septembre 2012. Il s'articule autour de trois axes principaux :

- ◆ favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé pour les patients
- ◆ garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- ◆ informer et communiquer de façon transparente sur les décisions et leur processus d'élaboration.

Ces trois axes sont complétés par deux axes structurants permettant de rendre effectives les actions prioritaires : consolider l'agence dans sa nouvelle organisation et renforcer sa stratégie et son engagement à l'échelle à internationale.

Enfin, le Conseil d'administration a également approuvé le budget primitif de l'Agence pour l'exercice 2013 ainsi que la création de 3 comités d'interface avec les parties prenantes intervenant dans le secteur des produits de santé.



## Premières réunions du Conseil scientifique

Les missions, la composition et les modalités de fonctionnement du Conseil scientifique de l'ANSM ont également été précisées par le décret du 27 avril 2012 relatif à l'ANSM.

Le Conseil scientifique de l'ANSM veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'Agence au regard de l'évolution des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des produits de santé et du contexte européen et international. Il donne des avis sur les orientations de recherche ainsi que sur la politique de partenariat et de programmation scientifique de l'Agence. Il participe à l'élaboration de la procédure d'appels à projets de recherche et peut formuler des recommandations.

Le Conseil scientifique de l'ANSM se réunit au moins 3 fois par an. Il est composé de 12 membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de 3 ans renouvelable, parmi lesquels figurent des personnalités scientifiques étrangères.

À l'issue d'une large procédure d'appel à candidatures, les membres du Conseil scientifique ont été nommés par arrêté du 29 juin 2012. **Sa présidente, Annick Alperovitch**, a été nommée par arrêté du 30 août 2012.

Composition nominative du Conseil scientifique de l'ANSM :

- ◆ Annick Alperovitch : présidente
- ◆ Eric Bellissant
- ◆ Jean-Paul Borg
- ◆ Elisabeth Bouvet
- ◆ Denis Hemon
- ◆ Bruno Ventelou
- ◆ Jean-Paul Vernant
- ◆ Robert Barouki
- ◆ Philippe Moullier
- ◆ Josep Torrent Farnell.

Le Conseil scientifique s'est réuni pour la première fois le 4 juillet 2012 avec à l'ordre du jour plusieurs présentations portant notamment sur les orientations en matière de déontologie scientifique, les perspectives de la politique scientifique de l'Agence, les priorités d'actions 2012 ou encore la création des commissions et groupes de travail de l'Agence.

Lors de sa deuxième réunion, le 5 décembre, étaient notamment à l'ordre du jour : le bilan des appels à projets (AAP) de recherche 2012, les axes de l'appel à projets de recherche 2013, l'installation et le développement de la pharmaco-épidémiologie à l'ANSM.

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSMLES INSTANCES  
CONSULTATIVES  
EN 2012

En 2012, les anciennes instances consultatives d'expertise de l'Agence ont continué à fonctionner jusqu'à la mise en œuvre des dispositions du décret du 27 avril 2012 relatif à l'ANSM. Après avis du Conseil scientifique du 4 juillet 2012 et sur proposition du directeur général, le Conseil d'administration du 26 octobre 2012, a délibéré sur la création de nouvelles instances consultatives, leurs missions, leur composition et les modalités de leur consultation. L'installation de ces instances a été préparée en 2012 afin qu'elles entrent en fonction début 2013. Un appel à candidatures a été publié le 29 juin 2012 pour constituer les nouvelles instances. Le nouveau cadre législatif et réglementaire de prévention et de gestion des conflits d'intérêts auxquels sont soumises les instances est détaillé page 29.

4

commissions

36

groupes de travail

270

experts

## Activité des instances consultatives en place en 2012

Jusqu'à la nomination, intervenue début 2013, des membres des commissions, des comités et des groupes de travail prévus par le décret du 27 avril 2012, les anciennes instances consultatives d'expertise de l'Agence ont continué à siéger.

**La Commission d'Autorisation de mise sur le marché (d'AMM)**, qui rendait des avis au directeur général de l'ANSM sur des dossiers nationaux mais également européens, s'est réunie à 19 reprises au cours de l'année 2012.

Elle a étudié, dans le cadre des procédures nationales, 497 dossiers de demande d'AMM, dont 411 pour des médicaments génériques ainsi que 995 dossiers de modification d'AMM et 7 renouvellements. Pour les procédures européennes (décentralisées ou de reconnaissance mutuelle), la commission a examiné 523 dossiers de demande d'AMM, dont 424 pour des médicaments génériques, 1996 dossiers de modification d'AMM et 83 renouvellements.

Par ailleurs, la commission a examiné les dossiers de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de 13 médicaments ou classes de médicaments, des conditions de prescription et de délivrance de 27 médicaments ou classes de médicaments et a rendu des avis sur 13 demandes d'Autorisation temporaire d'utilisation de médicaments.

La dernière séance de la commission d'AMM s'est tenue le 20 décembre 2012.

Les ordres du jour, verbatim et enregistrements vidéo ont été mis en ligne sur le site de l'Agence (ainsi qu'ils le sont depuis avril 2011) et 11 communiqués de presse ont été diffusés à l'issue des réunions.

**La commission des stupéfiants et psychotropes** s'est réunie 2 fois, le 14 février et le 19 avril, les comptes rendus ont également été mis en ligne.

**La commission chargée du contrôle de la publicité** et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments a tenu 6 réunions (11 janvier, 12 février, 20 mars, 11 avril, 22 mai, 26 juin).

Pour sa part, **la Commission nationale de pharmacovigilance** a tenu 6 réunions entre janvier et novembre. La dernière séance de la commission nationale de pharmacovigilance s'est tenue le 20 novembre 2012.

**La commission de thérapie génique et cellulaire** s'est réunie 9 fois, **la commission nationale d'hémovigilance** 1 fois, **la commission de biovigilance** 2 fois et **la commission de cosmétologie** 2 fois.

**La commission de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux** ainsi que **la commission des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*** ne se sont pas réunies en raison d'un non renouvellement de leurs membres. Il en est de même pour **la commission nationale de la pharmacopée** qui a été abrogée par le décret du 27 avril 2012 (article 4).

**La commission du contrôle de la publicité en faveur des objets, appareils et méthodes** a été supprimée par la loi du 29 décembre 2011 (article 6).

6

comités d'interface

4

comités  
techniques de  
vigilance

## De nouveaux principes de recours à l'expertise externe

Les travaux de l'ANSM reposent désormais principalement sur l'évaluation interne des dossiers par son personnel. Cependant, l'ANSM peut consulter des personnalités externes sur certains sujets :

- ◆ pour recueillir des avis complémentaires à l'évaluation interne (expertise externe), dans le cadre de groupes de travail pérennes, de comités scientifiques spécialisés ou par la consultation ponctuelle d'experts
- ◆ au titre de l'interface avec les réseaux de terrain (comités techniques) ou les parties prenantes (comités d'interface)
- ◆ dans le cadre de commissions consultatives pour recueillir l'avis de différents acteurs sur des dossiers présentant des enjeux importants en termes de santé publique et notamment de sécurité sanitaire.

Le renouvellement des experts et membres des commissions a été engagé en juin 2012 par la publication d'un appel à candidatures. Plus de 700 dossiers de candidature ont été déposés pour l'ensemble des instances.

Pour les 4 commissions, 280 candidatures ont été reçues, provenant en majorité du monde hospitalier et universitaire. Un jury pluridisciplinaire s'est réuni en novembre 2012 pour procéder à la sélection des candidats qui composent les nouvelles commissions, dont la création et la composition ont été arrêtées par décision du directeur général du 1<sup>er</sup> février 2013, qui ont été installées le 15 février 2013.

Enfin, l'Agence a souhaité mettre en place avec les parties prenantes (associations de patients, professionnels de santé, industriels) des comités d'interface en vue d'échanger sur des dossiers d'intérêt général.



Les nouvelles modalités de recours à des personnalités extérieures pour asseoir les décisions de l'Agence ont été approuvées par le Conseil scientifique le 4 juillet 2012 et le Conseil d'administration le 26 octobre 2012. Elles marquent des évolutions importantes par rapport la situation précédente et reposent sur plusieurs principes :

- ◆ des règles de gestion des liens d'intérêts renforcées avec publication sur le site Internet de l'Agence pour tous les experts externes du curriculum vitae détaillé, des publications scientifiques et de la déclaration d'intérêt, telle que définie par le décret du 9 mai 2012 (voir page 29)
- ◆ la transparence des travaux avec publication des ordres du jour, des comptes rendus des séances et l'enregistrement des débats
- ◆ un nombre d'instances diminué (passant de 107 à moins de 50 instances pérennes)
- ◆ un nombre de membres au sein de chaque instance pérenne diminué
- ◆ un processus d'instruction des dossiers qui ne prévoit pas systématiquement un recours à l'expertise externe.

Création de  
**50**  
instances  
pérennes

**700**  
dossiers de  
candidature



## Quatre commissions consultatives

Les commissions apportent au directeur général de l'ANSM un éclairage pluridisciplinaire, collégial, sur des dossiers qui présentent des enjeux importants en termes de santé publique et notamment de sécurité sanitaire. Leurs avis, rendus en toute transparence, sont complémentaires de l'expertise scientifique interne. Ils doivent garantir que les décisions prises par l'Agence concernant l'utilisation des produits de santé s'appuient sur les points de vue des différentes parties concernées.

La transparence sur les travaux des commissions doit aussi avoir un rôle pédagogique pour expliquer comment sont formulés les avis et sur quels arguments.

Les commissions sont créées pour une durée de 6 ans, elles sont composées d'un nombre limité de médecins, de pharmaciens, de spécialistes des risques et des bénéfices liés aux produits de santé, d'usagers du système de santé. Leurs membres ont été nommés par le directeur général, à la suite d'un appel à candidatures, pour une durée de 3 ans renouvelable une fois.

Les ordres du jour et les comptes rendus des commissions sont rendus publics sur le site Internet de l'ANSM.

Aucune commission ne se prononce sur les avis des autres commissions siégeant auprès de l'ANSM.

Commissions  
créées pour

6 ans

### → Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

#### Composition

La commission est composée de 14 membres nommés, à la suite d'une procédure d'appel à candidatures, par le directeur général de l'ANSM :

- ◆ 4 personnes choisies en raison de leur compétence en thérapeutique
- ◆ 4 personnes en raison de leur compétence en pharmacologie, toxicologie ou pharmaco-épidémiologie
- ◆ 2 spécialistes en médecine générale
- ◆ 1 pharmacien d'officine et 1 pharmacien hospitalier
- ◆ 2 représentants des associations d'usagers du système de santé agréées au niveau national.

#### Types de dossiers soumis

La commission peut être consultée par le directeur général chaque fois que l'instruction d'un dossier nécessite un avis collégial complémentaire à l'évaluation interne sur une question concernant notamment :

- ◆ certaines demandes d'autorisation de recherches biomédicales présentant une spécificité du fait de leurs caractères innovants ou d'un enjeu particulier pour la santé publique
- ◆ des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohortes (ATU)

- ◆ des Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)
- ◆ des demandes d'AMM concernant des nouvelles substances actives, ou des modifications substantielles d'indications qu'elles soient en procédures centralisées, reconnaissance mutuelle ou décentralisée (pour avis sur les conditions de prescription et de délivrance sur le territoire français)
- ◆ l'élaboration de certains plans de gestion de risque de médicaments.

## → Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

### Composition

La commission est composée de 14 membres nommés, à la suite d'une procédure d'appel à candidatures, par le directeur général de l'ANSM :

- ◆ 4 personnes dont quatre choisies en raison de leur compétence en thérapeutique
- ◆ 4 personnes choisies en raison de leur compétence en pharmacologie, toxicologie pharmaco-épidémiologie ou en ingénierie hospitalière
- ◆ 2 spécialistes en médecine générale
- ◆ 1 pharmacien d'officine et 1 pharmacien hospitalier
- ◆ 2 représentants des associations d'utilisateurs du système de santé agréées au niveau national.

### Types de dossiers soumis

La commission peut être consultée par le directeur général chaque fois que l'instruction d'un dossier nécessite un avis collégial complémentaire à une évaluation interne sur une question concernant :

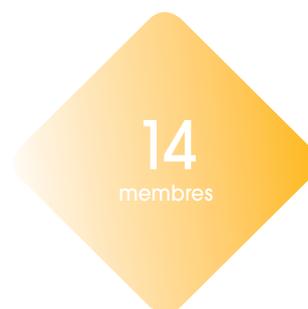
- ◆ une réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé
- ◆ des modifications substantielles de l'AMM notamment sur les rubriques de sécurité
- ◆ des informations recueillies dans le cadre des vigilances et de la surveillance des produits de santé
- ◆ des modifications des conditions de prescription et de délivrance
- ◆ des mises à jour de certains plans de gestion des risques
- ◆ la surveillance et le contrôle de certains dispositifs médicaux
- ◆ certains arrêts de commercialisation.

## → Commission des stupéfiants et des psychotropes

### Composition

La commission est composée de 14 membres nommés, à la suite d'une procédure d'appel à candidatures, par le directeur général de l'ANSM :

- ◆ 8 personnes choisies en raison de leur compétence en pharmacologie, pharmaco-épidémiologie, toxicomanie, psychiatrie, neurobiologie, pédiatrie, anesthésiologie-réanimation ou en évaluation et traitement de la douleur
- ◆ 2 spécialistes en médecine générale
- ◆ 1 pharmacien d'officine et 1 pharmacien hospitalier
- ◆ 1 représentant des associations d'usagers du système de santé
- ◆ 1 spécialiste en sciences humaines et sociales.



### Missions

La Commission des stupéfiants et psychotropes a pour missions :

- ◆ 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.

### Types de dossiers soumis

La commission des stupéfiants et psychotropes 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.

## → Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé


 16  
membres

### Composition

La commission est composée de 16 membres nommés, à la suite d'une procédure d'appel à candidatures, par le directeur général de l'ANSM :

- ◆ 12 personnes choisies en raison de leur compétence notamment en thérapeutique, en pharmacologie, en épidémiologie, en biologie, en toxicologie, en ingénierie hospitalière ou en sciences sociales
- ◆ 1 spécialiste en médecine générale
- ◆ 1 pharmacien
- ◆ 2 représentants des associations d'usagers du système de santé agréées.

### Exemples de dossiers pouvant être présentés en commission

La commission peut être saisie par le directeur général pour rendre un avis ou émettre des recommandations sur tout sujet présentant un intérêt pour la santé publique qui met en jeu une ou plusieurs catégories de produits de santé entrant dans le champ de compétence de l'agence.

Elle participe ainsi à l'élaboration de doctrines afin que des mesures de prévention et de minimisation du risque dans la population puissent être définies.

À titre d'exemples, la commission pourra notamment être saisie pour :

- ◆ se prononcer sur un niveau d'exposition à des substances entrant dans la composition de plusieurs produits présentant un risque émergent
- ◆ rendre un avis sur l'impact de nouvelles technologies sur des produits de santé
- ◆ émettre des recommandations à destination des industriels, concernant la publicité de certains produits de santé sensibles.

Tous les experts externes doivent se soumettre aux règles de déontologie de l'expertise de l'ANSM, (voir page 29).

## Les nouvelles instances de recours à l'expertise externe

Le recours à l'expertise externe, pour compléter l'évaluation interne, est réalisé, outre les commissions, à travers 3 autres types de consultations :

### Des groupes de travail d'expertise

Les groupes de travail d'expertise sont créés pour une durée de 6 ans par le directeur général, après délibération du Conseil d'administration et avis du Conseil scientifique. Ils sont constitués au maximum d'une vingtaine d'experts externes du domaine concerné, nommés par le directeur général après appel à candidatures, pour une durée de 3 ans renouvelable une fois.

Les groupes peuvent être spécifiques de pathologies (13) ou transversaux (23) et ont pour mission de répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation préalable des dossiers réalisée en interne. Ils peuvent recueillir l'avis d'experts externes désignés par le directeur général et, dans le cadre d'une demande de mise sur le marché, consulter les experts qui ont réalisé les essais cliniques.

Les ordres du jour et les comptes rendus sont rendus publics.

Un bilan de leurs travaux est communiqué chaque semestre au Conseil d'administration et au Conseil scientifique de l'ANSM et rendu public sur le site de l'Agence.

La liste des groupes de travail, leur composition et leurs travaux sont consultables sur le site internet de l'Agence : [ANSM.sante.fr](http://ANSM.sante.fr) > ANSM > Groupes de travail.

### Des comités scientifiques spécialisés temporaires (*ad hoc*)

Les comités scientifiques spécialisés temporaires sont constitués en cas de besoin pour répondre à une problématique donnée sur une période déterminée. Leur création et la nomination de leurs membres font l'objet d'une décision du directeur général.

### La consultation ponctuelle d'experts

La consultation ponctuelle d'un ou plusieurs experts externe est possible lors de l'instruction des dossiers lorsqu'il est nécessaire de recourir à des compétences complémentaires. Les experts consultés sont nommés par le directeur général et sont soumis aux règles de déontologie de l'expertise externe de l'ANSM.

Exceptionnellement, l'ANSM pourra entendre des experts ayant un lien d'intérêt connu avec un produit de santé, sur une question précise et limitée, mais ils ne participent ni aux débats, ni aux travaux des groupes, ni aux avis rendus.

## Quatre comités techniques pour assurer l'interface avec les réseaux de terrain

Les comités techniques sont créés pour une durée de 6 ans par le directeur général qui en nomme les membres pour une durée de 3 ans renouvelable une fois.

Ils assurent l'interface avec les réseaux de terrain et s'organisent autour de 4 comités techniques :

- ◆ le comité technique de pharmacovigilance
- ◆ le comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)
- ◆ le comité technique d'hémovigilance
- ◆ le comité technique de matériovigilance et de réactovigilance.

## Six comités d'interface avec les parties prenantes

L'interface directe avec les parties prenantes impliquées dans les produits de santé est assurée de façon transparente et structurée à travers 6 comités d'interface qui assurent des échanges réguliers sur des sujets d'intérêt général, dans le respect des règles de transparence qui soutiennent le fonctionnement de l'Agence.

Les missions de ces comités d'interface, outre les échanges d'informations réciproques, s'attachent à proposer des mesures visant à augmenter la sécurité et la mise à disposition des produits, à relayer les informations produites par l'ANSM auprès des professionnels de santé ou des patients, à optimiser la remontée des signaux de vigilance ou encore à mettre en œuvre des échanges dématérialisés et sécurisés avec les industriels.

Les comités d'interface sont créés par décision du directeur général. 6 comités sont constitués :

- ◆ 1 comité d'interface avec les associations de patients et d'usagers
- ◆ 1 comité d'interface avec les représentants des professionnels de santé
- ◆ 3 comités d'interface avec les représentants des industries des produits de santé ou à finalité cosmétique (médicaments, dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic *in vitro*, produits cosmétiques)
- ◆ 1 comité de la pharmacopée.

Ces comités se réuniront au moins trois fois par an. Des groupes de travail permanents et des groupes *ad hoc* pourront y être rattachés.

Les membres de ces comités, l'ordre du jour ainsi que les comptes rendus des réunions seront publiés sur le site de l'ANSM. Un bilan de leurs travaux sera présenté chaque année au Conseil d'administration de l'ANSM.

Un représentant du CA pourra assister aux séances des comités.

FOCUS

### Composition du Comité d'interface avec les associations de patients et d'usagers

- ◆ 6 membres titulaires et 6 membres suppléants choisis parmi les personnels de l'ANSM
- ◆ 6 membres titulaires et 6 membres suppléants choisis parmi les associations de patients ou d'usagers du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé et disposant d'un agrément national au sens de l'article L-III4-1 du CSP.

### Composition du Comité d'interface avec les professionnels de santé

- ◆ 8 membres titulaires et 8 membres suppléants choisis parmi les personnels de l'ANSM
- ◆ 8 membres titulaires et 8 membres suppléants dont 5 choisis par la fédération des spécialités médicales (FSM), 2 par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (pharmacien hospitalier/1 pharmacien d'officine), et 1 par le Conseil national de l'Ordre des infirmiers.

### Composition du Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries des produits de santé ou à finalité cosmétique

- ◆ 6 membres titulaires et 6 membres suppléants choisis parmi les personnels de l'ANSM
- ◆ 6 membres titulaires et 6 membres suppléants choisis par les organisations professionnelles représentatives des entreprises des secteurs concernés.

### Le comité de pharmacopée est en cours de constitution en 2012

2012

de l'Affsaps  
à l'ANSM

## MISE EN ŒUVRE DU NOUVEAU CADRE LÉGISLATIF ET RÉGLEMENTAIRE POUR LA PRÉVENTION ET LA GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

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. Elle a été complétée par le décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire. À ce titre, un arrêté du 5 juillet 2012 (JO du 10 août 2012) fixe les documents types de déclaration publique d'intérêts.

Pour faire face aux nouvelles exigences, l'Agence a mis en place en avril 2012 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.

### Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques de l'ANSM

L'indépendance et l'impartialité sont des principes fondamentaux de l'action administrative qui s'imposent à toute personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public. L'ANSM, agence d'expertise mais aussi instance décisionnelle, qui prend des décisions au nom de l'État, doit répondre à ces impératifs déontologiques. Il convient à cet égard de rappeler que le droit communautaire encadrant le médicament soumet les autorités de régulation et leurs experts à ces mêmes principes déontologiques. Les experts tant internes qu'externes doivent dès lors respecter les devoirs attachés à la mission d'intérêt général qui leur est confiée.

L'impartialité revêt aussi une importance particulière dans le domaine des produits de santé où l'activité des entreprises et établissements donne lieu à une évaluation et un contrôle par l'ANSM conduisant à la délivrance d'autorisations, à l'édiction de mesures d'interdiction ou de suspension ou encore à la détermination de recommandations ou de normes techniques.

À cet égard, il convient de rappeler que les risques objectifs de partialité apparaissent lorsque l'agent public ou l'expert est directement ou indirectement « intéressé » par l'orientation de la délibération en cause (avantage personnel ou profit patrimonial). Ces risques peuvent être induits par des activités actuelles ou antérieures, plaçant ainsi l'expert en position d'être juge et partie dans l'affaire concernée.

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.

## Le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts

L'application effective des dispositifs de prévention et de gestion des conflits d'intérêts est un enjeu majeur pour l'ANSM car il s'agit d'une condition de la confiance dans le système de sécurité sanitaire des produits de santé.

Dans le domaine des produits de santé, la prévention des conflits d'intérêts repose sur la transparence avec une obligation de rendre publics les liens d'intérêts détenus par les experts tant internes qu'externes intervenant dans ce domaine.

Ainsi, aux termes de la loi du 29 décembre 2011, sont ainsi concernés, lors de leur prise de fonctions, les dirigeants, personnels de direction et d'encadrement, membres des instances collégiales, des commissions, des groupes de travail et des conseils des autorités en charge de la sécurité sanitaire. Sont également visés par cette obligation de transparence les personnels dont les fonctions le justifient.

Concernant l'ANSM, la liste de ces instances et celle des personnels dont les fonctions le justifient ont été fixées par décisions du directeur général en date du 6 juillet 2012.

Le champ de cette déclaration est étendu par cette loi aux liens de toute nature, directs ou par personne interposée, avec l'introduction d'éléments de temporalité, à savoir les liens détenus actuellement et dans les cinq dernières années.

Les conséquences de ce dispositif sont l'interdiction de participer aux travaux d'expertise sans avoir effectué préalablement une déclaration d'intérêts, l'interdiction de traiter une question en cas de lien direct ou indirect avec le dossier concerné, sous peine de commettre le délit de prise illégale d'intérêts. En outre, aux termes d'une jurisprudence désormais bien établie, les avis pris en méconnaissance du principe d'impartialité sont entachés d'illégalité et peuvent entraîner l'annulation des décisions subséquentes prises sur cette base.

De plus, est désormais sanctionné par une amende de 30 000 euros, le fait d'omettre sciemment d'établir ou d'actualiser une déclaration d'intérêts ou celui de fournir une information mensongère.

Ces règles s'appliquent, en matière d'expertise externe à l'ensemble des membres des instances consultatives d'expertise placées auprès de l'ANSM ainsi qu'aux experts auxquels il est fait appel ponctuellement pour donner un avis sur un point particulier ou pour élaborer un rapport, et figurant sur une liste établie par le directeur général.

L'application effective de ce dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts est un enjeu majeur pour l'ANSM, c'est une condition de la confiance dans le système de sécurité sanitaire des produits de santé. L'Agence s'est donc dotée en 2012 d'une structure permanente associée à une formation consultative chargée de contribuer à garantir la qualité de son expertise en termes d'indépendance et d'impartialité.

## FOCUS

### Création d'un service de déontologie de l'expertise

Créé après délibération du Conseil d'administration de l'Agence en date du 28 mars 2012, le service de déontologie de l'expertise a été installé auprès du directeur général en avril 2012. Il apporte appui, conseil et expertise juridique à celui-ci et à l'ensemble des services dans la prévention et le traitement des conflits d'intérêts. Il procède en particulier à une analyse des risques de conflits d'intérêts tant en matière d'expertise interne qu'externe et propose au directeur général les mesures de prévention qui en découlent. Il lui est confié une fonction de suivi et d'audit des différentes procédures mises en place au sein de l'Agence pour assurer le respect des règles déontologiques en matière d'expertise interne et externe. Il anime les travaux et assure le secrétariat du comité de déontologie de l'expertise.

Depuis sa création, l'activité du service de déontologie de l'expertise s'est déclinée :

### → en matière d'expertise externe

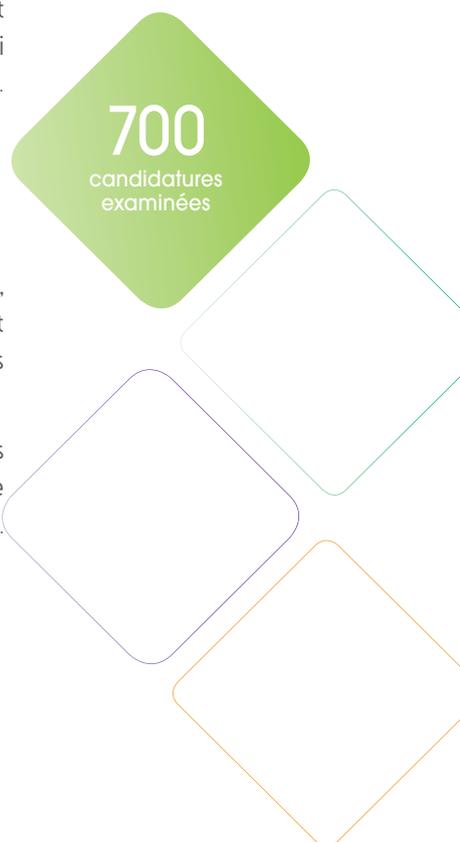
- ◆ Élaboration des orientations stratégiques en matière de déontologie avec en particulier la définition des activités incompatibles avec le mandat de membre d'instances de l'ANSM. Ainsi, les membres doivent s'engager à ne pas avoir ou à se défaire des liens suivants pendant la durée de leur mandat, c'est-à-dire 3 ans :
  - ◆ percevoir des rémunérations personnelles de la part des entreprises, des établissements ou des organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence de l'ANSM, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces mêmes secteurs
  - ◆ l'exercice de la responsabilité d'investigateur principal d'essais cliniques industriels, c'est-à-dire non académiques et impliquant des produits de santé.

Un tableau présentant en détail le champ de ces incompatibilités a été mis en ligne sur le site Internet de l'ANSM en août 2012.

- ◆ Examen de 700 candidatures. Dans le cadre de la préparation de la mise en place des nouvelles instances consultatives de l'ANSM, le service de déontologie de l'expertise a, à la suite de l'appel à candidatures lancé en juin 2012, examiné plus de 700 candidatures d'experts quant à la qualification du niveau de risque d'éventuels conflits d'intérêts présentés par celles-ci et sur leurs conséquences en termes de nomination et de participation aux travaux de l'ANSM.

### → en matière d'expertise interne

- ◆ Dans le cadre des processus de recrutement et de nomination à l'Agence, liés à la réorganisation, analyse des éventuels liens d'intérêts présentés par les candidatures aux postes d'encadrement supérieurs et intermédiaires et propositions de mesures de prévention des risques de conflits d'intérêts à mettre en place
- ◆ Expertises juridiques et déontologiques destinées au Comité de déontologie, relatives à certains cas complexes de départ d'agents de l'ANSM vers le secteur privé. Une articulation renforcée avec la Commission de déontologie de la fonction publique a été mise en place pour ces cas.



## Mise en place du Comité de déontologie

Le comité de déontologie a été créé par décision du directeur général en date du 4 mai 2012, parue au Journal Officiel du 1<sup>er</sup> juillet 2012. C'est une instance consultative placée auprès du directeur général qui peut être saisie de toute question relative à la déontologie.

Il peut entendre toute personne de son choix, donne un avis au directeur général sur les situations les plus sensibles ou les plus complexes et concernant notamment la qualification du niveau de risque des conflits d'intérêts et sur ses conséquences en terme d'intervention dans le processus décisionnel ou dans les missions d'expertise.

Il peut être consulté lors des processus de recrutement, notamment pour les personnels de direction, de nomination, de changement de fonction, de promotion et de départ des agents de l'Agence et lors des processus de sélection et de nomination des experts externes. Il émet, au regard de l'analyse des déclarations d'intérêts et des risques éventuels encourus, des recommandations à l'attention du directeur général.

Il examine le bilan annuel relatif à l'application des règles déontologiques préparé par le service de déontologie de l'expertise et formule des recommandations ou toutes mesures de nature à améliorer les règles déontologiques applicables tant au personnel de l'Agence qu'aux experts externes.

Le Comité de déontologie de l'ANSM s'est réuni quatre fois depuis sa création en mai 2012. Toutefois, dans le cadre du processus de recrutement des personnels de direction et d'encadrement, un comité de déontologie « *ad hoc* » avait été mis en place dès janvier 2012 et avait donné lieu à six séances jusqu'en mai 2012. Ont ainsi été examinés en 2012, 71 dossiers de recrutement et 2 dossiers de départ d'agents vers le secteur privé.

FOCUS

### Composition du Comité de déontologie

- ◆ Le directeur général ou son représentant
- ◆ Un directeur de l'agence
- ◆ Le responsable du service de déontologie de l'expertise ou son représentant
- ◆ Une personne chargée de la coordination de la politique de prévention des conflits d'intérêts auprès de la direction de la délégation aux affaires juridiques des ministères sociaux
- ◆ Le président du conseil d'administration ou son représentant
- ◆ Le président du conseil scientifique ou son représentant.

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## MISE EN PLACE DE LA NOUVELLE ORGANISATION

Le 3 octobre 2012, la nouvelle organisation de l'ANSM a été mise en place et les nouvelles modalités de travail sont entrées en vigueur. Le nouveau schéma d'organisation, basé sur le principe matriciel, avait été approuvé par le Conseil d'administration de l'Agence le 19 octobre 2011 et complété par celui du 28 mars 2012, qui a alors approuvé la création d'un service de déontologie de l'expertise.

Cette évolution de l'organisation fait suite aux constats des missions d'enquête et à ceux exprimés par les personnels, notamment dans les livres blancs réalisés au printemps 2011 qui avaient mis en évidence la nécessité de faire évoluer l'organisation en s'appuyant sur les principes de découplage, de renforcement du management et de la communication interne.

Les trois sites de l'Agence : Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues sont concernés.

Les objectifs de la nouvelle organisation sont de renforcer la réactivité et l'efficacité de l'Agence, qui se traduit en particulier par la prise de décisions sanitaires indépendantes, transparentes, incontestables et axées en priorité sur la sécurité des patients.

Les décisions du directeur général portant sur l'organisation de l'agence et sur les nominations des directeurs et responsables des différentes entités ont été rendues publiques sur le site Internet de l'ANSM fin septembre. La décision portant délégations de signature à l'ANSM est parue au Journal Officiel du 27 septembre.



## Une organisation matricielle pour suivre les produits sur toute leur durée de vie

L'ANSM s'est structurée autour d'une organisation matricielle qui instaure un réel décloisonnement et des interactions fortes entre les directions « produits » et les directions « métiers » afin de favoriser la réactivité et la cohérence des méthodes de travail et des processus de décision.

Cette organisation a pour objectif de garantir le suivi des produits de santé sur l'ensemble de leur cycle de vie, tout en maintenant une expertise interne forte sur les différents métiers de l'Agence. Les directions « produits » sont responsables de l'ensemble des missions et activités de l'Agence spécifiques à un portefeuille de produits, alors que les directions « métiers » sont responsables de la cohérence des méthodes de travail et de l'expertise.

Ce fonctionnement en équipes pluridisciplinaires associant toutes les compétences ainsi que le renforcement du pilotage stratégique, des règles de déontologie et de transparence doivent permettre à l'Agence de mieux servir ses missions afin d'assurer à tous les patients l'accès rapide à des produits sûrs, efficaces et innovants, tout en maintenant une surveillance renforcée de leurs conditions d'utilisation.

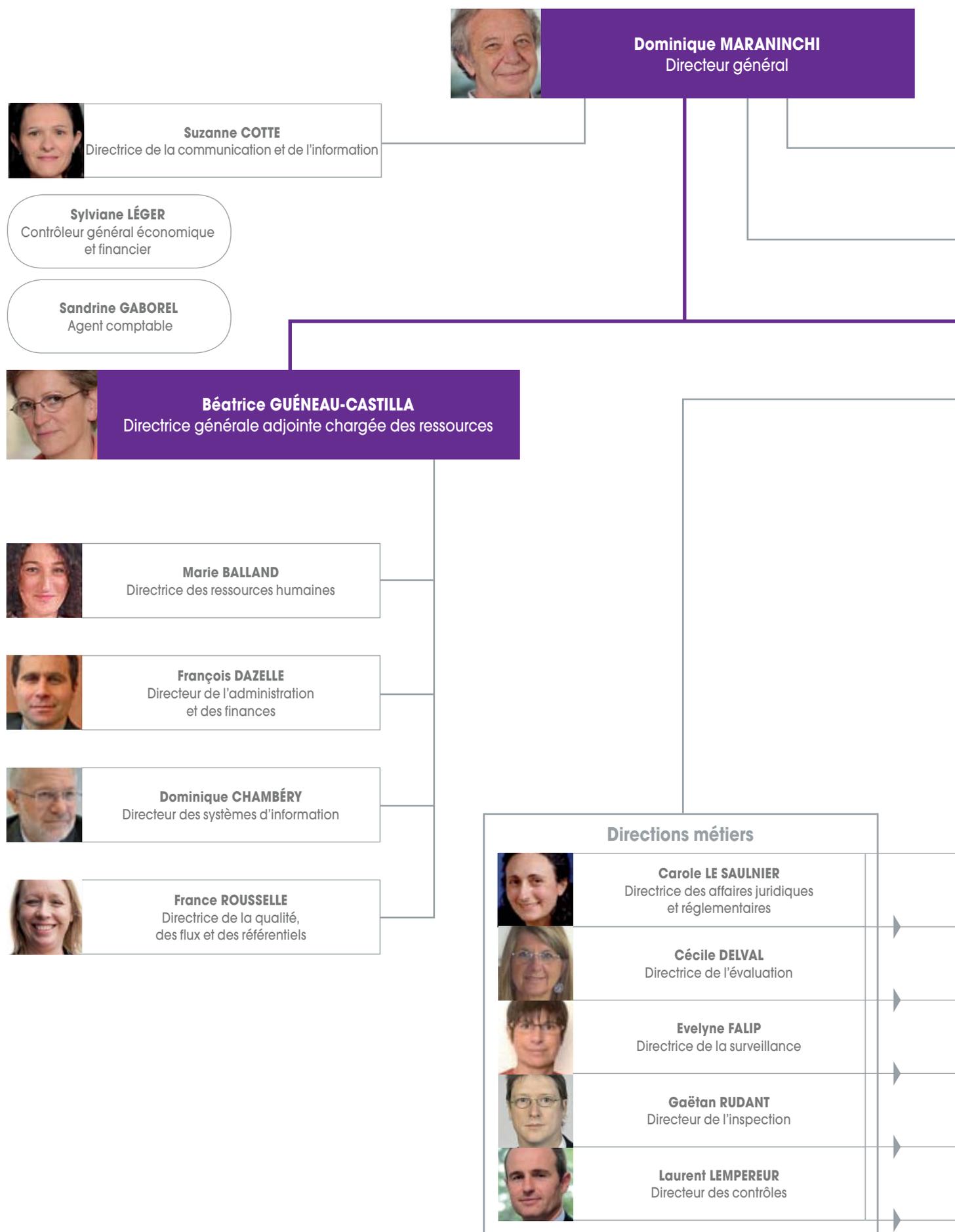
Le nouvel organigramme prévoit 117 postes d'encadrement alors que l'organisation précédente en comptait 148.

La nouvelle organisation traduit aussi le renforcement du partage de l'information avec les différents publics et l'implication de l'Agence au niveau européen et international.

L'Agence comptable, outre ses missions propres, assure par convention une partie des missions relevant de l'ordonnateur (paye, missions) et réfère à ce titre au directeur général adjoint chargé des ressources.



## Organigramme de l'ANSM juillet 2013





**Mahmoud ZUREIK**  
Directeur de la stratégie et des affaires  
internationales



**Elisabeth HÉRAIL**  
Chef du service de déontologie  
de l'expertise



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

**Directions produits**

<p><b>Pierre DÉMOLIS (ONCOH)</b> Directeur des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie</p> 	<p><b>Joseph EMMERICH (CARDIO)</b> Directeur des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie</p> 	<p><b>Florent PERIN-DUREAU (NEURHO)</b> Directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants</p> 	<p><b>Pascale MAISONNEUVE (INFHEP)</b> Directrice des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares</p> 	<p><b>Philippe VELLA (GENER)</b> Directeur des médicaments génériques à base de plantes homéopathiques et des préparations</p> 	<p><b>Nicolas FERRY (BIOVAC)</b> Directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins</p> 	<p><b>Nicolas THÉVENET (DMDPT)</b> Directeur des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateformes techniques</p> 	<p><b>Brigitte HEULS (DMTCOS)</b> Directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques</p> 
--	--	--	--	--	--	--	---

## FOCUS

## Préparation et mise en place de la nouvelle organisation

Cette étape importante dans la construction de l'ANSM a été activement et attentivement préparée, sous la responsabilité d'un chef de projet et avec l'appui d'un consultant, par un groupe constitué de futurs directeurs, d'adjoints et de responsables des différents chantiers. Il a eu pour mission de définir plus finement les périmètres des directions et le mode de fonctionnement de la matrice, en veillant à la continuité de service et à la sécurisation de l'ensemble des opérations liées à la « bascule » dans la nouvelle organisation. Elle a fait l'objet d'échanges réguliers avec les organisations syndicales ainsi qu'avec les représentants du personnel au sein des instances (CTE, CHSCT).

## Le processus de recrutement du management

### Le recrutement des directeurs

Les futurs directeurs ont été recrutés pour partie en interne et pour partie en externe, à la suite d'un appel à candidatures publié à partir du 10 octobre 2011, au filtre de trois critères déterminants qui ont été présentés au conseil d'administration : les règles déontologiques contrôlées par le comité de déontologie interne, les capacités managériales, la validation des compétences scientifiques par des représentants du conseil scientifique.

### Postes ouverts et pourvus

<b>Nombre de postes ouverts</b>	<b>15</b>
Nombre de postes pourvus fin décembre 2012	14

### Origine des nouveaux directeurs

<b>Recrutements externes</b>	<b>6</b>
Redéploiements internes	8

## Le recrutement du management intermédiaire

De la même façon, les postes d'encadrement de ces directions (adjoints au directeur, chefs de pôle ou de produit) ont été pourvus à la suite d'appels à candidatures et examen sur les mêmes critères que les directeurs.

71 postes ont été ouverts, 148 personnes ont postulé et ont fait l'objet d'entretiens de management intermédiaires de présélection, réalisé par des comités d'examen des candidatures composés de préfigureurs/directeurs, membres de la direction des ressources humaines et membres de cabinets de recrutement externes.

63 candidats internes ont été retenus et 7 postes restaient à pourvoir fin 2012

<b>Nombre de postes ouverts</b>	<b>71</b>
Nombre de candidats internes	148
Nombre de candidats internes retenus	63
Nombre de postes restants à pourvoir	7

L'organigramme actuel de l'Agence prévoit 117 postes d'encadrement alors que ce nombre était de 148 dans l'organisation précédente.

## Le processus de positionnement du personnel

Tous les agents des directions dont les fonctions ont été transférées dans l'organisation matricielle ont été appelés à exprimer leurs souhaits à travers un questionnaire qui donnait à chacun la possibilité d'émettre trois souhaits de positionnement sur les différents postes prévus dans la nouvelle organisation.

À l'issue de phases d'explication et notamment d'un forum de présentation des nouvelles directions, les agents ont remis leur questionnaire de souhaits fin avril 2012 à la DRH. Ceux-ci ont été traités de façon anonymisée par 10 comités de positionnement représentant l'ensemble des directions matricielles.

Les affectations individuelles ont été communiquées à chaque agent le 12 juin. Dans 82% des cas, ces affectations étaient conformes à un souhait exprimé par l'agent et dans 71% des cas au premier choix.

Un comité de repositionnement auquel ont participé des représentants du personnel a examiné le cas de ceux qui ont exprimé un désaccord (50 situations) et a donné une suite favorable à 21 d'entre eux (42 %). Aucun recours n'a été déposé à l'issue de ce processus.

La DRH a reçu 785 questionnaires d'expression de souhaits de positionnement soit un taux de participation de 98%. 811 notifications d'affectation ont été réalisées.

Proportion d'agents positionnés selon les souhaits	
Souhait n°1	71,7%
Souhait n°2	9,0%
Souhait n°3	1,1%
Hors souhait	18,1%



15,3%  
de mobilité

15,3 % des agents ont bénéficié d'une mobilité souhaitée au titre de l'un des critères suivants :

- ◆ mobilité de métier suffisamment significative
- ◆ mobilité de métier impliquant un changement de direction
- ◆ mobilité fonctionnelle des anciens managers
- ◆ mobilité des agents des directions supports
- ◆ mobilité en termes de profil métier au sein des métiers du secrétariat et des fonctions d'appui.

9,2% des personnels scientifiques ont bénéficié d'une mobilité (changement de métier ou changement de poste au sein du métier de l'évaluation).

### L'accompagnement des agents dans le processus de repositionnement

Des dispositifs d'accompagnement ont été proposés au personnel tout au long du processus de réorganisation.

Une « hot-line » téléphonique quotidienne a été mise en place de juillet 2011 à fin octobre 2012. 339 appels ont été traités dans le cadre de ce dispositif. Parallèlement, 50 agents ont été reçus par la DRH en entretien d'accompagnement et une prestation de soutien psychologique a été mise à disposition des agents qui le souhaitaient.

Pendant la phase explicative qui s'est déroulée de novembre 2011 à mars 2012, la DRH a animé 5 réunions d'information du personnel consacrées au processus de repositionnement et 2 journées de permanence d'information dédiées aux agents des métiers du secrétariat.

Enfin, une journée de forum d'information sur la réorganisation et sur le processus de positionnement a été organisée le 3 avril 2012.

FOCUS

## L'accompagnement des agents dans leur prise de fonction

Une démarche de tutorat « spécifique » a été mise en place dès la rentrée 2012 afin d'accompagner les agents dans leurs nouvelles fonctions et de garantir le fonctionnement des nouvelles directions.

Cette démarche s'est appuyée sur deux niveaux de référents :

- ◆ 19 responsables thématiques, reconnus pour leur expertise sur des thèmes prioritaires et transversaux, ont été chargés de coordonner les actions de formation des tuteurs, en veillant à une transmission homogène des connaissances métier et des méthodes de travail
- ◆ 80 tuteurs ont été présents aux côtés des agents dans le développement de leurs compétences en situation de travail.

L'identification des thématiques prioritaires et transversales, en lien direct avec des enjeux de développement de compétences scientifiques clés de la nouvelle Agence, s'est appuyée préalablement sur une série de rencontres avec les directions scientifiques nouvellement installées. Ces thématiques étaient :

- ◆ essais cliniques de médicaments et essais cliniques hors produits de santé
- ◆ Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
- ◆ Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)
- ◆ pilotage des procédures d'AMM
- ◆ évaluation partie efficacité procédures AMM
- ◆ évaluation partie sécurité procédures AMM
- ◆ évaluation partie grossesse procédures AMM
- ◆ modifications pharmaceutiques
- ◆ évaluation préclinique (toutes procédures)
- ◆ évaluation qualité pharmaceutique (toutes procédures)
- ◆ demande d'autorisation publicité
- ◆ erreurs médicamenteuses
- ◆ pharmacovigilance
- ◆ matériovigilance
- ◆ réactovigilance
- ◆ retrait/rappel de lots - Défauts qualité
- ◆ outil CHRONO
- ◆ notification des décisions
- ◆ Prescription médicale facultative (PMF).

Pour accompagner les agents dans cette mission tutorale, des sessions de formations spécifiques à la démarche de transfert des compétences ont été mises en place de septembre à fin novembre 2012.

## De nouvelles modalités de travail

La mise en place de la nouvelle organisation s'est traduite par l'instauration de nouvelles façons de travailler, en interne. Ainsi, des processus de travail entre les directions « produits » et les directions « métiers » ont été mis en place en fin d'année 2012 pour assurer transversalité et cohérence dans le suivi des dossiers. Une nouvelle direction a été créée, la direction de la qualité, des flux et des référentiels, dont les actions sont entièrement tournées vers l'amélioration de la qualité et de la réactivité de l'Agence. Elle optimise les échanges avec l'extérieur en centralisant l'entrée des dossiers qui parviennent à l'Agence et la sortie des livrables dont elle assure en interne la traçabilité. Une vigilance toute particulière est portée sur la capacité de l'Agence à assurer une réelle fluidité dans la transmission des dossiers aux services en charge de leur instruction.

Le pôle « gestion des flux » a, par exemple, transmis aux « directions produits » 16 420 documents relatifs aux essais cliniques et au suivi des procédures européennes d'enregistrement des médicaments durant le dernier trimestre 2012 ainsi que, entre le 3 octobre 2012 et le 28 février 2013, 7 493 dossiers relatifs à l'AMM et 10 432 dossiers de publicité.

Un pôle spécifique a été créé pour garantir la qualité des données de référence issues des livrables notifiés par l'Agence concernant les produits de santé, ainsi que leur indexation dans les bases de données internes. Ces dernières permettent l'actualisation régulière du répertoire des spécialités pharmaceutiques et contribueront à l'alimentation de la base de données publique sur le médicament prévu par l'article 8 de la loi du 29 décembre 2011. Ce pôle a indexé dans le référentiel médicaments 18 013 décisions notifiées par l'ANSM en 2012.

La nouvelle organisation s'est également accompagnée d'un renforcement de la gestion documentaire pour améliorer non seulement la maîtrise des risques, mais aussi l'intégrité et l'accessibilité des documents essentiels et utiles à la conduite des activités de l'Agence. Deux grands chantiers ont marqué l'année :

- ◆ la rédaction et la mise en œuvre du référentiel général d'archivage et du guide des bonnes pratiques d'archivage. Plus de 500 agents ont été formés aux outils de gestion documentaire
- ◆ les opérations de déménagement et de traitement des archives. Le recensement de la production documentaire et des archives a été réalisé entre juillet et septembre. Plus de 11 000 conteneurs ont été conditionnés parmi lesquels 8 300 ont été transférés pendant l'opération de déménagement. Après traitement, une partie des autres a été externalisée chez le tiers-archivageur.

Un pôle responsable de la gestion du système de management qualité (SMQ) et de l'amélioration permanente de son efficacité, a également été mis en place dans le cadre de la nouvelle organisation de l'Agence. L'objectif, à terme, est d'obtenir la reconnaissance de la performance de l'Agence par la certification de tout ou partie de ses activités. En 2012, un réseau des responsables qualité et de correspondants qualité a été mis en place au sein de l'Agence et différents chantiers ont été menés (processus, formation des personnels...). Le pôle participe au réseau européen des responsables qualité ainsi qu'à plusieurs groupes de travail européens.

De nouvelles règles de délégations de signature, une gouvernance harmonisée au sein des directions, la transparence sur l'ensemble des activités doivent également contribuer à l'efficacité de la nouvelle organisation.

Vis-à-vis de l'extérieur ces modifications sont encore peu visibles fin 2012, mais elles se traduiront progressivement en termes de réactivité de l'Agence.

## FOCUS

### La « bascule » dans la nouvelle organisation en chiffres

La mise en place de la nouvelle organisation de l'Agence est intervenue le 3 octobre pour toutes les directions et pour tous les agents concernés. Elle a particulièrement mobilisé les services ressources.

#### Ressources humaines

- ◆ 15 postes de directeurs ouverts
- ◆ 71 postes de managers intermédiaires ouverts
- ◆ 811 agents positionnés dans la nouvelle organisation.

#### Logistique

- ◆ plus de 1 000 mouvements internes sur 5 jours entre les différents sites de l'Agence à Saint-Denis afin de regrouper les nouvelles directions
- ◆ des mouvements également, même si plus limités, sur les sites de Lyon et de Montpellier-Vendargues.

#### Informatique

- ◆ 800 postes informatiques déménagés et 800 nouveaux droits d'accès déployés en 5 jours
- ◆ une salle informatique spécialement aménagée et équipée pour assurer la continuité des activités critiques.

#### Communication interne

- ◆ lancement d'un journal interne dont les premiers numéros ont été consacrés à la nouvelle organisation
- ◆ nouveaux outils sur l'intranet
- ◆ séminaires d'installation par direction de la nouvelle organisation le 2 octobre.

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSML'OUVERTURE  
À SES PUBLICS**Une collaboration renforcée  
avec les associations de patients**

La loi du 29 décembre 2011 qui a créé l'ANSM a réaffirmé le rôle des associations de patients dans le système de santé. Il se concrétise par la présence au Conseil d'administration de l'Agence de deux représentants des associations d'usagers du système de santé, ainsi que dans les quatre nouvelles commissions consultatives. Un comité d'interface avec les associations de patients et d'usagers est également créé dans le cadre des nouvelles instances de l'Agence.

En 2012, l'ANSM a lancé pour la première fois un appel à projets compétitif auprès des associations de patients qui sera reconduit chaque année. En décembre, une journée d'information et d'échanges avec les associations de patients a été organisée.

Depuis 2010 déjà, les associations agréées de patients pouvaient signaler les effets indésirables suspectés dans le cadre de démarches pilotes engagées par l'Agence. La déclaration directe des effets indésirables par les patients est officiellement actée depuis les textes d'application de mai 2011.

38

dossiers de  
candidatures  
éligibles

9

projets financés

## Neuf projets associatifs financés par l'ANSM

En février 2012, l'ANSM a lancé pour la première fois un appel à projets auprès des associations de patients, afin de promouvoir des initiatives dénuées de lien avec l'industrie et visant à favoriser le bon usage et la sécurité d'emploi des médicaments et autres produits de santé. 39 dossiers ont été reçus parmi lesquels 38 ont été éligibles.

Les projets étaient proposés par des associations rentrant dans le cadre général des associations d'usagers du système de santé (associations de personnes impliquées dans le soutien de malades ou de personnes handicapées, associations d'aidants informels, associations de victimes). Il n'étaient donc pas éligibles les associations de professionnels de santé.

Les 38 dossiers de candidature éligibles reçus ont été évalués par des experts externes indépendants. Chaque dossier a été analysé à la fois par un expert médical et par un expert issu du monde associatif ou d'une institution. Les critères d'évaluation ont été : la pertinence du sujet choisi et l'adéquation de la proposition avec l'axe thématique, la structuration, la cohérence et la clarté de la présentation du projet, l'impact attendu auprès des patients et en termes plus globaux de santé publique.

Sur proposition d'un jury composé de 4 membres, qui s'est réuni le 21 septembre 2012, le directeur général de l'ANSM a décidé le financement de 9 projets, notamment pour leur impact potentiel en termes de santé publique et leurs qualités méthodologiques. Le montant total des subventions s'élève à 261 000 euros.

Les 9 projets retenus couvrent les thématiques qui avaient été proposées et qui correspondent à des axes majeurs de l'Agence :

- Axe 1** – optimiser l'information des patients : 5 projets pour un engagement de 145 000 euros
- Axe 2** – recueillir des données sur les difficultés pratiques rencontrées par les patients lors de l'utilisation de certaines catégories de produits de santé : 2 projets pour un engagement de 40 000 euros
- Axe 3** – faciliter la remontée des signalements d'effets indésirables : 2 projets pour un engagement de 76 000 euros.

3

axes thématiques

FOCUS

**74**  
représentants  
d'associations  
d'usagers  
présents

## Une journée d'échanges et d'information avec les associations d'usagers

L'ANSM a organisé le 19 décembre 2012 à la Maison de la Recherche à Paris, une journée d'échanges et d'information qui a réuni 74 représentants d'associations d'usagers du système de santé. Les objectifs étaient d'accompagner l'intégration des associations dans la nouvelle organisation de l'ANSM, d'approfondir les actions communes déjà entreprises et de recueillir les attentes des associations, notamment en termes d'information et de formation.

Les échanges entre l'Agence et les représentants des associations ont porté sur le rôle des associations au sein des instances de l'ANSM, la formation des membres des associations sur les questions de sécurité des produits de santé, l'accès précoce à l'innovation thérapeutique, la pharmacovigilance, les médicaments génériques, les appels à projets de l'ANSM destinés aux associations, les modalités de communication et de collaboration entre l'Agence et les associations. Ces échanges vont contribuer à établir un plan d'actions qui ancrera les relations entre l'Agence et les associations.

## Partenariats et conventions

L'ANSM développe de nombreux partenariats avec les autres acteurs institutionnels, le plus souvent dans le cadre de conventions.

En 2012, elle a notamment conclu une convention avec l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS), signée le 18 juillet 2012, pour la mise en œuvre d'un programme de contrôle de la qualité et de la stabilité de produits de stocks stratégiques de santé.

L'Agence a également signé le 21 décembre 2012 une convention de collaboration avec la CNAMTS qui fixe les conditions générales de collaboration entre les deux organismes dans le domaine de la surveillance épidémiologique de l'état de santé des populations, suite à l'exposition à certains produits de santé. Cette collaboration va ainsi permettre de confirmer, d'infirmier ou de compléter l'état des connaissances liées aux effets indésirables, inattendus ou néfastes de certains produits de santé, à partir soit de certains signaux de vigilance, soit de données dont disposent respectivement l'ANSM et la CNAMTS.

Une convention avec l'Agence des systèmes d'information partagés de santé (ASIP santé) a également été conclue en 2012. Elle vise à assurer l'interopérabilité des systèmes informatisés d'information de santé dans lesquels intervient le médicament (bases de données sur le médicament, logiciels d'aide à la prescription, logiciels d'aide à la dispensation, dossier médical personnel ...), en s'appuyant sur deux référentiels d'identification des médicaments produits par l'ANSM.

De nombreuses autres conventions signées avant 2012 étaient en cours d'application en 2012, comme par exemple la convention avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOF) pour la diffusion des alertes sanitaires portant sur des retraits et des rappels de lots de médicaments.

## L'ANSM dans le système de santé publique

Les principales agences partenaires de l'ANSM dans le système de santé publique ont été créées depuis 1999 et sont placées sous la tutelle (exclusive ou conjointe) du ministère chargé de la santé. L'ANSM interagit avec l'Institut de Veille sanitaire (InVS) notamment sur les questions de toxicovigilance, la Haute Autorité de Santé (HAS) et la commission de la transparence, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), l'Institut national du cancer (INCa), l'Agence de la biomédecine (ABM) notamment sur les questions de biovigilance, de réactovigilance et de matériovigilance, l'Établissement français du sang (EFS) et l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS). L'ANSM est membre du Comité d'animation du système d'agences piloté par la DGS, et participe aux réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire ainsi qu'aux travaux du Haut conseil de la santé publique (HCSP).

L'ANSM développe également des actions avec les agences régionales de santé (ARS) notamment dans le cadre de la coordination des inspections, les caisses nationales d'assurance maladie, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), la Direction générale de la concurrence, la consommation et la répression des fraudes (DGCCRF), les services de Police, des Douanes et de la Justice. Elle collabore également avec la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) et l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) pour la gestion des signaux et des alertes sanitaires liés à l'usage des substances psychoactives ainsi que le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) pour des programmes de recherche spécifiques.



## La participation aux plans de santé publique

L'ANSM participe à la politique de santé publique, en contribuant notamment à différents plans ou programmes nationaux pilotés par le ministère de la Santé. L'Agence est particulièrement sollicitée dans les plans portant sur les maladies chroniques et les risques infectieux, pour lesquels elle apporte son expertise en matière de produits de santé (médicaments chimiques, vaccins, tests de diagnostic...). Pour un certain nombre de plans, elle est intégrée aux comités de pilotage ainsi qu'aux comités nationaux de suivi.

L'Agence s'est très fortement impliquée en 2012 dans le 3<sup>ème</sup> plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 en rédigeant, en fin d'année, un rapport sur les antibiotiques « sensibles ». Elle a participé activement aux comités nationaux de suivi des plans de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 et VIH/IST 2010-2014. Elle a été sollicitée de manière continue pour le plan Alzheimer en participant à l'amélioration du bon usage des médicaments et à la surveillance des accidents médicamenteux liés des médicaments développés dans le traitement de cette maladie. Elle a été également très active dans le plan national maladies rares 2011-2014 sous l'angle de l'accès précoce aux médicaments et de l'encadrement des utilisations hors AMM, ainsi que dans le plan national nutrition santé et le plan obésité, où elle a conduit une réflexion portant sur les risques liés à l'utilisation des produits de santé à des fins d'amaigrissement qui a donné lieu à un rapport publié en juillet 2012.



2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## LE PARTAGE DE L'INFORMATION EST UNE PRIORITÉ

### Mettre en œuvre l'une des valeurs phares de l'Agence : la transparence

Le renforcement de la transparence dans les travaux de l'Agence s'est poursuivi en 2012 par la mise en place des structures qui vont permettre de répondre aux exigences nouvelles en matière de déontologie posées par la loi du 29 décembre 2011 (voir page 29). Il s'est également accompagné d'un développement de l'information en direction des patients, des professionnels de santé et des publics intéressés par les travaux de l'Agence.

#### Transparence sur les travaux des instances

La transparence sur les processus de décision, s'est poursuivie en 2012 par la mise en ligne sur le site Internet de l'Agence des ordres du jour et des comptes rendus des instances consultatives d'expertise ainsi que des enregistrements audio-visuels des séances de la commission d'AMM. Les règles de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts ont été appliquées aux membres des instances dont les déclarations d'intérêts sont consultables sur le site de l'Agence.

## La production d'une information de référence

L'ANSM produit régulièrement des **rapports d'expertise** concernant des produits ou classes thérapeutiques, qui constituent une information de référence. La plupart seront régulièrement réactualisés.

Sept rapports d'expertise thématiques ont été publiés en 2012

- ◆ État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – (16/01/2012)
- ◆ Évaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement – (17/07/2012)
- ◆ Les anticoagulants en France en 2012 – État des lieux et surveillance – (26/07/2012)
- ◆ Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France [2000 – 2010] – (26/07/2012)
- ◆ Analyse des ventes de médicaments en France en 2011. (octobre 2012)
- ◆ Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. Rapport au Parlement (02/11/2012)
- ◆ Les médicaments génériques, des médicaments à part entière – (14/12/2012).



## Développement de l'information des professionnels de santé

Les professionnels de santé sont les premiers acteurs à devoir prendre en compte les décisions et les actions de l'ANSM sur le médicament et les autres produits de santé. Cette information doit être transparente et argumentée pour leur permettre de comprendre, d'appliquer et d'expliquer la décision à leurs patients. Ils sont, dans la mesure du possible, informés avant les patients. Une symétrie de l'information est réalisée, chaque fois que nécessaire, auprès des patients, de leurs associations et du public. L'information est envoyée aux professionnels de santé directement par l'ANSM ou par le biais de relais, en particulier les syndicats, les sociétés savantes et les Ordres.

L'Agence s'est adressée aux professionnels à travers plusieurs formats d'information spécifiques :

- ◆ **la mise en garde.** Il s'agit d'une alerte, dans l'attente d'une décision sur un produit qui implique une prise en compte immédiate dans la pratique des professionnels. Une mise en garde est envoyée directement par l'ANSM aux professionnels concernés par fax, mail ou voie postale. Elle est également mise en ligne sur le site de l'ANSM et peut être relayée par les sociétés savantes et réseaux concernés. Son impact est mesuré par l'évolution des prescriptions lorsqu'elle concerne des médicaments.

Quatre mises en garde aux professionnels de santé ont été diffusées en 2012 :

- ◆ Benzodiazépines et risque de démence
- ◆ Contraceptifs oraux combinés
- ◆ ViraferonPeg® (manipulation du stylo injecteur)
- ◆ Décongestionnants de la sphère ORL renfermant un vasoconstricteur.
- ◆ **le point d'information.** Il vise à sensibiliser les professionnels et parfois aussi les patients à un problème de sécurité concernant un médicament, une classe thérapeutique ou un produit de santé. Il peut précéder une mise en garde ou encore annoncer une publication de l'Agence (ex : rapport d'expertise), voire une information institutionnelle. Il peut être cosigné avec d'autres agences sanitaires ou des sociétés savantes. Le point d'information accompagne parfois une lettre adressée aux professionnels de santé par les industriels en concertation avec l'ANSM, pour expliciter des situations particulières ou complexes et formuler, par exemple, des recommandations pratiques pour les patients et professionnels. Les points d'information sont systématiquement publiés sur le site Internet de l'Agence et sont envoyés aux 20 000 abonnés de la liste de diffusion du site « ANSM Info ». Selon leur niveau d'importance, ils peuvent aussi être relayés aux professionnels de santé par les Ordres, les sociétés savantes, les syndicats ainsi que par le service de presse de l'Agence. Lorsque la situation le justifie, certains points d'information sont adressés aux professionnels par fax, courrier ou mail.

Quatre-vingt douze points d'information ont été diffusés par l'Agence en 2012 dont 69 portaient sur des médicaments ou classes thérapeutiques. 12 points d'information ont accompagné une lettre aux professionnels de santé.

92  
points  
d'information

## Points d'information ayant accompagné une lettre aux professionnels de santé, mis en ligne sur le site Internet en 2012

- ◆ Chlorhydrate de morphine : sécurisation de la mise à disposition de poches déjà diluées (20/12/2012)
- ◆ Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence (17/12/2012)
- ◆ Tamiflu suspension buvable : information importante sur la mise à disposition prochaine d'un nouveau dosage et la prévention du risque d'erreur médicamenteuse (21/11/2012)
- ◆ Arrêt de commercialisation du médicament ALDALIX : ce qu'il faut savoir (12/11/2012)
- ◆ Mise à disposition d'un nouveau BCG intravésical, ONCOTICE, pour le traitement de patients atteints de certains cancers de la vessie (18/10/2012)
- ◆ Difficultés d'approvisionnement en Anapen : une solution alternative avec la mise à disposition en France d'EpiPen (épinéphrine ou adrénaline) (16/08/2012)
- ◆ Immucyst 81 mg – Reprise partielle de l'approvisionnement en BCG intravésical (31/07/2012)
- ◆ Précisions sur les conditions de conservation du suxaméthonium (spécialités Célocurine®, Suxaméthonium Aguetant® et Suxaméthonium Biocodex®) (09/08/2012)
- ◆ Rupture de stock d'Anapen (épinéphrine) en France : ce qu'il faut savoir (20/06/2012)
- ◆ Protelos® (ranélate de strontium) : nouvelles contre-indications afin de minimiser le risque thromboembolique veineux après la réévaluation européenne (03/04/2012)
- ◆ Gilenya® (fingolimod) : renforcement de la surveillance cardio-vasculaire de tous les patients durant les 24 heures suivant la première prise (20/01/2012)
- ◆ Retrait du marché le 10 janvier 2012 des spécialités contenant du méprobamate seul (voie orale) et de Mepronizine, dont le rapport bénéfice/risque réévalué par l'Afssaps, est désormais considéré défavorable (04/01/2012).

## Points d'information les plus consultés sur le site Internet en 2012

- ◆ Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir (mis en ligne le 26/04/2012) 54 361 vues
- ◆ Rivotril (clonazépam) : modification des conditions de prescription et de délivrance (mis en ligne le 18/10/2011) 26 961 vues
- ◆ Bon usage des agents antiplaquettaires – Recommandations ANSM/HAS (mis en ligne le 26/06/2012) 17 735 vues
- ◆ L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est créée (mis en ligne le 30/04/2012) 13 065 vues
- ◆ Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance (mis en ligne le 26/04/2012) 9 935 vues.

2 600

questions  
de la presse

## La recherche d'une information adaptée pour les patients

En 2012, l'Agence a assuré, le plus souvent possible, une information des patients sur les questions liées à la sécurité et à l'efficacité des produits de santé. Pour cela, des points d'information rédigés pour être accessibles, mais aussi des documents tels que des « questions/réponses » spécifiquement créés pour résumer ou faciliter l'accès à un sujet scientifique général ou particulier, ont été mis en ligne sur le site de l'Agence et diffusés aux représentants des associations de patients. Par ailleurs, dans le cadre de son appel à projets 2012, l'Agence a financé 5 projets associatifs dont l'objectif est d'améliorer l'information des patients ou des aidants. En 2012, l'ANSM, en liaison avec la HAS et la CNAMTS, sous l'égide de la DGS, a travaillé sur une première version d'une base de données publique sur le médicament dont la mise en place est prévue à l'article 8 de la loi du 29 décembre 2011.

## La réponse aux demandes d'information de la presse

Outre les informations de l'ANSM qui sont régulièrement relayées par la presse, cette dernière sollicite quotidiennement l'Agence sur des questions émergentes ou plus récurrentes concernant les médicaments et les produits de santé. En 2012, l'Agence a ainsi répondu à quelque 2 600 questions de la presse qui ont donné lieu à plusieurs milliers de retombées dans les médias grand public et spécialisés.

## La réponse aux demandes des administrés

La transparence se traduit également par la transmission de documents administratifs en réponse à la demande du public, en application de la loi n° 78-583 du 17 juillet 1978 modifiée portant diverses mesures d'amélioration des relations entre l'administration et le public et diverses dispositions d'ordre administratif, social et fiscal. Dans ce cadre, 89 demandes de transmission de documents administratifs ont été adressées à l'Agence pour l'année 2012. Le délai moyen de traitement de ces demandes a été de 16 jours (il convient de rappeler que l'Administration dispose légalement d'un mois pour répondre). Les documents demandés concernent majoritairement (plus de 76 %) les médicaments et portent plus particulièrement sur leur évaluation. Les documents sont transmis après occultation des secrets protégés par la loi, notamment les secrets industriels et commerciaux (déclinés comme secret des procédés, secret des informations économiques et financières, secret des stratégies commerciales). Enfin, l'Agence a été amenée à refuser certaines transmissions lorsque les documents étaient des documents préparatoires ou susceptibles de porter atteinte au déroulement de certaines procédures juridictionnelles. Un refus implicite a donné lieu à une procédure judiciaire en cours.

89

demandes  
de transmissions  
de documents  
administratifs

## L'information des parlementaires

Les échanges avec les parlementaires sont constants et 6 d'entre eux font partie du Conseil d'administration de l'Agence. Ces échanges se traduisent aussi par la contribution de l'ANSM aux réponses aux courriers et questions écrites adressées au ministre chargé de la Santé. En 2012, l'Agence a fourni des éléments pour répondre à 58 questions écrites ainsi qu'à 67 courriers parlementaires.

Les principaux sujets sur lesquels les parlementaires ont interrogé l'Agence sont :

- ◆ inquiétudes sur la qualité des médicaments importés et des matières premières
- ◆ inquiétudes sur la cybercriminalité et la vente illégale de médicaments sur internet
- ◆ inquiétudes sur les adjuvants aluminiques dans les vaccins
- ◆ inquiétudes sur la qualité des médicaments génériques
- ◆ demande d'autorisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

En application de la loi du 29 décembre 2011, l'Agence a remis au Parlement à l'automne 2012 un rapport dressant un « Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations ». Ce rapport a également été rendu public sur le site de l'Agence.

## L'identité visuelle de l'ANSM

La mise en place de l'ANSM a été accompagnée d'un nouveau logo, d'une charte graphique et d'un code couleur.



Au-delà de ces éléments de reconnaissance visuelle, qui ont été déclinés sur tous les livrables de l'Agence, l'identité de l'ANSM s'est construite en 2012 autour de ses missions, de sa nouvelle gouvernance, de son organisation ainsi que sur les valeurs définies par la loi du 29 décembre 2011 : indépendance, transparence et partage de l'information avec les publics.

FOCUS

## Des vecteurs d'information diversifiés

Pour assurer la diffusion de ses différents livrables (Points d'information, rapports d'expertise, questions/réponses, dossiers thématiques...) auprès des publics auxquels ils sont destinés, l'Agence a développé en 2012 les outils existants et en a créé de nouveaux.

### L'évolution du site Internet de l'ANSM

Il publie tous les livrables de l'Agence (mises en garde, lettres aux professionnels de santé, points d'information, communiqués de presse, rapports d'expertise, informations de sécurité...). Les évolutions du site ont été guidées par la recherche d'une plus grande lisibilité de toutes ces données pour l'utilisateur. La page d'accueil du site s'est enrichie d'une rubrique « Actualité » en mai 2012 pour mieux mettre en avant les informations nouvelles. Le site a adopté la charte graphique de l'ANSM dès sa création le 1<sup>er</sup> mai 2012 et a adapté ses contenus à l'identité et à l'actualité de la nouvelle Agence. Une rubrique « ANSM » a été créée, elle offre une information cohérente sur l'organisation de l'agence, ses nouvelles orientations et activités comme le soutien à l'innovation ou les appels à projets et s'inscrit dans la volonté de transparence avec la mise en ligne des CV et des déclarations d'intérêts des directeurs. La rubrique « s'informer » a été remaniée pour clarifier les différents types d'information produits par l'Agence et intégrer des décisions prises par l'Agence européenne des médicaments.

La rubrique « Activités » a été réactualisée et complétée par les dossiers suivants :

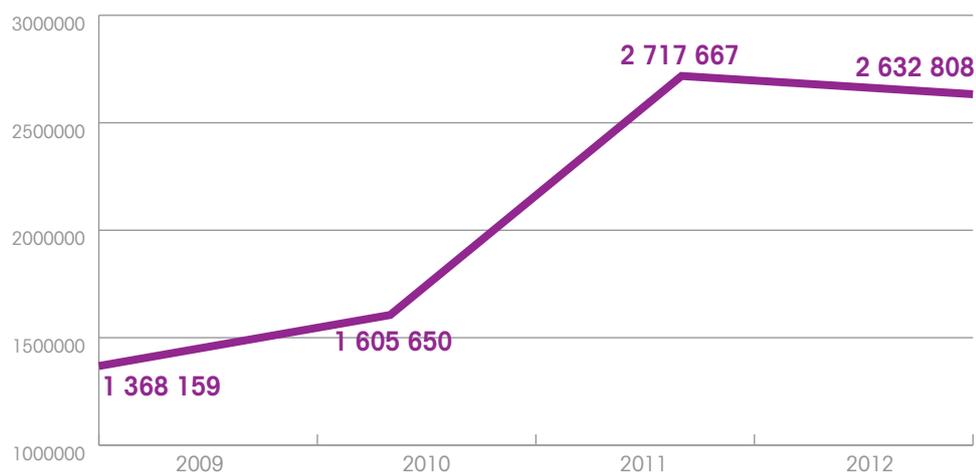
- ◆ RTU
- ◆ Surveillance des dispositifs médicaux implantables
- ◆ Surveillance des stupéfiants et psychotropes
- ◆ Surveillance des vaccins
- ◆ Contrôle de la publicité.

La pharmacopée française 11<sup>ème</sup> édition a été mise en ligne, il s'agit de la seule version disponible en vigueur qui remplace la version papier.

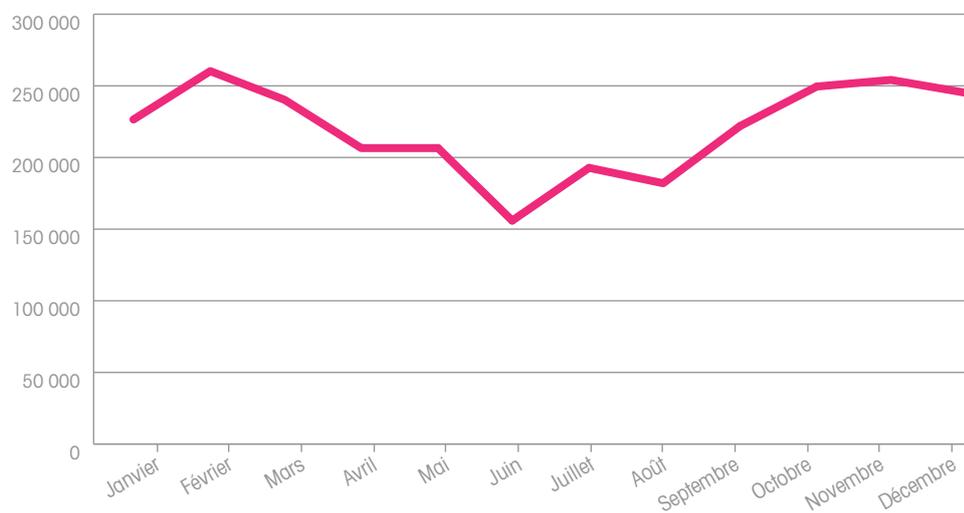
Enfin, les dossiers thématiques ont été enrichis de nouveaux dossiers tels que ceux sur les « dispositifs médicaux implantables actifs utilisés en cardiologie » ou « La sécurité du médicament à l'hôpital ». Les dossiers « Diane 35 » et « Pilules estroprogestatives et risque thrombotique » ont, quant à eux, été mis en ligne début 2013.

La fréquentation du site Internet de l'Agence a doublé en 3 ans.

### Évolution du nombre de visites uniques du site Internet de l'ANSM depuis 2009



### Nombre de visites uniques sur le site Internet de l'ANSM en 2012



20 000

abonnés de la liste  
de diffusion du site  
«ANSM info»

**INFO-ANSM** adresse toutes les 6 heures (7 jours sur 7), un message mail à une liste d'abonnés pour les informer des nouvelles informations mises en ligne sur le site de l'Agence dans les dernières heures : alertes, points d'information, ruptures de stocks, retraits de lots et autres informations de sécurité, Décisions de police sanitaire (DPS), lettres aux prescripteurs, communiqués de presse, interdictions de publicité ainsi que décisions de l'EMA. Entre 150 et 200 informations sont ainsi envoyées chaque mois aux abonnés en fonction de l'actualité. En 2012, quelque 4 000 nouvelles inscriptions ont été enregistrées, ce qui porte à près de 20 000 le nombre de destinataires fin 2012, pour l'essentiel des professionnels de santé, industriels, mais également des journalistes et le grand public.

Pour amplifier la diffusion de l'ensemble de ses informations, l'Agence a poursuivi le développement de partenariats avec les Ordres, les sociétés savantes et autres organismes professionnels, les associations assurant un relais ciblé de l'information.

Un renforcement de partenariat s'est, en particulier, opéré avec l'Ordre des Pharmaciens, qui a permis à l'Agence de relayer certaines informations auprès des pharmaciens par le biais de la newsletter, du bulletin et, ponctuellement, par la diffusion directe de message via le dossier pharmaceutique.

FOCUS

### Lancement d'une newsletter « ANSM Actu »

L'ANSM a lancé en novembre 2012 une lettre électronique mensuelle « ANSM Actu » qui propose une information régulière sur les principales actualités de l'Agence. Elle permet d'accéder directement aux récents points d'information, publications dont les rapports d'expertise. Les principales informations émises par l'Agence européenne des médicaments y sont mentionnées ainsi que les nouveaux textes législatifs et réglementaires relatifs aux produits de santé.

« ANSM Actu » est diffusée notamment aux acteurs institutionnels, aux professionnels de santé et aux associations de patients. Deux numéros ont été diffusés en 2012 (novembre-décembre) à plus de 30 000 destinataires.

ansm ACTU

L'actualité mensuelle de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Numéro 5

Mai / Juin

À LA UNE

Contraceptifs oraux combinés : Résultats de l'étude CNA... sur les ris...  
différentes... é... ions de COC (26/6/2013)

Lors du poi... é mensuel organisé par l'Agence le 26 juin dernier, la...  
l'ANSM a p... es résultats de cette étude portant sur plus de 4 mill...  
confirmé... un doublement du risque d'embolie pulmonaire...  
3<sup>e</sup> gé... à celui des 2<sup>e</sup> génération et apporte des...  
gène. L'ANSM a aussi présenté une...  
contraceptifs, en France. La te...  
les médecins des COC de...

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## LE SOUTIEN À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE PUBLIQUE INDÉPENDANTE

La nécessité de disposer d'une recherche indépendante de l'industrie a été soulignée lors des travaux parlementaires qui ont abouti à la loi du 29 décembre 2011 qui donne à l'Agence la mission d'encourager la recherche, de coordonner ou de mettre en place des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance.

L'année 2012 a été marquée, grâce à l'inscription au budget de l'Agence d'importants crédits d'intervention fléchés, par la mise en œuvre d'un premier programme stratégique d'appui à la recherche publique sur les produits de santé et leur sécurité, qui s'est traduit par le lancement d'un premier appel à projets auprès des structures de recherche académique. L'Agence a, par ailleurs, mis en place, dans le cadre de sa nouvelle organisation, un pôle d'épidémiologie des produits de santé afin de réaliser de façon autonome des études en pharmaco-épidémiologie.

### L'Agence se dote d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé

Ce pôle a été mis en place dans le cadre de la nouvelle organisation de l'Agence, il compte une dizaine d'épidémiologistes et de biostatisticiens. L'Agence dispose ainsi des compétences nécessaires pour réaliser de façon autonome des études en pharmaco-épidémiologie et, en particulier, élaborer des protocoles d'études pharmacoépidémiologiques et procéder à l'analyse critique des résultats. Les études seront conduites à partir des différentes bases de données disponibles.

116

projets déposés

110

projets jugés  
éligibles

En 2012, l'Agence 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). Le Comité d'orientation et de pilotage d'informations inter-régimes, en date du 8 juin 2012, s'est prononcé en faveur d'un accès de l'ANSM aux données individuelles du SNIIRAM. Un arrêté ministériel doit entériner cette décision et permettre le lancement effectif du programme de travail en pharmaco-épidémiologie en 2013.

## Appel à projets de recherche 2012

En 2012, l'ANSM a lancé son premier appel à projets dans le but de financer la recherche académique française sur la sécurité des produits de santé et sur les systèmes de surveillance des produits dont elle a la charge.

L'Agence a proposé un axe libre, qui laisse à la communauté scientifique l'initiative de définir ses priorités, et 5 axes thématiques :

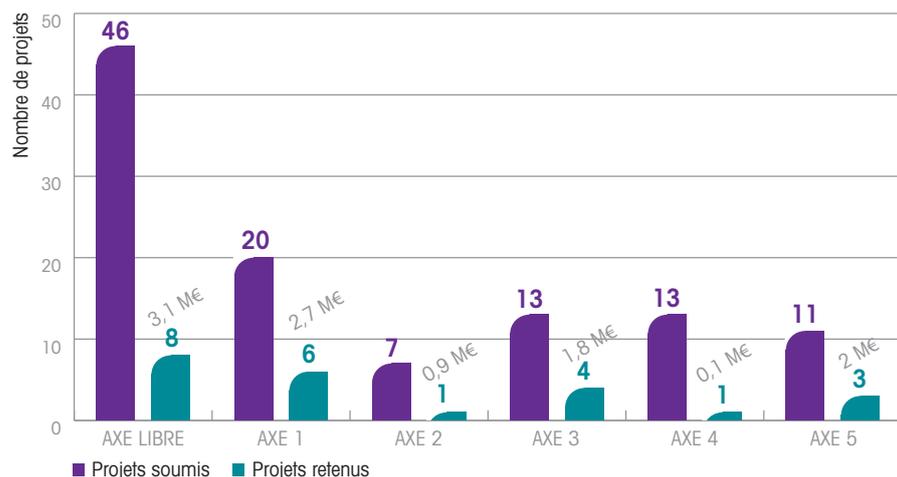
- ◆ axe 1 – renforcement de la vigilance
- ◆ axe 2 – analyse de l'utilisation des médicaments hors AMM
- ◆ axe 3 – contrôle de la qualité et caractérisation des dangers des produits
- ◆ axe 4 – balance bénéfique/risque dans des populations spécifiques
- ◆ axe 5 – comportement et exposition des populations françaises aux produits de santé

116 projets ont été déposés dans le cadre de ce premier appel à projets, dont 110 ont été jugés éligibles (Figure 1). Ces projets ont été examinés selon les règles habituelles de compétitivité des appels à projets de recherche. Chaque projet a été examiné par deux experts indépendants, cette première phase d'évaluation ayant mobilisé 56 experts. Sur proposition d'un jury composé de 13 membres dont 2 étrangers, le directeur général de l'ANSM a accordé un financement à 23 projets pour un engagement de 10,6 millions d'euros.

**23**  
projets financés

**10,6**  
millions d'euros

### Répartition des projets soumis et retenus dans les axes thématiques proposés en 2012



## Révision de la procédure de sélection et de financement des projets de recherche hors appels à projets

Indépendamment de l'appel à projets de recherche qui sera renouvelé chaque année pour permettre à la communauté scientifique de soumettre ses propres projets de façon libre ou dans le cadre de thèmes prioritaires, l'Agence finance des études qui répondent à des besoins et des questions spécifiques. Les principes et la procédure de financement de ces études hors appel à projets ont été révisés en 2012 et ont été présentés au Conseil scientifique du 5 décembre et au Conseil d'administration du 13 décembre. Il s'agit de mettre en place un processus transparent pour établir les priorités des études hors appel à projets et d'utiliser les règles de la commande publique pour faire réaliser les études sélectionnées sur la base d'un cahier des charges établi par l'Agence. Le protocole des études proposées par les opérateurs sera soumis pour avis au Conseil scientifique de l'Agence.

FOCUS

### Quelques publications scientifiques de l'ANSM en 2012

L'ANSM participe à la production scientifique internationale en publiant sur des travaux réalisés par ses laboratoires, auxquels l'Agence a participé ou pour faire partager des procédures nouvelles mises en place en France comme, par exemple, les RTU pour favoriser l'accès à l'innovation.

- ◆ **Simultaneous Determination of Artesunate and Amodiaquine in Fixed-Dose Combination by a RP-HPLC Method with Double UV Detection: Implementation in Interlaboratory Study Involving Seven African National Quality Control Laboratories.** Le Vaillant Y. et al. *Chromatographia*. DOI 10.1007/s10337-012-2241-5.
- ◆ **France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use** Joseph Emmerich, M.D., Ph.D., Nathalie Dumarcet, M.D., and Annie Lorence, Pharm.D. *N Engl J Med* 2012; 367:1279-1281
- ◆ **Risk of Injurious Road Traffic Crash after Prescription of Antidepressants.** Orriols L, Queinec R, Philip P, Gadegbeku B, Delorme B, Moore N, Suissa S, Lagarde E; CESIR Research Group. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(8):1088-1094.
- ◆ **The European Medicines Agency review of cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use.** Pean E, Demolis P, Moreau A, Hemmings RJ, O'Connor D, Brown D, Shepard T, Abadie E, Pignatti F. *Oncologist*. 2012;17(4):543-9. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0364. Epub 2012 Apr 3.

## L'accompagnement de l'innovation

Mise en place en 2008, l'activité d'accompagnement de l'innovation vise à favoriser l'accès rapide des patients aux innovations médicales en accompagnant les porteurs de projets dans leurs démarches d'innovation.

L'objectif n'est pas de promouvoir la recherche de nouvelles approches thérapeutiques ou diagnostiques, mais d'apporter aux porteurs de projets un éclairage à la fois scientifique et réglementaire, sans préjuger des décisions que l'ANSM pourrait prendre ultérieurement dans le cadre des procédures normales que doivent suivre tous les dossiers de nouveaux produits de santé. Le porteur de projet reste ainsi seul maître du développement de son produit de santé.

Cette activité peut se matérialiser 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 journée dédiée aux PME et structures académiques innovantes dans le domaine de la santé
- ◆ la participation de l'Agence dans les salons, symposiums et débats en lien avec l'innovation dans le domaine de la santé
- ◆ la diffusion d'informations via la mise à jour du site internet de l'ANSM et la diffusion d'un bulletin « initiatives innovation ».

En 2012, 35 rencontres ont eu lieu à l'ANSM, principalement dans les domaines de la thérapie cellulaire et génique et des dispositifs médicaux. De nombreuses réponses directes ont également été apportées aux porteurs de projet par téléphone ou e-mail.

35

rencontres autour  
de l'innovation

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSMDES RESSOURCES  
RENFORCÉES  
POUR PRÉPARER  
L'AVENIR

Pour préparer la transition vers la nouvelle Agence et lui permettre d'être opérationnelle dans sa nouvelle organisation, les pouvoirs publics ont accompagné l'Agence en renforçant en 2012 ses moyens humains et financiers.

## Des moyens humains renforcés en 2012

Les ressources humaines de l'Agence sont très diversifiées et comportent une forte majorité de personnels scientifiques qui contribuent à ses missions.

L'effectif physique est de 1 055 agents au 31 décembre 2012, soit 996 Équivalents temps plein (ETP) pour un plafond d'emploi de 1003 ETP. En Équivalents temps plein travaillé (ETPT), cela représente 977 ETPT, soit un plafond d'emplois exécuté à hauteur de 98,7 %.

Les personnels permanents (989) représentent 93,7 % des effectifs.

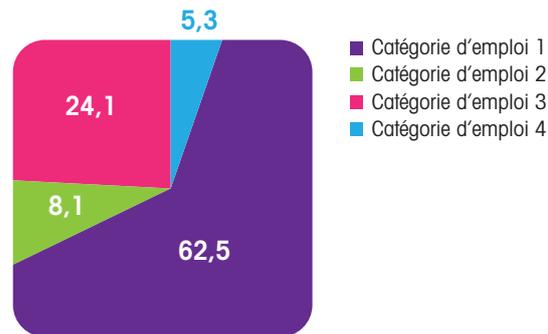
### Répartition du personnel permanent (personnes physiques) par statut 31/12/2012

	2012	Proportion en 2012
Personnels contractuels*	847	85,6 %
Personnel fonctionnaires de laboratoire	123	12,4 %
Pharmaciens inspecteurs de santé publique	19	2,0 %
Total	989	100 %

\*Relevant du quasi-statut fixé par le décret du 7 mars 2003 qui régit les agences sanitaires et personnels détachés.

Les personnels non permanents (66) sont des agents contractuels en CDD, des agents vacataires et des agents sous contrat d'insertion professionnelle.

### Répartition des personnels contractuels permanents par catégorie d'emploi - 2012 en %



### Pyramide des âges des personnels permanents en 2012. L'âge moyen est de 42,5 ans.



### Dépenses de personnel

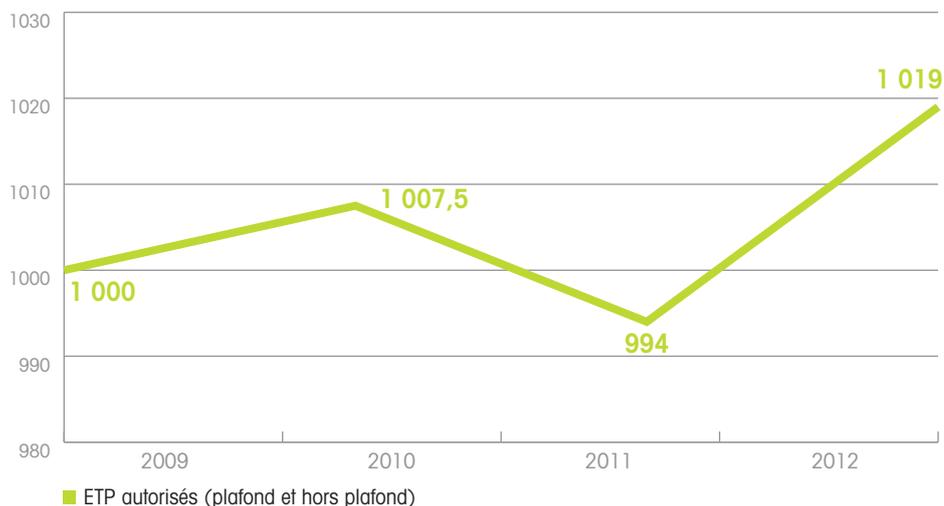
	Budget primitif en K€	Compte financier en K€
Enveloppe «personnel» hors action sociale C.647 (masse salariale)	78 595	74 270
Action sociale	1 531	1 184
Total : Enveloppe «personnel»	80 127	75 455

## Évolution du plafond des emplois

Les moyens humains de l'Agence ont été renforcés en 2012 de 25 nouveaux emplois pour faire face au renforcement de ses missions dans les domaines de la surveillance (surveillance des produits de santé, pharmaco-épidémiologie et administration des bases de données de pharmacovigilance), de l'information des patients et des professionnels de santé et des systèmes d'information.

Le plan de renforcement initial était de 40 emplois en 2012, desquels ont été défalqués 15 emplois dans le cadre des efforts demandés aux opérateurs de l'État.

### Évolution de l'emploi sur 4 ans (ETP autorisés)



Les élections des représentants du personnel au conseil d'administration ont été organisées le 15 octobre 2012. Le taux de participation a été de 51,48 %.

Le dialogue social a été particulièrement nourri en 2012 avec 73 réunions tenues (contre 68 en 2011) dont 25 réunions d'instances et 48 réunions de travail, d'échange et/ou de concertation avec les partenaires sociaux. Les principaux sujets abordés ont concerné la réorganisation et les déménagements, la fusion des corps de techniciens sanitaires ainsi que le déploiement d'une politique de prévention en matière de santé au travail dans le cadre du CHST nouvellement mis en place.

## Un budget qui prend en compte les priorités stratégiques

### Recette en M€

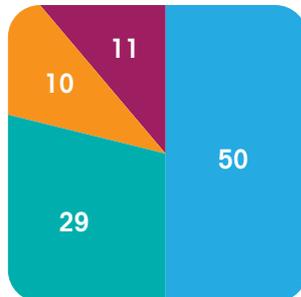


- Subventions de l'État
- Taxes et redevances
- EMA
- Autres ressources

### Les recettes

Depuis 2012, la principale recette de l'Agence est constituée par la subvention pour charge de service public reçue de l'État et dont le montant s'est élevé à 129,5 M€ net de la mise en réserve obligatoire. Les ressources de l'Agence ont été augmentées de 36,1 M€. Des crédits supplémentaires ont été affectés au renforcement des grandes priorités stratégiques : vigilances (subvention de fonctionnement aux CRPU/CEIP), expertise interne et développement du recours à l'expertise internationale, appel à projets recherche, sécurité des systèmes d'information et développement des applications, communication de l'Agence auprès des professionnels de santé, des patients et du grand public. Le budget de l'Agence prévoyait également 8,5 M€ de recettes de l'Agence européenne des médicaments, 7 M€ ont été effectivement été exécutés en 2012.

### Budget primitif par enveloppe de dépenses en %



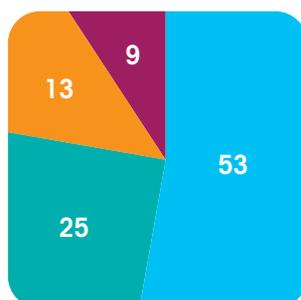
- Personnel
- Fonctionnement
- Intervention
- Investissement

### Les dépenses

Le budget primitif (BP) 2012 a été voté en 4 enveloppes : personnel, fonctionnement, intervention et investissement. L'enveloppe de crédits d'intervention a été identifiée pour la 1<sup>ère</sup> fois, compte tenu des enjeux attachés notamment aux appels à projets qu'il était prévu d'instaurer à partir de 2012. Les montants par enveloppe inscrits au BP étaient les suivants :

- ◆ **Personnel : 80,1 M€** (masse salariale dont impôts et taxes et action sociale)
- ◆ **Fonctionnement : 45,3 M€** (dont charges calculées : dotations aux amortissements)
- ◆ **Intervention : 15 M€** (subventions versées)
- ◆ **Investissements : 16,8 M€** (de toutes natures).

### Compte financier par enveloppe de dépenses en %



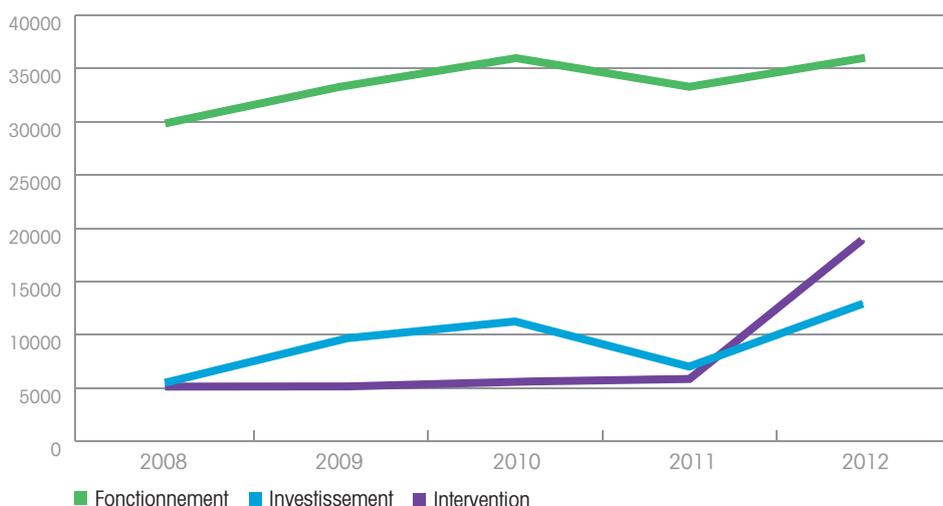
- Personnel
- Fonctionnement
- Intervention
- Investissement

Sur l'ensemble des 4 enveloppes, le taux d'exécution du budget 2012 a été de 91 %, soit un total de 143 M€. Bien que l'activité 2012 ait été maintenue à un niveau élevé, l'étalement des calendriers de création de l'Agence et de publication des textes d'application de la loi, explique que toutes les actions inscrites au BP 2012 n'aient pu être réalisées en année pleine et qu'elles aient pu faire l'objet dans certains domaines d'une exécution budgétaire décalée par rapport au budget prévisionnel.

L'enveloppe d'investissement s'est exécutée selon la répartition suivante :

- ◆ le plan d'équipement des laboratoires s'est exécuté à hauteur de 0,7 M€
- ◆ l'exécution 2012 du programme d'investissement informatique est de 3,2 M€. Un schéma directeur des systèmes d'information est en préparation et permettra de définir les priorités de l'Agence et une organisation cohérente de l'ensemble de ses systèmes d'information
- ◆ les dépenses réalisées concernant les projets immobiliers, de travaux et le mobilier sont d'environ 1,3 M€
- ◆ à l'occasion d'une actualisation du budget de l'ANSM courant mai 2012 et compte tenu de la sous-exécution des dépenses d'investissement, une opportunité de remboursement anticipé de l'emprunt (19 M€ d'emprunt initial) en cours sur le bâtiment principal (CD) a vu le jour. Capital remboursé : 6,8 M€.

#### Évolution des dépenses de fonctionnement, d'intervention et d'investissement sur 5 ans (en K€)



#### Les consommations en fonctionnement et en investissement sur les 5 dernières années

Le budget de l'ANSM contient pour la première fois une **enveloppe d'intervention** structurée autour des réseaux de vigilance (CRPU-CEIP et CRAT) et des appels à projets.

##### → Les réseaux de vigilance (CRPU-CEIP et CRAT)

L'année 2012 s'est accompagnée d'une très forte augmentation des subventions versées aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPU), aux Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont les Centres de référence sur les agents tératogènes (CRAT) avec un renforcement de 3 M€ aboutissant à un prévisionnel au BP 2012 de 7,9 M€. L'exécution de ce budget a été proche de la prévision avec une dépense de 7,5 M€. Les crédits non consommés étaient destinés à la création de deux centres (Réunion et Mayotte) non réalisés.

### → Les appels à projets - recherche

Le 1<sup>er</sup> appel à projets de recherche a été lancé en janvier 2012. 22 projets qui couvrent l'ensemble des axes thématiques proposés ont été retenus pour un engagement financier pluriannuel total qui s'élève à 10 M€.

### → Les appels à projets - associations

En 2012, le premier appel à projets compétitif auprès des associations de patients a permis de retenir 9 projets représentant un engagement pluriannuel de 261 K€.

## Compte financier 2012

### Compte de résultat prévisionnel agrégé

Charges	CF 2011	BP 2012	DMI 2012	CF 2012
Personnel	73 557	80 127	80 127	75 630
Fonctionnement autre que les charges de personnel	39 159	45 320	45 320	35 852
Intervention	0	15 033	20 216	18 760
<b>Total des charges (1)</b>	<b>112 716</b>	<b>140 480</b>	<b>145 663</b>	<b>130 242</b>
Résultat prévisionnel : bénéfice (3)=(2)-(1)	0	0	0	15 170
<b>Total équilibre du compte de résultat prévisionnel (1)+(3)=(2)+(4)</b>	<b>112 716</b>	<b>140 480</b>	<b>145 663</b>	<b>145 412</b>

Produits	CF 2011	BP 2012	DMI 2012	CF 2012
Subventions de l'État	0	131 044	131 044	129 544
Autres subventions	170	0	0	89
Autres ressources	103 931	9 436	9 436	15 779
- dont taxes et redevances	95 056	0	0	7 226
- dont EMA	5 055	8 500	8 500	7 053
- dont autres ressources	3 820	936	936	1 500
<b>Total des produits (2)</b>	<b>104 101</b>	<b>140 480</b>	<b>140 480</b>	<b>145 412</b>
Résultat prévisionnel : perte (4)=(1)-(2)	8 615	0	5 183	0
<b>Total équilibre du compte de résultat prévisionnel (1)+(3)=(2)+(4)</b>	<b>112 716</b>	<b>140 480</b>	<b>145 663</b>	<b>145 412</b>

Tableau de financement prévisionnel agrégé

Emplois	CF 2011	BP 2012	DMI 2012	CF 2012
Insuffisance d'autofinancement	1 223	0	0	0
Investissements	6 933	16 831	16 831	13 014
Total des emplois (5)	8 156	16 831	16 831	13 014
Apport au fonds de roulement (7) = (6) - (5)	0	0	0	16 069
Ressources	CF 2011	BP 2012	DMI 2012	CF 2012
Capacité d'autofinancement	0	10 849	10 849	29 081
Subventions d'investissement de l'État				
Autres subventions d'investissement et dotations				
Autres ressources	1 342	7	7	2
Total des ressources (6)	1 342	10 856	10 856	29 083
Prélèvement sur fonds de roulement (8) = (6) - (5)	8 154	5 975	5 975	0
Fonds de roulement	CF 2011	BP 2012	DMI 2012	CF 2012
Apport (7) ou prélèvement (8) sur le fonds de roulement	-8 154	-5 975	-5 975	16 069
Niveau du fonds de roulement	28 548	23 145	23 145	44 617

**148**  
nouveaux  
marchés publics

## De nouveaux outils pour le contrôle interne comptable et financier

L'ANSM développe le Contrôle interne comptable et financier (CICF) depuis plusieurs années. L'Agence dispose d'une cartographie de ses processus comptables et financiers ainsi que d'une cartographie des risques associés. Une échelle de maturité des risques, outil de pilotage synthétique mesurant le niveau de maîtrise des risques a été élaborée fin 2012. Plusieurs processus de l'Agence font l'objet d'une analyse de leur sécurisation. L'ensemble du dispositif est piloté par un comité de pilotage, présidé par la directrice générale adjointe chargée des ressources, qui se réunit 3 à 4 fois par an.

## Une nouvelle nomenclature des achats publics

La politique d'achats de l'Agence est soumise aux principes de la commande publique. À ce titre, l'Agence a notifié 148 nouveaux marchés publics en 2012 concernant tout type d'achat : fournitures, équipement, travaux, prestations intellectuelles... L'accent a été mis en 2012 sur un recours plus important à l'UGAP, centrale d'achats de l'État disposant d'une offre assez large, permettant ainsi de bénéficier de prix réduits et de délais plus courts.

Une nouvelle nomenclature des achats, plus complète et mieux détaillée, a été élaborée courant 2012 avec le concours de plusieurs directions de l'Agence. Celle-ci s'appliquera à partir de l'exercice 2013 et permettra un suivi plus précis des achats afin de déterminer notamment les seuils adéquats de lancement de procédures.

## Conventions et suivi des projets financés par l'Agence

En 2012, l'ANSM a lancé sa première campagne d'appel à projets pour les chercheurs et les associations. Dans ce cadre, un nouveau modèle de convention a été élaboré pour mettre en place et suivre le financement de ces projets avec la perspective de l'enrichir afin de disposer d'une capacité d'auditer les bénéficiaires de ces subventions dans le futur.

## Le Schéma pluriannuel de stratégie immobilière (SPSI)

Il a été approuvé le 28 mars 2012 par le Conseil d'administration. Il prévoit une amélioration de la cohérence des implantations au sein du site principal de Saint-Denis et un nécessaire et ambitieux programme de modernisation des locaux. En effet, le SPSI « cible » de l'Agence prévoyait la restitution à la fois de 2 étages occupés dans la tour Pleyel ainsi que 2 niveaux (rez-de-chaussée et 1<sup>er</sup> étage) dans le bâtiment Etoile. La libération des 2 étages sur la tour Pleyel a été réalisée courant 2012. Parallèlement, l'opportunité de disposer d'une partie d'un bâtiment (2 500m<sup>2</sup>) déjà sur le site principal de l'Agence s'est présentée en 2012 et s'est concrétisée par sa prise à bail depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2012. D'importants travaux y sont prévus sur 2013.

## Préparation du prochain Schéma directeur des systèmes d'information

L'ANSM s'appuie sur 77 applications informatiques spécifiques pour gérer ses différentes activités dont le maintien en conditions opérationnelles est assuré tout au long de l'année.

L'activité des services informatiques en 2012 a été rythmée par deux étapes majeures de la nouvelle Agence : sa création le 1<sup>er</sup> mai 2012, puis son changement d'organisation interne le 3 octobre, qui ont entraîné des chantiers préparatoires très importants :

- ◆ une nouvelle architecture serveurs a été installée ainsi qu'une nouvelle architecture de répertoires partagés, sur laquelle 14 téraoctets (T<sup>o</sup>) ont été mis à disposition des utilisateurs pour migrer les documents électroniques qui représentent le patrimoine informationnel de l'Agence
- ◆ l'ensemble des droits d'accès aux répertoires et aux applications ont été modifiés pour prendre en compte les nouvelles fonctions des personnes dans la nouvelle organisation.

Parallèlement, l'ANSM a préparé le lancement de son prochain Schéma directeur des systèmes d'information (SDSI). Les principaux axes de ce futur plan de route des SI ont été déterminés par la direction générale, après une analyse critique de l'existant au regard des besoins de l'Agence et de l'état de l'art en matière informatique. L'état des lieux des ressources informatiques réalisé en 2012 a montré la nécessité de renforcer significativement les moyens de l'Agence dans ce domaine.

Les 5 axes du SDSI sont :

- ◆ l'informatisation des processus d'AMM
- ◆ la vigilance et la surveillance
- ◆ les interconnexions avec les SI européens
- ◆ l'organisation et la mise en œuvre de processus dématérialisés s'appuyant sur une Gestion électronique de documents
- ◆ la sécurité informatique avec notamment les plans de continuité d'activité et de reprise d'activité.

L'appel d'offres a été lancé fin décembre, un prestataire sera retenu fin mars 2013 pour démarrer immédiatement l'élaboration du schéma directeur. L'objectif est de présenter le schéma directeur au dernier conseil d'administration de l'année 2013.

## Une activité juridique et réglementaire intense

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national et européen. En 2012, l'Agence a contribué à l'élaboration de 15 textes européens dont 10 ont été adoptés. Les textes en cours de préparation portent sur les dispositifs médicaux, les dispositifs de diagnostic *in vitro*, les essais cliniques et 2 textes concernent l'information du public sur les médicaments.

Au niveau national, l'Agence a participé à l'élaboration de 155 textes dont 62 sont parus en 2012 et 93 en cours de préparation.

## Un appui juridique et réglementaire renforcé par la nouvelle organisation

La mise en place dans le cadre de la nouvelle organisation matricielle de l'ANSM d'une direction des affaires juridiques et réglementaires parmi les 5 directions « métiers » a renforcé l'appui aux directions « produits » pour garantir la légalité et la cohérence des décisions. À ce titre, un accompagnement juridique et réglementaire des directions techniques est mis en place, il se traduit notamment par l'élaboration de modèles de décisions et vise l'ensemble des décisions défavorables (refus, suspensions, retraits d'autorisation, décisions de police sanitaire...).

## La gestion des contentieux

L'Agence gère chaque année un certain nombre de contentieux liés aux décisions qu'elle prend (environ 80 000 par an). L'année 2012 confirme une certaine stabilité de l'activité contentieuse de l'Agence avec un nombre d'affaires jugées par le juge administratif gravitant aux environs de 20 par an. Sur l'ensemble des décisions rendues durant cette période, la majorité des contestations portées devant les juridictions administratives s'est conclue par un rejet.

Le contentieux de la responsabilité est pris en charge par l'État et non par l'Agence lorsqu'il est question des effets dommageables des décisions irrégulières du directeur général de l'ANSM.

*Tableau récapitulatif de l'ensemble des décisions rendues ainsi que des affaires en cours*

	Décisions rendues en 2012			Affaires en cours
	Rejet	Annulation / Condamnation	Non-lieu à statuer / désistement	
Contentieux relatif à l'exercice des missions régulatrices de l'Agence	21	0	2	105
Contentieux institutionnel	0	0	1	6

*Tous contentieux confondus*

	Rejet	Annulation/ Condamnation	Non-lieu à statuer/ désistement
2012	21	0	3
2011	14	0	3
2010	20	6	0
2009	14	1	0
2008	17	3	0
2007	12	5	0
2006	17	4	0



2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## UNE ACTION INSCRITE DANS UN ENVIRONNEMENT EUROPÉEN ET INTERNATIONAL

La mise en place, en avril 2012, d'une direction de la stratégie et des affaires internationales traduit la volonté d'améliorer la participation aux instances européennes et internationales en cohérence avec la nouvelle stratégie et l'organisation de l'ANSM. Il s'agit notamment pour l'Agence de promouvoir une vision française de la sécurité et de l'innovation en participant activement aux travaux normatifs et d'harmonisation de l'Union européenne.

En 2012, l'Agence a réalisé une cartographie de sa participation aux différentes instances et groupes de travail européens et internationaux qui montre qu'elle était présente dans près de 250 d'entre eux. La représentation de l'ANSM a été revue et organisée pour tenir compte de la nouvelle organisation et des priorités stratégiques de l'Agence.

Un groupe de travail interne, impliquant les directions concernées, a été mis en place pour préparer les éléments proposés par l'Agence à la Direction générale de la santé (DGS), dont l'une des missions est l'élaboration des propositions de positions du ministère chargé de la Santé pour la négociation de nouveaux textes.

L'ANSM s'est pleinement impliquée dans les premiers travaux du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA. Sa mise en place a concrétisé l'une des plus importantes dispositions de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance, qui est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 2012. Celle-ci a pour objectif de renforcer le système de pharmacovigilance au niveau de l'Union européenne.

276

établissements  
inspectés en 2012

## Participation à la mise en place et à l'amélioration de nouvelles réglementations européennes

L'Agence, après avoir contribué aux travaux préparatoires, a apporté un appui technique à la DGS au cours du dernier trimestre 2012 dans le cadre de la négociation des nouveaux règlements européens relatifs à la mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, qui apporteront des renforcements très significatifs pour la sécurité sanitaire.

Un accent particulier a été porté sur la nécessité de faire progresser l'évaluation bénéfice/risque préalablement à la mise sur le marché, ainsi qu'à la surveillance des dispositifs médicaux, notamment des implants.

L'ANSM a également apporté un appui technique aux travaux portant sur la révision de la directive 2001/20 CE qui régit les essais cliniques de médicaments à usage humain. Cette révision vise à simplifier leur mise en place et leur déroulement sur le territoire européen afin d'endiguer la baisse du nombre d'essais qui y sont effectués.

La nouvelle législation proposée par la Commission prendra la forme d'un règlement de façon à garantir l'homogénéité de la réglementation dans toute l'Union européenne.

Dans le cadre du réseau des chefs d'agences, l'Agence a participé à divers travaux visant à renforcer les procédures européennes, à faciliter la mise en œuvre de nouvelles législations ou encore à conforter les stratégies communes :

- ◆ supervision de l'activité du Groupe de coordination des procédures européennes de reconnaissance mutuelle et décentralisée
- ◆ suivi de la mise en œuvre de la législation de pharmacovigilance
- ◆ pilotage conjoint avec le Paul Ehrlich Institut en Allemagne de la mise en œuvre de la VHP (procédure volontaire harmonisée) pour l'autorisation conjointe d'essais cliniques multi-pays au sein du groupe facilitateur des essais cliniques (CTFG)
- ◆ participation à une Task force chargée de superviser les activités liées à la mise en place de la directive médicaments falsifiés menées à l'EMA en assurant la cohérence avec celles du groupe *ad hoc* sous l'égide des chefs d'agences. Contribution à l'enquête concernant l'origine de substances actives des produits autorisés dans l'Union européenne provenant des pays tiers
- ◆ participation aux activités de rapprochement entre les autorités compétentes du médicament et celles des dispositifs médicaux
- ◆ conclusion du deuxième cycle d'audits de « Benchmarking » d'agences européennes du médicament (BEMA). Contribution au volet « audits » du système européen de pharmacovigilance prévu dans la nouvelle législation au sein du groupe de pilotage BEMA.
- ◆ Participation à une étude commandée par l'EMA pour évaluer la gouvernance des projets informatiques européens et contribution à la proposition d'un nouveau modèle de gouvernance.


 40%  
du nombre  
d'inspections

- ◆ Participation à la réflexion sur les modalités futures de fonctionnement du réseau de chefs d'agences et ses orientations stratégiques.
- ◆ Participation au sommet international d'autorités de réglementation du médicament organisé par l'agence du médicament brésilienne (ANVISA) à Manaus-Brésil.

L'ANSM a également contribué aux travaux visant à la dématérialisation du dossier commun d'enregistrement de médicaments au niveau européen et national, en assurant le pilotage du Groupe européen de mise en œuvre de la soumission électronique à l'EMA.

En 2012, le groupe a :

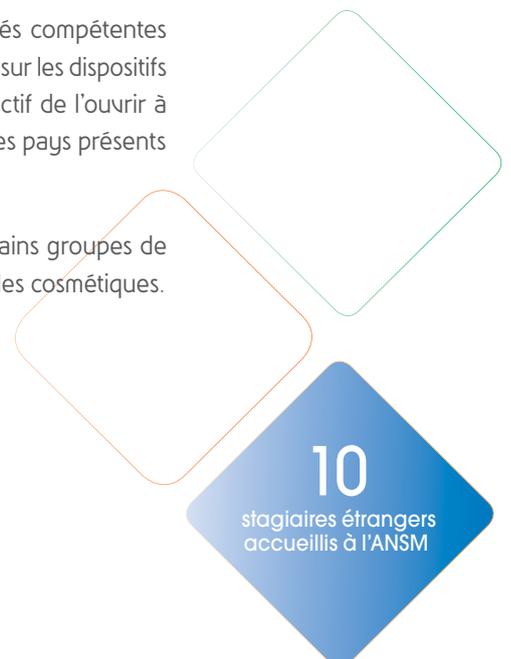
- ◆ publié de nouveaux critères de validation du dossier électronique d'enregistrement
- ◆ mis à jour les recommandations pour les formats électroniques du dossier d'enregistrement
- ◆ initié l'élaboration d'une feuille de route pour la dématérialisation de la soumission des dossiers pour les procédures européennes et nationales, commandée par les chefs d'agences en lien avec l'EMA
- ◆ participé en tant qu'utilisateur aux projets destinés à gérer la dématérialisation du dossier d'enregistrement du médicament pilotés et financés par l'EMA.

## Implication dans des travaux normatifs et d'harmonisation au niveau international

L'Agence a participé aux travaux de l'International Conference on Harmonisation (ICH) sur d'une part le Guide sur les impuretés/métaux (Q3D) et sur le Document technique commun électronique pour les demandes d'AMM.

L'Agence a participé aux côtés de la Commission européenne et des autorités compétentes d'Allemagne et de Pologne à la mise en place du nouveau forum de convergence sur les dispositifs médicaux, l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), avec l'objectif de l'ouvrir à d'autres pays impliqués dans le domaine (Brésil, Russie, Inde et Chine) en plus des pays présents dans le groupe initial, à savoir Europe, USA, Canada, Japon, Australie.

L'ANSM a aussi suivi de nombreux travaux de normalisation et participé à certains groupes de travail au niveau CEN et ISO, notamment concernant les dispositifs médicaux et les cosmétiques.



## Les actions de coopération internationale s'adaptent aux nouveaux défis

Les actions de coopération internationale s'effectuent dans le cadre d'une mondialisation de la recherche, du développement préclinique, des essais cliniques, des vigilances, de la production des matières premières et des produits finis. Des opérateurs spécifiques exerçant dans des pays différents répartis sur plusieurs continents peuvent intervenir pour ces différentes activités pour un même produit. Ainsi, plus de 35 % des matières premières utilisées dans la fabrication de médicaments autorisés en France proviennent de seulement trois pays, l'Inde, la Chine, les États-Unis. De nouveaux opérateurs et de nouvelles pratiques se développent, comme le courtage en ligne et le commerce parallèle. Et si l'Union européenne et l'Amérique du Nord représentent toujours l'origine principale des données d'essais cliniques versées à l'EMA dans les demandes d'AMM de médicaments (62 %), plusieurs pays d'autres régions du monde deviennent des acteurs majeurs, notamment la Russie, le Brésil, l'Argentine, l'Afrique du sud et l'Inde.

22

missions réalisées  
dans le cadre  
des activités de  
coopération

Ces évolutions rendent plus complexes la maîtrise de la qualité des données produites par les opérateurs en charge de la recherche et du développement des produits de santé, et les défis relatifs à la qualité de ces produits une fois mis sur le marché, avec l'émergence de nouveaux risques, du développement de la contrefaçon associé aux ventes directes aux consommateurs par internet, aux risques de dépendance de la France vis-à-vis d'opérateurs étrangers en cas de rupture d'approvisionnement. C'est dans ce contexte de dépendance à des fabricants étrangers de matières premières et de produits finis que la Directive 2001/83/CE a été modifiée en 2011, en vue de garantir la qualité des matières premières.

Dans le cadre de ces évolutions, les réseaux de coopération et les initiatives visant à renforcer la sécurité des personnes et le contrôle des produits de santé se multiplient.

### Les actions concrètes menées en 2012 au niveau international pour renforcer la sécurité

En matière d'évaluation des risques, une collaboration entre plusieurs États membres de l'Union européenne, a permis d'établir une première cartographie de l'origine des substances actives des médicaments. Cette cartographie, qui participe à l'évaluation du risque de produits non conformes ou de ruptures d'approvisionnement, est complétée avec les autres pays de l'Union européenne et l'agence européenne.

De nombreuses actions dans le cadre des réseaux de coopération et des partenariats multilatéraux visent à évaluer, inspecter et contrôler les médicaments et produits de santé :

- ◆ **La coopération avec l'OMS** pour la préqualification des médicaments, des vaccins, de réactifs et les Laboratoires nationaux de la qualité s'est poursuivie. Une vingtaine de missions ont été effectuées dans de nombreux pays, notamment en Inde (qualité des matières premières et essais cliniques), mais également en Russie (Diagnostics), Bulgarie et Roumanie (libération de lots).

L'Agence a participé à de nombreuses consultations sur vaccins (IPV, OPV, Thyphoïde conjuguée, évaluation non clinique des adjuvants) et, comme chaque année, au Comité International de Standardisation biologique (ECBS), ainsi qu'à des ateliers sur les bonnes pratiques cliniques dans le domaine des vaccins ou encore au programme d'éradication de la poliomyélite.

Lors de la 15<sup>ème</sup> Conférence internationale des autorités réglementaires (ICDRA 15), l'ANSM a animé un atelier sur le thème de la qualité des matières premières, et participé aux réunions du Réseau mondial OMS pour les produits sanguins, le « Blood Regulatory Network » (BRN) dont l'Agence est l'un des 6 membres.

- ◆ 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 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 2012, l'ANSM a participé aux réunions du Bureau exécutif, du Comité des officiels, ainsi qu'à l'évaluation de deux agences nationales. Fin 2012, le PIC/S comprenait 43 agences nationales de 41 pays différents.
- ◆ L'Agence a également été impliquée dans les travaux de la **Direction européenne de la qualité des médicaments (DEQM)** du Conseil de l'Europe, qui réunit 37 États membres et 23 pays observateurs. L'Agence participe aux travaux de la Pharmacopée européenne et de la Certification européenne. Dans le domaine de la lutte contre les contrefaçons, l'Agence prend part aux travaux sur la traçabilité unitaire (sérialisation) de médicaments.

L'ANSM travaille régulièrement avec la Commission des stupéfiants de l'ONU et avec l'organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) dont une délégation a été reçue en décembre 2012 pour une action de formation.

Au sein de l'OCDE, l'ANSM a poursuivi son investissement dans le domaine des bonnes pratiques de laboratoire, mais aussi dans celui des essais cliniques dans le cadre du projet d'harmonisation réglementaire des essais internationaux et d'une proposition de dispositions proportionnées au risque prévisible de la recherche. Ces travaux vont donner lieu à une recommandation de l'OCDE.

En 2012, l'Agence s'est enfin investie dans le nouveau réseau en sécurité et sûreté biologiques : l'IEGBBR (International Experts Group for Biosafety and Biosecurity regulation).



21  
délégations  
reçues

## FOCUS

## La coopération avec l'Afrique francophone

Elle s'est traduite en 2012 par deux actions principales :

- ◆ les activités du Réseau franco-africain des LNCQ, pour lequel l'ANSM est le référent technique :
  - ◆ avec d'une part, la mise au point par l'Agence d'une méthode permettant le contrôle de la qualité de l'association à dose fixe Artemisate/Amodiaquine (antipaludique très utilisé en Afrique et faisant l'objet de nombreuses contrefaçons), dont l'utilisation sur le terrain a été validée par les laboratoires de 7 autres pays membres du Réseau, publiée par la revue internationale Chromatographia
  - ◆ et d'autre part, les actions régulièrement menées par l'ANSM, pilote du Réseau : étude collaborative sur un antiparasitaire ; visite conjointe ANSM-OMS d'état des lieux au sein du LNCQ de Madagascar ; rencontre annuelle en mars pour un bilan des actions menées et l'élaboration du programme 2013, avec une table ronde sur la lutte contre les médicaments non conformes, et enfin, l'animation en continu de la Plateforme interactive du Réseau
- ◆ la participation à un avant-projet de directive UEMOA (Union économique et monétaire ouest africaine) en vue du changement de statut des autorités de réglementation du médicament dans les 8 États membres de la zone.

## Renforcement des activités bilatérales

Les activités bilatérales avec les autorités compétentes nationales des pays producteurs de données ou de produits diffusés sur le territoire français, se sont poursuivies avec différents pays dans le cadre de conventions bilatérales précédemment signées, notamment :

- ◆ **les États-Unis** avec de nombreux échanges d'information (rapports d'inspections, données d'essais cliniques, identification de sites alternatifs de fabrication ...) dans le cadre de l'accord de confidentialité
- ◆ **le Brésil** : après la signature d'une convention fin 2011, la coopération a débutée sur l'inspection des organes, tissus et cellules et de nombreux échanges d'informations ont porté sur les prothèses mammaires PIP
- ◆ **la Chine** : dans le cadre de l'Accord intergouvernemental dans le domaine de la Lutte contre les maladies émergentes, l'ANSM a participé aux réunions de concertation et franco-chinoise à Paris. L'Agence a finalisé son soutien dans le domaine de la réglementation en sécurité et sûreté biologique, et de la formation pratique à l'inspection dans ce domaine
- ◆ **le Liban** : dans le cadre d'un protocole de coopération entre le ministère français du travail, de l'emploi et de la santé et le ministère libanais de la santé publique, signé en novembre 2011, et d'une convention bilatérale entre l'ANSM et le ministère de la santé publique de la République libanaise signée en janvier 2011 pour 3 ans, les échanges sur les médicaments génériques et les dispositifs médicaux se sont poursuivis.

96  
visiteurs en  
provenance de  
23  
pays



## Coopérations bilatérales

- États-Unis** ① Échanges d'informations (rapports d'inspections, données d'essais cliniques, identification de sites alternatifs de fabrication ...) dans le cadre de l'accord de confidentialité
- Brésil** ② Échanges d'informations sur les prothèses mammaires PIP, coopération sur l'inspection des organes, tissus et cellules
- Chine** ③ Accord intergouvernemental dans le domaine de la Lutte contre les maladies émergentes. Soutien dans le domaine de la réglementation en sécurité et sûreté biologique
- Liban** ④ Protocole de coopération, échanges sur les médicaments génériques et les dispositifs médicaux
- Canada** ⑤ Échange d'informations dans le cadre d'une convention tripartite signée en novembre 2012 entre l'ANSM et 2 directions de Santé Canada
- Japon** ⑥ Échange d'informations confidentielles, dans tous les domaines de compétence communs.
- Algérie** ⑦ Convention avec le Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP)
- Croatie** ⑧ Convention bilatérale avec l'Agence croate (HALMED)
- Serbie** ⑨ Convention bilatérale avec l'Agence serbe (ALIMS).

## Coopérations multilatérales

Afrique francophone : Algérie ⑩, Benin ⑪, Burkina Faso ⑫, Cameroun ⑬, Côte-d'Ivoire ⑭, France ⑮, Mali ⑯, Madagascar ⑰, Maroc ⑱, Mauritanie ⑲, Niger ⑳, Sénégal ㉑, Tunisie ㉒, Réseau franco-africain des Laboratoires nationaux de contrôle qualité (LNCQ).  
OMS Échanges d'information, préqualification des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, formations.

## FOCUS

79

réponses  
apportées  
à des sollicitations  
d'autorités  
étrangères**De nouvelles conventions ont été signées avec :**

- ◆ **le Canada** : convention tripartite signée en novembre 2012 entre l'ANSM et 2 directions de Santé Canada pour permettre l'échange d'informations confidentielles, dans tous les domaines de compétence communs
- ◆ **le Japon** : convention tripartite signée en novembre 2012 entre l'ANSM et, d'une part, le bureau chargé de la sécurité des médicaments et aliments du ministère de la santé, de travail et du bien-être japonais (MHLW) et, d'autre part, l'agence des médicaments et dispositifs médicaux du Japon (PMDA) pour permettre l'échange d'informations confidentielles, dans tous les domaines de compétence communs
- ◆ **la Mauritanie** : adhésion du Laboratoire national de contrôle qualité (LNCQ) de Mauritanie à la Charte de collaboration entre les membres (LNCQ) et partenaires (ministère des affaires étrangères -ministère santé-OMS-DEQM) du Réseau franco-africain des LNCQ qui compte désormais 13 pays membres (Algérie, Benin, Burkina Faso, Cameroun, Côte-d'Ivoire, France, Mali, Madagascar, Maroc, Mauritanie, Niger, Sénégal, Tunisie).

**Le renouvellement ou renforcement de conventions en cours d'application a été engagé avec :**

- ◆ **l'OMS/Vaccins** : conventions de confidentialité et de coopération
- ◆ **l'Algérie** : convention avec le Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP).

Par ailleurs, à la suite de la survenue de plus de 400 cas d'aplasie médullaire entraînant une centaine de décès chez des patients traités pour des pathologies cardiaques, le gouvernement du Punjab au Pakistan a sollicité l'ANSM pour analyser plusieurs échantillons de médicaments. De la pyriméthamine a été retrouvée dans les échantillons d'un lot d'isosorbite mononitrate à des doses expliquant les événements décrits.





# L'ACTIVITÉ DE L'AGENCE EN 2012

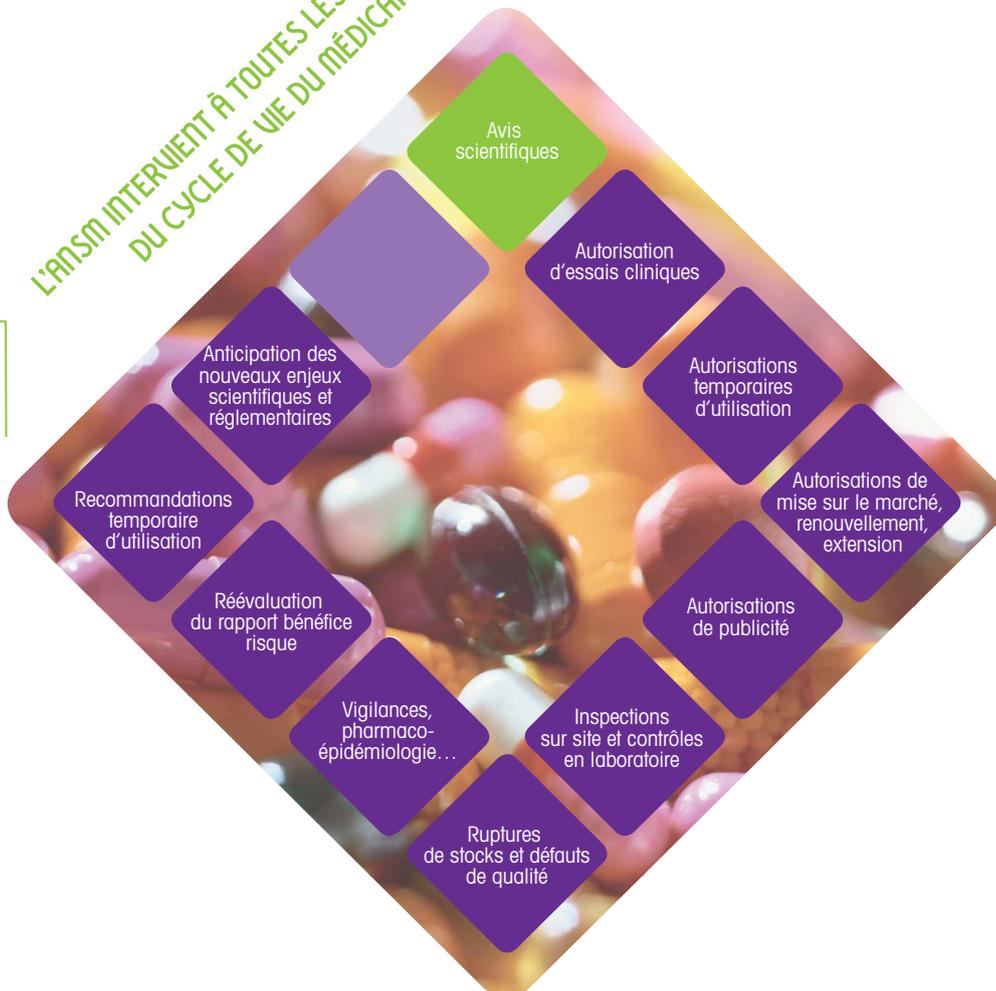


Les médicaments .....	82
Les produits sanguins et divers produits biologiques .....	114
Les dispositifs médicaux .....	125
Les produits cosmétiques et les autres produits .....	139
L'inspection et la gestion des établissements .....	145
Le contrôle en laboratoire .....	153

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## LES MÉDICAMENTS

L'ANSM INTERVIENT À TOUTES LES ÉTAPES  
DU CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT

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. Mettre en œuvre cette mission implique donc de consolider en permanence le rapport bénéfice/risque des médicaments au moment de leur mise sur le marché et après aussi longtemps qu'ils sont disponibles.

Les risques inhérents à un médicament au moment de son autorisation ne sont pas toujours connus, car les essais cliniques font appel à une population restreinte. C'est pourquoi, lorsque le médicament arrive sur le marché, son rapport bénéfice/risque continue à être étudié en permanence au regard de l'évolution des connaissances qui progressent au fur et à mesure de l'utilisation des médicaments dans les conditions réelles de la pratique.

Outre cette évaluation et cette surveillance, l'ANSM peut mobiliser son corps d'inspection et ses contrôles en laboratoire.

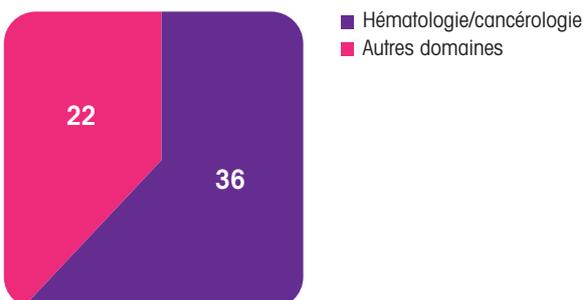
## Favoriser l'accès aux médicaments et à l'innovation thérapeutique

### L'accès à l'innovation via les avis scientifiques

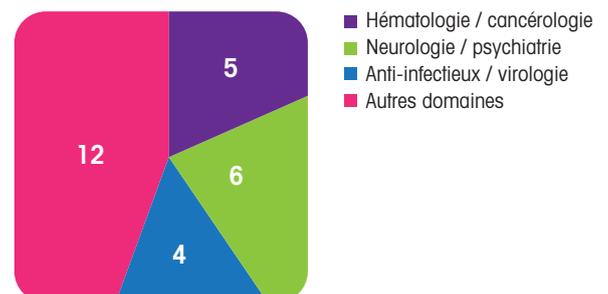
L'ANSM accompagne le développement de nouveaux médicaments à travers la production d'avis scientifiques nationaux et européens. En 2012, elle a rendu 27 avis nationaux et 58 avis européens. Parmi ces avis, 15 ont été rendus pour des maladies rares.

Répartition des avis scientifiques par domaine thérapeutique	Nationaux	Européens
Hématologie/cancérologie	5	36
Autres domaines	22 dont 6 dans le domaine de la Neurologie/Psychiatrie et 4 dans le domaine Anti-infectieux/Virologie	22

#### Répartition des avis scientifiques européens par domaine thérapeutique



#### Répartition des avis scientifiques nationaux par domaine thérapeutique

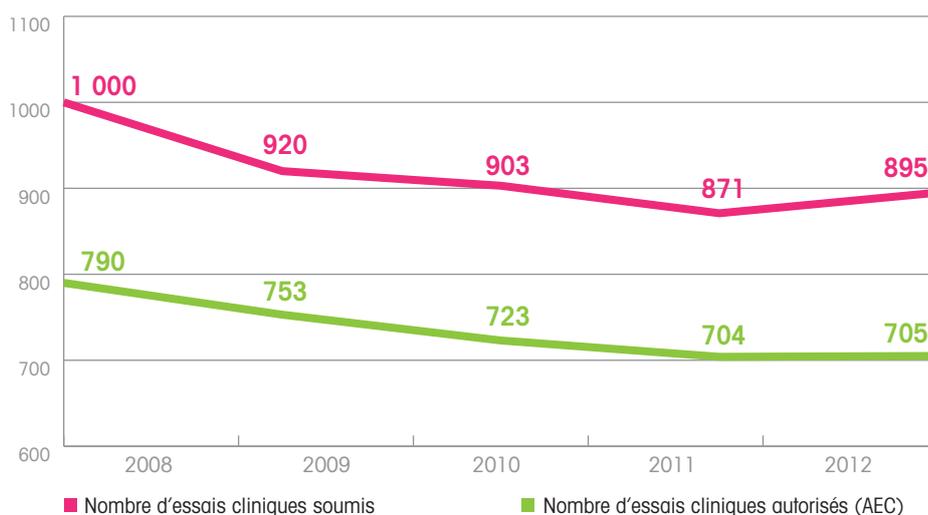


## L'accès à l'innovation via les essais cliniques

L'ANSM est l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques en France. 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 également les sites d'essais cliniques. L'inspection porte principalement sur le contrôle des installations et la vérification des données relatives à de la protection des personnes se prêtant à l'essai, à la qualité et la crédibilité des résultats des essais.

Un tiers des promoteurs sont académiques et deux tiers sont industriels. Cette répartition est constante depuis les 5 dernières années.

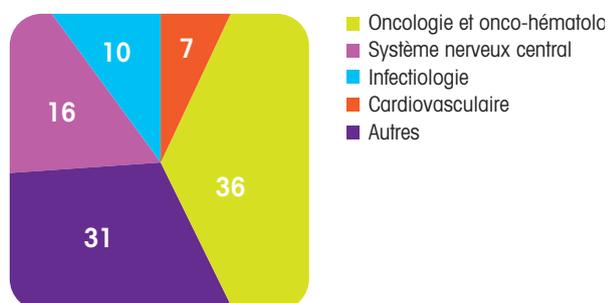
### Bilan des essais cliniques pour des médicaments



*Le décalage entre le nombre des dossiers soumis et le nombre de dossiers autorisés s'explique par le fait que l'évaluation d'un dossier peut être glissante d'une année sur l'autre. Il intègre également le nombre de refus.*

Domaines thérapeutiques les plus concernés	2008	2009	2010	2011	2012
Oncologie et onco-hématologie	27%	27%	28%	28%	36%
Système nerveux central	16%	16%	18%	18%	16%
Infectiologie	7%	10%	10%	13%	10%
Cardiovasculaire	10%	8%	7%	6%	7%

### Essais cliniques 2012 - répartition par domaine thérapeutique en %



895

essais cliniques  
soumis en 2012

### Une nouvelle procédure supranationale pour autoriser les essais cliniques

L'ANSM est très impliquée dans la « Voluntary Harmonisation Procédure » (VHP), procédure européenne 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	2010	2011	2012
Nombre de dossiers France impliquée / nombre total de dossiers	19/27	66/83	91/116
Nombre de dossiers France rapporteur / nombre de dossiers France impliquée	7/19	7/66	10/91

### Des essais cliniques inspectés

Inspection des essais cliniques des médicaments	2010	2011	2012
Inspections sur site	53	48	54
- dont en France	27	32	30
- dont à l'étranger	26	16	24
Mises en demeure	-	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	2



## FAIT MARQUANT

# ⇒ 2012

- ◆ Autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en 2012 pour 17 spécialités déjà disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte ou nominative
- ◆ Dont pour 11 spécialités déjà disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte.

### 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, la physiopathologie, l'épidémiologie, la génétique, la nutrition, les sciences du comportement, les stratégies thérapeutiques préventives ou diagnostiques. Près de 90% des promoteurs sont académiques.

Essais cliniques pour des produits « hors produits de santé » (HPS)	2008	2009	2010	2011	2012
Nombres d'essais cliniques soumis pour autorisation	333	598	587	768	721
Nombres autorisés	270	547	541	641	640

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

Les Autorisations temporaires d'utilisation concernent des médicaments qui n'ont pas d'AMM en France. Ce sont des médicaments en cours de développement ou autorisés à l'étranger.

Afin de mieux encadrer ces médicaments, une nouvelle politique des ATU est développée par l'ANSM dans le cadre de la réforme du médicament et de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé parue le 29 décembre 2011. L'objectif est de privilégier un accès équitable aux traitements innovants par le développement des ATU de cohorte (et donc éventuellement plus tard d'AMM).

En 2012, 15 ATU de cohorte ont été délivrées, dont 11 dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie.

Les ATU nominatives sont toujours délivrées à titre compassionnel.

Bilan des ATU nominatives	2008	2009	2010	2011	2012
Nombres de médicaments mis à disposition par an	222	232	244	227	221
Nombres d'ATU délivrées	22 449	22 257	22 858	25 384	26 326

Bilan des ATU de cohorte	2008	2009	2010	2011	2012
Nouvelles demandes	10	3	10	18	27
Octrois	5	2	6	7	15
Nombres de médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	8	4	1	11	11

ATU de cohorte délivrées en 2012					
Domaine thérapeutique	Spécialité	DCI	Laboratoire	État ATU	Évolution vers AMM
Pneumologie	IVACAFTOR	ivacaftor	VERTEX Pharmaceutical	Début ATUc 01/08/2012 Arrêt ATU : 12/10/2012	AMM C : 23/07/2012
Cancérologie / Hématologie	CRIZOTINIB 200 mg, gélule	crizotinib	Pfizer	Début ATU : 02/04/2012 Arrêt ATU : 16/01/2013	AMM C : 23/10/2012
Cancérologie / Hématologie	CRIZOTINIB 250 mg, gélule	crizotinib	Pfizer	Début ATU : 02/04/2012 Arrêt ATU : 16/01/2013	AMM C : 23/10/2012
Cancérologie / Hématologie	RUXOLITINIB 5 mg, comprimé	ruxolitinib	NOVARTIS	Début ATU : 24/05/2012 Arrêt ATU : 21/11/2012	AMM C : 23/08/2012
Cancérologie / Hématologie	RUXOLITINIB 15 mg, comprimé	ruxolitinib	NOVARTIS	Début ATU : 24/05/2012 Arrêt ATU : 21/11/2012	AMM C : 23/08/2012
Cancérologie / Hématologie	RUXOLITINIB 20 mg, comprimé	ruxolitinib	NOVARTIS	Début ATU : 24/05/2012 Arrêt ATU : 21/11/2012	AMM C : 23/08/2012
Anti-infectieux ophtalmologie	APROKAM 50 mg poudre pour solution pour injection	céfuroxime	Théa	Début ATUc 23/07/2012 Arrêt ATU : 17/12/2012	
Cancérologie / Hématologie	POMALIDOMIDE CELGENE 1 mg	pomalidomide	Celgene	Début ATUc 24/07/2012 <i>ATU en cours</i>	
Cancérologie / Hématologie	POMALIDOMIDE CELGENE 2 mg	pomalidomide	Celgene	Début ATUc 24/07/2012 <i>ATU en cours</i>	
Cancérologie / Hématologie	POMALIDOMIDE CELGENE 3 mg	pomalidomide	Celgene	Début ATUc 24/07/2012 <i>ATU en cours</i>	
Cancérologie / Hématologie	POMALIDOMIDE CELGENE 4 mg	pomalidomide	Celgene	Début ATUc 24/07/2012 <i>ATU en cours</i>	
Dermatologie	Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ ml, solution buvable	Chlorhydrate de propranolol	Pierre Fabre Dermatologie	Début ATUc:13/07/2012	
Cancérologie / Hématologie	BRENTUXIMAB VEDOTIN (SGN-35) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	brentuximab vedotin	TAKEDA	Début ATU : 17/08/2012 <i>ATU en cours</i>	AMM C : 25/10/2012
Gastro - Entéro - Hépatologie	PHEBURANE granules 483 mg/g	Phénylbutyrate de sodium	LUCANE Pharma	Début ATUc 15/09/2012 <i>ATU en cours</i>	
Cancérologie	REGORAFENIB 40 mg, comprimé pelliculé	regorafenib	Bayer Santé	Début ATUc 10/12/2012 <i>ATU en cours</i>	

## FAITS MARQUANTS

# ⇒ 2012

- ◆ Publication du bilan à 5 ans du Règlement pédiatrique européen de la Commission européenne
- ◆ Contribution de l'ANSM à l'évaluation des dossiers au Comité Pédiatrique à l'EMA et aux sous-groupes du PDCO : 3<sup>ème</sup> rang
- ◆ 16 avis scientifiques européens évalués par la France sur des questions pédiatriques.

## L'accès spécifique aux médicaments pédiatriques et orphelins

Les médicaments orphelins concernent les maladies rares (prévalence < 5/10 000 dans la Communauté européenne) et graves pour lesquels les fabricants n'obtiennent pas de retour sur investissement en l'absence de subvention. Le deuxième plan national maladies rares 2011-2014 constitue un élément de contexte clé pour le développement et la commercialisation des médicaments orphelins. Il comporte 3 axes : améliorer la qualité de la prise en charge du patient ; développer la recherche sur les maladies rares ; amplifier les coopérations européennes et internationales. L'ANSM y participe notamment pour ce qui concerne l'accès précoce aux médicaments, leur évaluation dans le cadre de la procédure européenne centralisée et l'encadrement de certains médicaments utilisés dans des situations hors AMM (voir information sur les recommandations temporaires d'utilisation).

10 médicaments orphelins ont été autorisés en 2012 dont le premier traitement de thérapie génique (Glybera).

Médicaments orphelins	2008	2009	2010	2011	2012 *
Demandes d'AMM pour des médicaments orphelins / nombre total de dépôts	13/103	11/96	12/90	14/99	19/93
AMM délivrées pour des médicaments orphelins / nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	6/63	9/102	4/49	5/69	10/62

\* Données à fin novembre 2012

Dans le domaine de la pédiatrie, la France et l'ANSM continuent toujours à occuper une place majeure dans l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique (PIPs) pour le développement des médicaments pédiatriques en Europe (nouvelles demandes et extension d'AMM et dossiers évalués au sein du comité pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne du médicament (EMA)). La France a été rapporteur pour 58 nouveaux dossiers PIPs ou modifications de PIPs, soit une augmentation +14% par rapport à 2011. Elle occupe ainsi le 3<sup>ème</sup> rang.

Médicaments pédiatriques	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre de dossiers PIP France rapporteur ou peer-reviewer	67	66	66	50	57
Pourcentage par rapport au nombre total de PIP	11%	8.8%	7.1%	7.6%	7.2%

## 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 le décret n°2012-742 du 9 mai 2012. Cette loi prévoit un encadrement des prescriptions en dehors des indications ou des conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

Une spécialité pharmaceutique ne peut donc désormais faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU, sous réserve que :

- ◆ l'indication ou les conditions d'utilisation visées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation, établie par l'ANSM pour une durée de 3 ans maximum  
ou
- ◆ 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.

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

## FAITS MARQUANTS ⇒ 2012

- ◆ New England Journal of Medicine [367;14 – 4 octobre 2012] publication d'un article intitulé France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use. Joseph Emmerich, M.D., Ph.D., Nathalie Dumarcet, M.D., and Annie Lorence, Pharm.D.
- ◆ Doctrine sur les recommandations temporaires d'utilisation et diffusion d'un point d'information annonçant le nouveau dispositif des recommandations temporaires d'utilisation – octobre 2012.

The screenshot shows the homepage of The New England Journal of Medicine. The main article featured is 'Perspective: France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use' by Joseph Emmerich, M.D., Ph.D., Nathalie Dumarcet, M.D., and Annie Lorence, Pharm.D. The article is dated October 4, 2012. The text of the article discusses the challenges of off-label drug use and the new regulatory framework in France. It mentions that off-label use is common in medical practice but often lacks scientific support. It also notes that the new framework aims to strengthen the safety of medicines and health care products.

The cover of the document 'Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)' is shown. It features the ANSM logo at the top. The title is 'Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)' and the subtitle is 'Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM'. The date 'Octobre 2012' is also visible. The cover has a white background with a large, stylized graphic element in shades of purple and yellow.

## L'activité d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ANSM

### Médicaments autorisés par l'ANSM

Il existe 4 procédures d'autorisation des médicaments, une procédure nationale et 3 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 pour les médicaments orphelins. Pour les autres affections, elle reste optionnelle. Cette procédure peut également être envisagée si le médicament présente un intérêt majeur pour les patients de la Communauté européenne.

**La procédure de reconnaissance mutuelle** est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un État membre, appelé « État de référence », par d'autres États membres de la Communauté européenne désignés par le titulaire de l'AMM. Dans ce cadre, 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.

**La procédure décentralisée** s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans la Communauté 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. Comme pour la procédure de reconnaissance mutuelle, 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.

**La procédure nationale** concerne des médicaments autorisés uniquement en France. Jusqu'en 2012, ces médicaments étaient autorisés après évaluation par l'ANSM et avis de la commission d'AMM. C'est particulièrement le cas pour des médicaments génériques. La commission se prononçait sur des médicaments autorisés au niveau européen dans le cadre des procédures européennes de reconnaissance mutuelle et décentralisée mais pour lesquels les conditions de prescription et de délivrance sur le sol français sont soumises à autorisation de l'autorité nationale, donc l'ANSM.

#### Médicaments ayant fait l'objet d'une procédure européenne centralisée

Procédures centralisées	2008	2009	2010	2011	2012
Nouvelles demandes d'AMM	102	95	89	99	95
Dossiers France rapporteur ou co-rapporteur	24	20	19	14	6

Source : EMA

#### Médicaments ayant fait l'objet d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou décentralisée

Procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée	2008	2009	2010	2011	2012
Dossiers gérés par la France	397	425	528	380	316
Dossiers France État de référence	58	60	37	34	36

Source : EMA

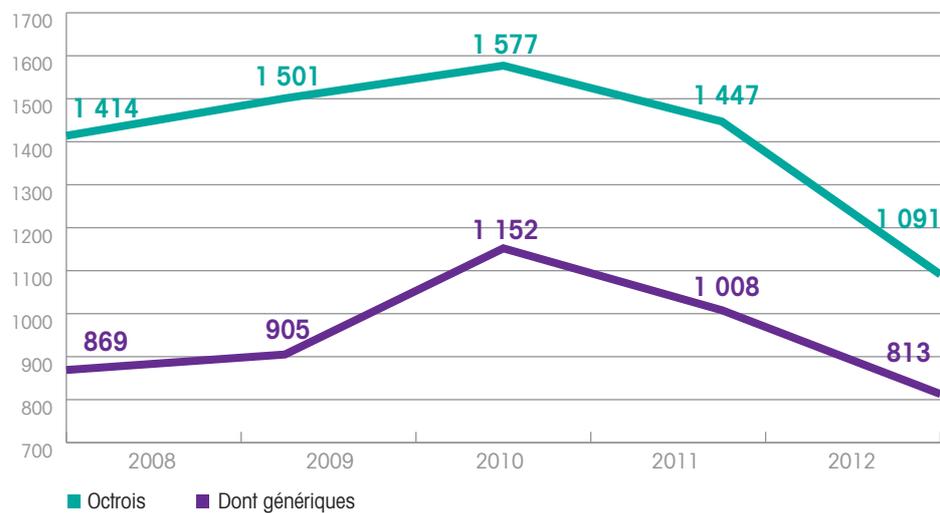
### Médicaments autorisés par l'ANSM

Bilan des AMM autorisées en France	2008	2009	2010	2011	2012
Nouvelles demandes déposées	1 808	1 855	1 620	1 610	1 161
Décisions sur AMM					
- dont octrois*	1 414	1 501	1 577	1 447	1 091
- dont AMM nationales	862	800	743	550	464
- dont AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	167	120	106	107	43
- dont AMM en procédure européenne décentralisée	223	280	572	576	437
- dont médicaments génériques	1 077	1 091	1 241	1 027	816
Modifications toutes procédures confondues**	7 172	8 532	8 328	7 752	7 756

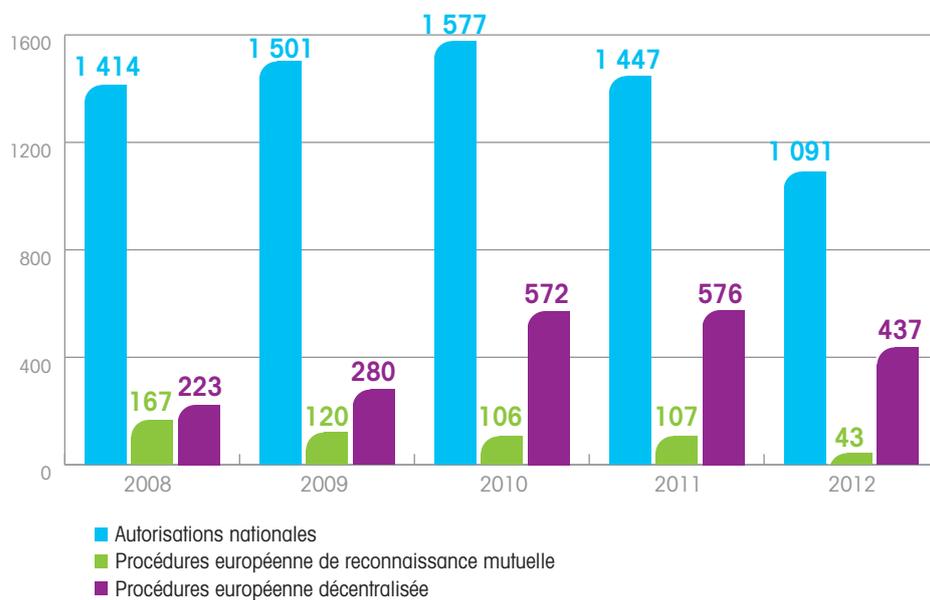
\* Donnée exprimée en spécialités (NL) tous types de procédures confondus (nationales et européennes : centralisée, en reconnaissance mutuelle et décentralisées).

\*\* Donnée exprimée en nombre de décisions.

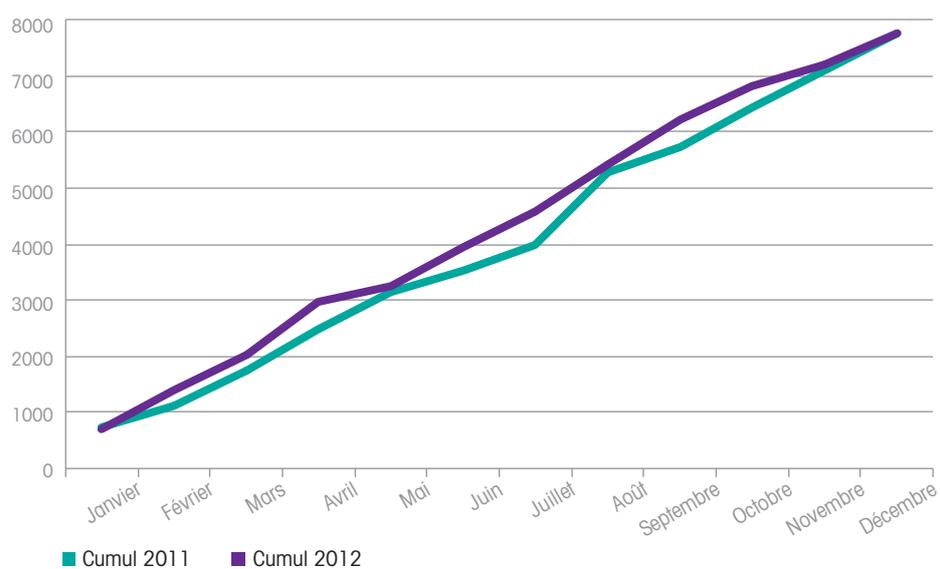
### AMM délivrées de 2008 à 2012, dont génériques



### Répartition des AMM par procédure (2008 - 2012)



### AMM - Modifications - Données cumulées 2011 & 2012



## FOCUS

## Les médicaments génériques

Le médicament générique est une copie d'un médicament original. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme et en conséquence la même efficacité.

Toutefois, il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique identique. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme.

Ces différences résident en particulier dans la composition en excipients qui sont des substances sans activité pharmacologique. Ils servent notamment à mettre en forme le médicament et à amener le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir. Ils ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût.

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament princeps : mêmes procédures d'obtention de l'AMM (nationales ou européennes), mêmes principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité, mêmes règles de prescription et de délivrance, mêmes conditions de surveillance.

Ainsi, 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.



## AMM pour des médicaments génériques

7 878 spécialités génériques sont inscrites au répertoire des médicaments génériques, représentant plus de 1 100 spécialités de référence.

Médicaments génériques	2008	2009	2010	2011	2012
Demandes d'AMM	1 077	1 091	1 241	1 027	816
Décisions sur AMM					
- octrois nationaux	762	715	652	467	391
- refus	312	376	589	560	425
Inscription au répertoire des génériques*	118	1 168	1 288	1 087	1 139

\* Avant 2009, l'inscription au répertoire des génériques reposait sur la démarche des industriels qui en faisaient la demande. Depuis la parution du décret n°2008-435 du 6 mars 2008, l'Agence inscrit automatiquement les groupes génériques au répertoire. Ceci explique l'augmentation des inscriptions en 2009 par rapport à 2008.

## Médicaments génériques et inspection

Le contrôle par l'inspection vérifie sur le terrain la véracité des données communiquées par les laboratoires pour la fabrication des médicaments génériques et la réalisation des essais, dont les essais de bioéquivalence.

Inspection des établissements de médicaments génériques	2012
Nombre d'inspections	54

Inspection de bioéquivalence	2012
Nombre d'inspections	20
- dont à l'étranger	17
Nombre de sites inspectés	15
Nombre d'essais inspectés	17
Écarts critiques	6 essais

Cartographie des régions d'inspection	2012
En nombre d'inspections	
France	3
Canada	2
Taiwan	2
Inde	13

## Les médicaments génériques : contrôles 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 contexte européen. Ainsi, sont privilégiées les spécialités pour lesquelles un facteur de risque a été identifié. Les paramètres contrôlés sont également fixés selon des critères basés sur une analyse de risque. Entre 2007 et 2012, 1 222 produits ont été contrôlés dans le cadre d'enquêtes programmées (226 spécialités de référence et 996 génériques), représentant plus de 100 familles de molécules. Le taux moyen de non-conformités est de 3,5%, à savoir 3,8% pour les génériques et 2,2% pour les spécialités de référence. Toutes ces conformités ont fait l'objet d'un suivi inter-directions mais aucune n'a abouti à la prise d'une mesure sévère compte tenu de leur nature.

L'ANSM participe également au programme européen coordonné des génériques ayant une AMM européenne (procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée). Ce programme, basé sur l'échange d'échantillons et la reconnaissance des résultats, vise l'optimisation des ressources. Parallèlement, des contrôles portant sur les matières premières (principes actifs) sont réalisés.

## Bilan 2012 du contrôle en laboratoire : 220 lots contrôlés

Contrôles programmés	Bilan 2012	
	Lots contrôlés	Non-Conformités détectées
Spécialités de référence	32 lots pour 27 spécialités	1
Spécialités génériques	141 lots pour 130 spécialités	10 pour 8 spécialités

Contrôles réalisés en urgence	Bilan 2012	
	Lots contrôlés	Non-Conformités détectées
Spécialités de référence	19 lots pour 5 spécialités	0
Spécialités génériques	28 lots pour 15 spécialités	4 pour 3 spécialités

Groupes génériques contrôlés en 2012	
Spironolactone	oméprazole
Céfuroxime axétil	fluvastatine
Acétylcystéine	venlafaxine (chlorhydrate de)
Progestérone	ropivacaïne (chlorhydrate de)
Ranitidine (chlorhydrate de)	docétaxel
Midazolam (chlorhydrate de)	répaglinide
Acébutolol (chlorhydrate de)	anatrazone
Amoxicilline	molsidomine
Candésartan cilexetil + hydrochlorothiazide	fluconazole
Suxaméthonium*	fénofibrate
Cisatracurium et atracurium*	fosfomycine
Bupivacaïne (chlorhydrate de)	vancomycine
Aciclovir	carboplatine
	cyprotérone (acétate de)

\* Non inscrits au répertoire des génériques.

## L'activité de surveillance des médicaments

L'ANSM renforce son action d'évaluation des médicaments en assurant leur surveillance tout au long de leur cycle de vie. Elle observe une surveillance des données de consommation, réévalue régulièrement le rapport bénéfice/risque des médicaments, évalue les effets indésirables qui lui sont communiqués par ses réseaux de vigilance et les industriels, contrôle la publicité en faveur des médicaments. Elle contrôle également les produits dans ses propres laboratoires et mène des inspections de routine et inopinées sur le terrain dans les sites de fabrication, de distribution et d'essais.

### FAITS MARQUANTS

⇒ 2012

- ◆ État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – janvier 2012
- ◆ Rapport « Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France » – juillet 2012
- ◆ Publication d'un article dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'Institut national de Veille Sanitaire, intitulé «Évolution 2000-2010 de la consommation des antibiotiques en France » et consacré à la surveillance de la consommation et de la résistance des antibiotiques – novembre 2012
- ◆ Rapport d'analyse des ventes de médicaments en France – novembre 2012.



## Données de consommation des médicaments

L'édition 2012, qui revient sur les consommations 2011, confirme le ralentissement de la progression de la consommation des médicaments :

- ◆ 3 000 substances actives sont disponibles en France, ce qui correspond 10 500 médicaments et à 14 600 présentations (conditionnements)
- ◆ en ville, les formes orales sèches représentent les deux tiers du marché tandis qu'à l'hôpital cette place est tenue par les médicaments injectables
- ◆ en moyenne, chaque Français consomme 48 boîtes de médicaments par an, et un médicament sur 5 est un médicament générique
- ◆ 85 % des ventes réalisées en pharmacie d'officine concernent des médicaments remboursables
- ◆ en valeur les ventes de médicaments représentent environ 27,6 milliards d'euros (21,7 M€ dans les officines et environ 5,9 M€ à l'hôpital).

La consommation reste élevée mais, pour la première fois, fléchit. L'évolution de certaines classes impacte particulièrement la santé publique.

Ainsi la **consommation d'antibiotiques** reste importante et se situe à un niveau nettement supérieur à la moyenne européenne. Depuis quelques années, cette consommation s'inscrit dans un léger mouvement de hausse, après avoir significativement baissé au début des années 2000. On constate également que l'utilisation des antibiotiques est très hétérogène selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence. On relève enfin que le secteur attire peu l'innovation et que le nombre de substances actives disponibles ne cesse de diminuer.

Ainsi, le niveau élevé de **consommation des benzodiazépines**, les risques qui leur sont associés et leur utilisation hors du cadre de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) font qu'elles représentent un problème de santé publique qui préoccupe les autorités sanitaires depuis de nombreuses années. L'ANSM s'est donc engagée en 2012 dans un plan d'actions visant à renforcer la surveillance des benzodiazépines et à favoriser leur bon usage pour limiter leurs risques et leur consommation. Ce plan comprend aussi bien des analyses scientifiques, des mesures d'ordre réglementaire que des actions d'information et de communication auprès des professionnels de santé.

3 000

substances  
actives  
en France

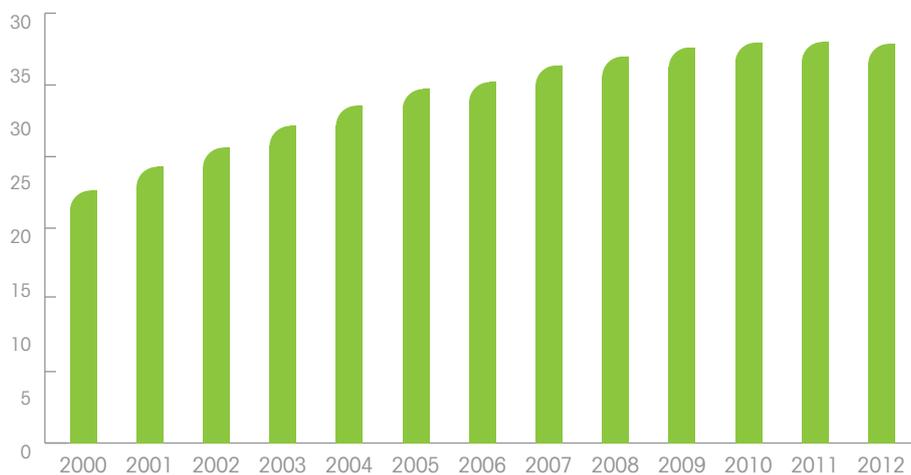
10 500

médicaments

14 600

conditionnements

**Évolution du chiffre d'affaires des spécialités pharmaceutiques en France  
(exprimé en prix fabricant - en milliards)**



Source : ANSM

**Évolution de la consommation d'antibiotiques en France : la consommation  
a diminué de 16% en 10 ans, mais une nouvelle tendance à la hausse se dessine**



Source : ANSM

**85%**

des médicaments  
sont vendus  
en pharmacie

Les ventes  
de médicaments  
s'élèvent à

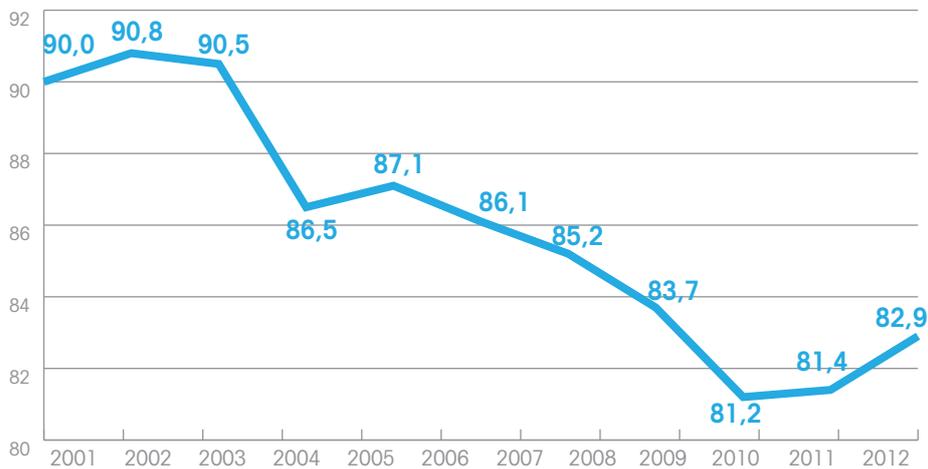
**27,6**

milliards d'euros  
par an

**36**

médicaments  
sont placés  
sous surveillance  
en 2012

### Évolution de la consommation des benzodiazépines et apparentées en France de 2000 à 2010 (DDJ/1000hab/j)



La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1 000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

## La surveillance des risques associés aux médicaments

### La pharmacovigilance, la surveillance des effets indésirables des 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 de tous les 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 bénéficiant d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Le système national de pharmacovigilance comprend un échelon régional composé de 31 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui travaillent en réseau et rapportent à un échelon national piloté par l'ANSM. Ce système s'intègre 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 du médicament (EMA).

Pour certains médicaments, l'ANSM observe une surveillance renforcée car la gravité ou le nombre de leurs effets secondaires peut remettre en cause leurs conditions d'emploi. En 2012, 36 médicaments ont été placés sous surveillance. En aucun cas, il ne s'agit de médicaments dangereux car ils ont démontré au moment de leur autorisation que leur profil de sécurité d'emploi était positif.

Déclaration des effets indésirables déclarés à l'ANSM	2012
Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des CRPV	38 296
- dont événements indésirables graves	25 331
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques	23 975

### Nombre de cas d'effets indésirables provenant des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Les CRPV saisissent les cas d'effets indésirables (EI) qu'ils reçoivent des professionnels de santé dans une base de données : la base nationale de pharmacovigilance. L'ANSM assure la gestion de cette base de données et effectue quotidiennement une revue de ces cas, particulièrement lorsqu'ils contiennent des effets indésirables graves.

À noter que les informations relatives aux cas d'effets indésirables peuvent évoluer au cours du temps : il s'agit de compléments d'information appelés « mises à jour ». Ces mises à jour peuvent concerner par exemple les antécédents médicaux d'un patient, l'évolution de son état de santé...

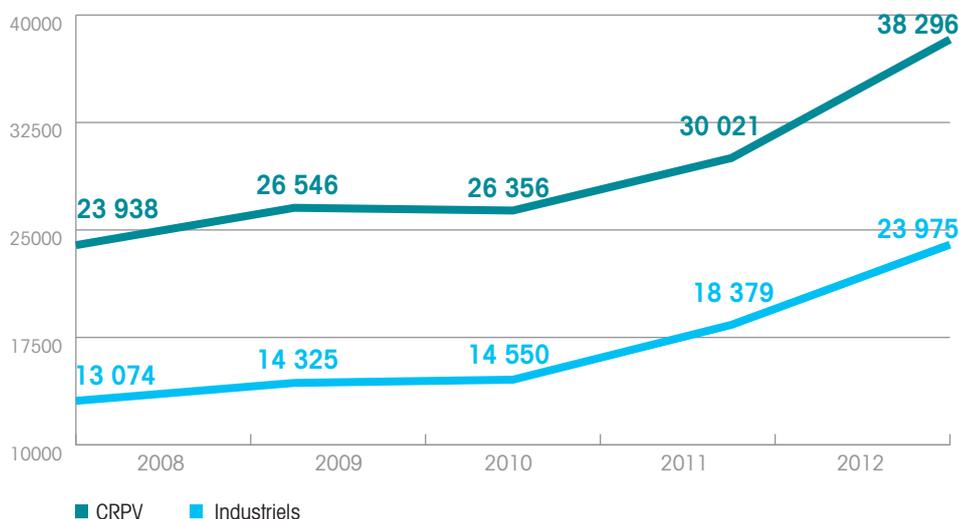
Ainsi, en 2012, 31 434 cas initiaux d'effets indésirables et 6 865 mises à jour ont été saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

### Nombre de cas d'effets indésirables graves survenus en France provenant des laboratoires pharmaceutiques

Parallèlement aux cas d'effets indésirables provenant des CRPV, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation, aux termes de l'article R.5121-171 du Code de la santé publique dans leur rédaction antérieure à la parution du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments et à la pharmacovigilance, de transmettre les effets indésirables graves à l'ANSM.

À noter que les observations provenant des laboratoires pharmaceutiques font l'objet d'une revue quotidienne par l'ANSM au même titre que les effets indésirables provenant des CRPV.

### Évolution des observations saisies par les CRPV dans la base nationale de pharmacovigilance ces 5 dernières années



## Contribution de la France à la base européenne Eudravigilance

Dans l'attente de la mise en œuvre effective des nouvelles fonctionnalités de la base de données européenne Eudravigilance, celle-ci est le point de collecte unique de tous les effets indésirables graves provenant des autorités compétentes nationales ou des titulaires d'AMM en Europe. À terme, elle collectera l'ensemble des effets indésirables graves et non graves.

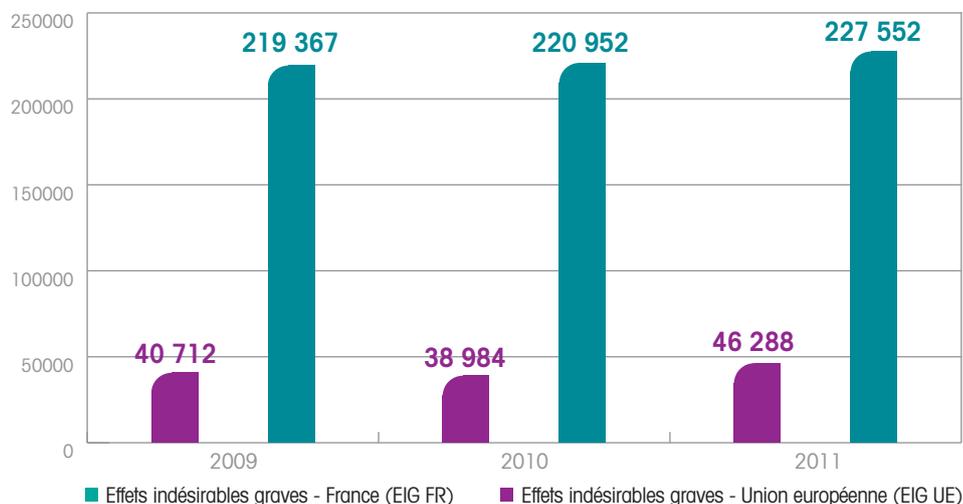
La France contribue de façon importante à alimenter cette base par deux canaux distincts :

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

Le graphe ci-dessous montre que :

- ◆ la notification des effets France augmente plus vite que l'ensemble de la notification au niveau européen (12 % versus 3,6 %) sur les trois dernières années
- ◆ la contribution des notifications France sur l'ensemble des notifications européennes est importante et beaucoup plus que ne peut le laisser présager la consommation de la population française au sein de l'Union européenne (UE) : 20,5% des notifications en provenance de l'UE sont des notifications françaises alors que la population française représente 13 % de la population de l'UE.

### Évolution des notifications - France et Union européenne



61%

des effets  
indésirables  
proviennent  
des CRPV



## FAIT MARQUANT

⇒ 2012

- ◆ Renforcement des procédures concernant les Plans de Gestion des Risques dans le cadre de la nouvelle législation européenne sur la pharmacovigilance : publication d'un guideline sur les systèmes de gestion des risques (Guideline on good pharmacovigilance practices: Module V – Risk-management systems), sur les études de sécurité post-AMM (Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VIII – Post-authorisation safety studies) et sur les mesures de minimisation du risque (en cours de finalisation).

## Les plans de gestion des risques

Les Plans de gestion des risques (PGR) ont été mis en place en 2005 afin de renforcer les conditions de surveillance des médicaments dès leur commercialisation. La nouvelle directive européenne sur la pharmacovigilance adoptée en décembre 2010 (n° 2010/84/UE) et entrée en vigueur en juillet 2012 renforce les procédures concernant les Plans de gestion des risques. Ces derniers sont maintenant obligatoires pour toute nouvelle demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), quelle que soit la procédure. Ils font partie intégrante du dossier d'AMM. Un PGR peut également être mis en place une fois l'AMM obtenue, voire après la commercialisation du médicament en cas d'émergence d'un signal de sécurité impactant le rapport bénéfique/risque. La directive prévoit également l'amélioration de la collecte d'informations essentielles sur les médicaments, avec la possibilité d'imposer la conduite d'études de sécurité et d'efficacité post-AMM et la publication d'un résumé de chaque PGR.

Évolution du nombre des plans de gestion des risques	2010	2011	2012
Plans de gestion des risques initiaux évalués	31	31	32
Mises à jour de Plans de gestion des risques évaluées en post-AMM	32	31	35
Protocoles et/ou rapports d'études pharmacoépidémiologiques évalués dans le cadre d'un du Plan de Gestion de Risques	21	32	39
Protocoles et/ou rapports d'études pharmacoépidémiologiques demandées par la France en plus du Plan de Gestion de Risques européen évalués	19	14	10

Par ailleurs, d'autres activités sont menées à l'ANSM afin d'assurer la surveillance des médicaments à usage humain comme la conduite d'études sur bases de données, la coordination d'études conduites par des équipes académiques pour le compte de l'Agence ou encore l'interrogation des bases de données disponibles afin de caractériser l'utilisation des produits de santé en vie réelle. Ces activités sont amenées à se développer avec la création du pôle « Épidémiologie des produits de santé ».

### La révision du rapport bénéfice/risque des médicaments

La révision des médicaments au cours du temps et avec le progrès thérapeutique est essentielle pour vérifier que les données d'efficacité présentées au moment de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) sont toujours valables et que les données de sécurité initialement rapportées n'ont pas évolué avec une utilisation des médicaments à grande échelle « dans la vraie vie ». Cette adaptation est essentielle pour que les prescripteurs et les patients puissent s'appuyer sur des données fiables.

La révision du rapport bénéfice/risque d'un médicament va donc porter sur l'évaluation des données d'efficacité compte tenu des données contemporaines et du progrès de la thérapeutique et des données issues des risques. Elle va aussi s'intéresser à l'utilisation du médicament en vie réelle (pays, population cible, pathologie et exposition).

Le déclenchement d'une procédure de révision du rapport bénéfice/risque correspond à plusieurs situations : une situation réactive suite à des signaux forts de pharmacovigilance et une situation proactive visant les anciens médicaments.

En deux ans, 110 réévaluations, correspondant à 110 médicaments (dénominations communes internationales), ont été programmées, engagées et terminées. 58 entrent dans le programme de révision des anciennes AMM (autorisées avant 2005) et 52 sont la conséquence d'alertes de sécurité.

La procédure de réévaluation a débouché sur :

- ◆ 11 suspensions ou arrêts de commercialisation
- ◆ 13 restrictions majeures d'indications
- ◆ 6 restrictions majeures de conditions de prescriptions et de délivrance
- ◆ 4 programmes de surveillance renforcée
- ◆ 24 avis défavorables en cours d'arbitrage au niveau européen.

#### FAIT MARQUANT

⇒ 2012

- ◆ Installation et début des travaux du Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) – juillet 2012.



110  
médicaments  
réévalués entre  
2011 et 2012

### Médicaments réévalués *a priori* dans le cadre du programme de réévaluation des médicaments autorisés avant 2005

En 2011, l'Agence a engagé un programme complet de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments autorisés selon la procédure nationale d'AMM jusqu'en 2005, en tenant compte à la fois de l'évolution des connaissances concernant leurs bénéfices (efficacité) et leurs risques (tolérance), mais aussi des progrès thérapeutiques. Au-delà des données de sécurité, ce programme s'intéresse aussi à la classe thérapeutique et aux données de consommation.

Sur les 3 000 substances actives commercialisées en France (soit 10 500 spécialités pharmaceutiques), 678 médicaments ont été sélectionnés en 2011 pour rentrer dans le programme de réévaluation des anciens médicaments. 161 relèvent d'une priorité élevée en raison de leur date d'autorisation très ancienne, de leur population cible, de leurs chiffres de vente, de leur place au regard des autres stratégies thérapeutiques disponibles et de leurs effets indésirables.

58 ont déjà fait l'objet d'une révision entre 2011 et 2012 et plusieurs dossiers sont en cours d'arbitrage au niveau européen.

40 autres médicaments sont en cours d'instruction.

### Procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen

En 2012, 18 procédures d'arbitrage ont été lancées au niveau européen, dont 5 à l'initiative de la France :

- ◆ Fingolimod (Gylenia)
- ◆ dérivés d'ergot de seigle dans l'indication de la migraine
- ◆ Méthysergide
- ◆ lancement à l'Agence européenne du médicament de 4 procédures de réévaluation du bénéfice/risque [bêta-2 mimétiques par voie générale lors de leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré – hydroxyéthylamidon dans le traitement de l'hypovolémie et du choc hypovolémique] dont 2 à l'initiative de l'ANSM [spécialités par voie orale à base d'almitrine – médicaments à base de diacéréine] – novembre 2012
- ◆ lancement à l'Agence européenne du médicament d'une procédure de réévaluation des médicaments contenant de la codéine et des médicaments contenant du diclofénac – novembre 2012.



## La gestion des erreurs médicamenteuses

En complément de l'évaluation des effets indésirables des médicaments, l'ANSM recueille les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs induites liés à l'utilisation d'un médicament.

Le Guichet « Erreurs Médicamenteuses » a été mis en place en 2005, en l'absence de toute base réglementaire, pour répondre à une attente forte des professionnels de santé. Ce guichet a pour objectif de recueillir et traiter 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...). 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).

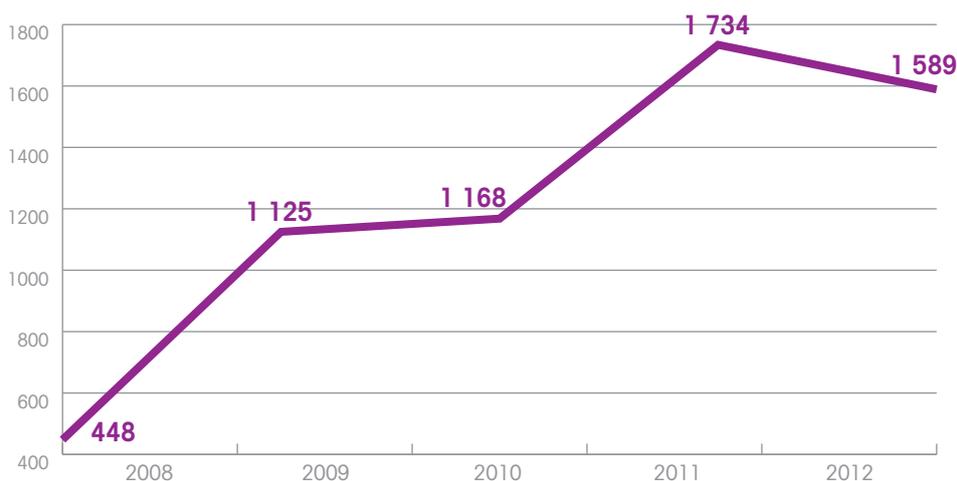
En 2012, 1 589 signalements ont été rapportés dont 1 253 erreurs avérées, 104 erreurs potentielles, 226 risques d'erreur médicamenteuse (ou erreurs latentes) et 6 signalements dont les descriptifs n'ont pas permis de préciser la typologie.

### FAITS MARQUANTS

⇒ 2012

- ◆ Risque d'erreur médicamenteuse avec Halaven® (éribuline)
- ◆ Risque d'erreur médicamenteuse avec Perfalgan (paracétamol par voie intraveineuse)
- ◆ Mesure d'accompagnement du nouveau dosage du Tamiflu® pour prévenir tout risque d'erreur médicamenteuse.

### Nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses (2008 - 2012)



1 253  
erreurs  
médicamenteuses  
en 2012

## FAITS MARQUANTS

# ⇒ 2012

- ◆ Parution du Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain
- ◆ Suivi des difficultés d'approvisionnement en corticoïdes injectables [Altim et Diprostene]
- ◆ Gestion des difficultés d'approvisionnement en Anapen (épinéphrine) et mise à disposition d'une solution alternative temporaire
- ◆ Recherche d'alternatives thérapeutiques pour DepoCyte à la suite d'anomalie dans le processus de fabrication du médicament
- ◆ Suivi des médicaments anciennement exploités par la société Alkopharm/Genopharm à la suite de la décision de l'ANSM de suspendre l'activité de l'établissement : mise à disposition d'alternatives pour les médicaments indispensables (une vingtaine de spécialités), suivi de la reprise de distribution. À titre d'exemple, quatre-vingt dix autorisations d'importation ont été octroyées pour un médicament utilisé en anesthésie – réanimation
- ◆ Suivi de la remise à disposition de l'antidépresseur Marsilid
- ◆ Suivi d'approvisionnement en Immucyst dans le traitement du cancer de la vessie et recherche d'alternatives thérapeutiques en lien avec l'Association française d'urologie (AFU), mise à disposition d'un nouveau BCG intravésical [ONCOTICE] pour le traitement des patients atteints de cancers de la vessie en relais d'Immucyst.

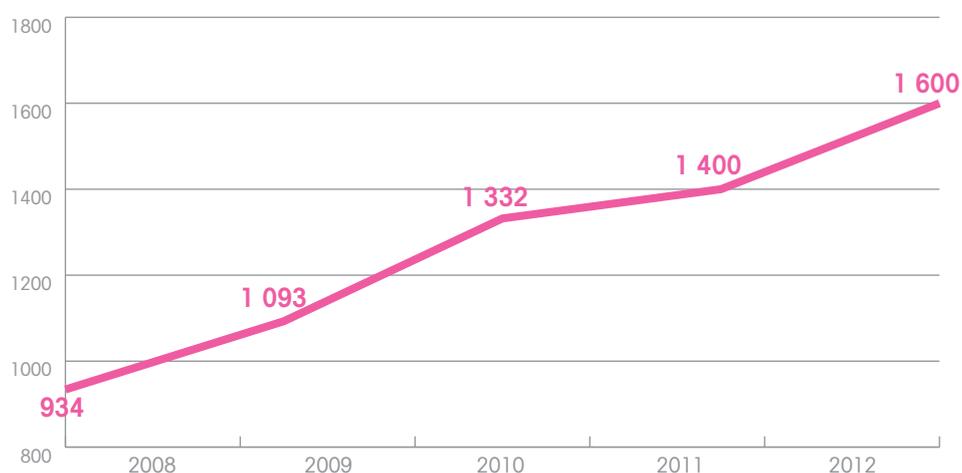
## La gestion des défauts de qualité

L'ANSM enregistre et traite tous les défauts de qualité qui peuvent survenir lors de la fabrication des médicaments.

Lorsque cela est nécessaire, elle organise avec les laboratoires le rappel des lots déjà commercialisés. Depuis novembre 2011, elle utilise un nouveau mode de diffusion des alertes par l'intermédiaire du système de gestion du dossier pharmaceutique. Par ce biais, l'information est relayée à toutes les pharmacies de métropole et des DOM/TOM, reliées à ce dispositif. Le dossier pharmaceutique suit de bout en bout le circuit de distribution et de dispensation des médicaments.

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. La pharmacie valide la prise en compte du message.

### Nombre de signalements de défauts de qualité (2008 - 2012)



## La gestion des ruptures de stocks

Les ruptures de stocks sont la conséquence de plusieurs facteurs : par exemple de difficultés survenues lors de la fabrication des matières premières ou des médicaments, de 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, d'exportations parallèles ou encore de problèmes de transport. Cela peut concerner des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique en France.

La gestion d'un signalement de rupture de stock débute par l'évaluation préalable du caractère indispensable du médicament, avant la mise en œuvre d'actions particulières. Dès lors qu'un médicament est indispensable ou que son indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique, l'ANSM recherche et met en œuvre en lien avec le laboratoire une ou plusieurs solutions comme la recherche d'alternatives, l'organisation du contingentement des stocks résiduels, la mobilisation de stocks de la même spécialité à l'étranger ou l'importation d'une spécialité comparable initialement destinée à des marchés étrangers, la modification de spécifications pharmaceutiques ou encore le recours à des alternatives en Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominative.

Depuis quelques années, l'Agence gère un plus grand nombre de ruptures de stocks en raison des nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production qui conduisent les laboratoires à fonctionner en flux tendu. Par ailleurs, le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain encourage la déclaration des ruptures de stocks, que les médicaments soient indispensables ou non. Ainsi, le nombre de ruptures de stock ou de risque de rupture de stock a nettement augmenté entre 2011 et 2012. L'ANSM intervient prioritairement dans la gestion des ruptures de stocks de médicaments indispensables pour lesquels elle cherche des solutions alternatives.



Bilan des ruptures de stocks	2008	2009	2010	2011	2012
Dossiers clos au 31 décembre					
Médicaments indispensables, sans alternative thérapeutique ou médicaments non indispensables mais sensibles, dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique	44	57	89	132	173
Ruptures déclarées en 2012 encore en cours au 31 décembre					
Médicaments indispensables, sans alternative thérapeutique	16	21	42	44	68
Médicaments non indispensables mais sensibles, dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique	17	10	49	26	65



## Le contrôle de la publicité

L'encadrement de la publicité des médicaments a été renforcé en 2012 avec l'entrée en vigueur, à compter du 1<sup>er</sup> juin, du contrôle *a priori* pour les documents promotionnels destinés aux professionnels de santé, instauré par la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire des produits de santé du 29 décembre. Ce contrôle *a priori* existait déjà pour la publicité auprès du grand public (limitée aux produits d'automédication et à certains vaccins). L'ANSM peut aussi désormais interdire la publicité d'un médicament qui, à la suite d'un signalement de pharmacovigilance, ferait l'objet d'une procédure de réévaluation de son rapport bénéfice/risques.

En parallèle, la commission de contrôle de la publicité a été abrogée et les demandes de publicité sont traitées par l'ANSM sur la base d'un calendrier prédéfini des périodes de dépôts.

La publicité se doit d'être un vecteur de bon usage du médicament et notamment respecter les dispositions de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute autorité de santé et présenter le médicament de façon objective.

En cas de manquement à ces critères, l'ANSM refuse la demande de visa de publicité. Ainsi, depuis l'entrée en vigueur du nouveau mode de contrôle, l'ANSM a refusé 13% des demandes de visa de publicité auprès des professionnels de santé.

FOCUS

## Des programmes d'apprentissage pour éduquer les patients

En 2012, l'ANSM a instruit 9 demandes d'autorisation de programmes d'apprentissage liés à l'utilisation de médicaments, conduisant à 8 autorisations et 1 refus. Ce sont les premières demandes depuis l'encadrement de ces programmes par la loi « Hôpital, patients, santé et territoires ». L'ANSM a travaillé, en collaboration avec des associations de patients, afin de s'assurer du bénéfice que pourraient leur apporter ces services dans l'apprentissage de l'auto-injection de leur médicament.

<b>Professionnels de santé</b> <b>Bilan du contrôle de la publicité avant juin 2012 - évaluation <i>a posteriori</i></b>	<b>2012</b>
Nombre de dossiers déposés	3 928
Mises en demeure	980
Interdictions	0

<b>Professionnels de santé</b> <b>Bilan du contrôle de la publicité à partir de juin 2012 - évaluation <i>a priori</i></b>	<b>2012</b>
Nombre de dossiers déposés depuis le 1 <sup>er</sup> juin 2012, date d'entrée en vigueur des mesures de la loi du 29 décembre 2011 sur le contrôle <i>a priori</i> des publicités destinées aux professionnels de santé	7 351
Refus	999
Autorisations	6 352

<b>Grand public</b> <b>Bilan du contrôle de la publicité</b>	<b>2012</b>
Nombre de dossiers déposés	1 632
Refus	86
Autorisations sous réserve de modifications	1 320

**1<sup>er</sup> juin 2012** : passage d'un contrôle *a posteriori* à un contrôle *a priori* des publicités de médicaments destinés aux professionnels de santé prévu dans le cadre des dispositions suivantes :

- ◆ décret 2012-741 du 9 mai 2012 portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain
- ◆ décision du directeur général de l'ANSM fixant les règles d'élaboration du numéro interne de référencement pour le dépôt des dossiers de publicité – mai 2012
- ◆ décision du directeur général de l'ANSM fixant le calendrier des périodes de dépôts pour l'année 2012 – mai 2012.

**FAITS  
MARQUANTS**

**2012**

## Place de l'ANSM dans la lutte contre la toxicomanie et interactions avec les autres institutions

### FOCUS sur les stupéfiants et psychotropes

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 a sa source dans deux conventions internationales adoptées par l'ONU : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. 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. Ces conventions prévoient que chaque État signataire détermine une administration, responsable de l'application des Conventions. L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France, surveille et évalue la pharmacodépendance et l'abus des substances psychoactives, qu'elles soient contenues dans des médicaments ou non (à l'exclusion de l'alcool et du tabac).

**La France est le deuxième pays producteur licite d'opiacés, Elle couvre ainsi 20% de la production mondiale en morphine licite et ses stocks couvrent un an de consommation française (consommation nationale et export). Ainsi l'Agence, dans le cadre de ses missions, surveille cette production nationale et établit annuellement des rapports qui sont transmis à l'organe international de contrôle des stupéfiants. Dans le cadre du développement de lutte contre la douleur à partir de 1999, de nombreux médicaments à base de morphine (et dérivés) ont été développés : la consommation de morphine, qui était de 1 650 kg en 1998, atteint maintenant 2 500 kg par an.**

L'ANSM surveille donc la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes. Pour assurer ses activités de surveillance du marché, elle utilise le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'UNODC (Organisation des Nations-Unies contre la drogue et le crime). Des rapports sont établis à partir des déclarations que transmettent les laboratoires pharmaceutiques et transmis annuellement à l'OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants).

L'ANSM évalue aussi les substances psychoactives en vue de leur classement comme stupéfiants, autorise la mise sur le marché et surveille les médicaments contenant des substances psychoactives y compris ceux indiqués dans le Traitement de la dépendance aux opiacés (TSO). Elle pilote ainsi le système national d'addictovigilance et participe au dispositif d'alerte sanitaire concernant les drogues. Pour réaliser ses missions de surveillance, l'ANSM s'appuie également sur le réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) implantés en régions dans les CHU (13). Pour repérer et évaluer l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné des médicaments ou des substances psychoactives, les CEIP ont mis en place des études 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, les CEIP conduisent des enquêtes annuelles dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes (OPPIDUM<sup>1</sup>), auprès des médecins généralistes (OPEMA<sup>2</sup>), auprès des pharmaciens d'officine (OSIAP<sup>3</sup> et ASOS<sup>4</sup>) ou auprès des experts toxicologues analystes (DRAMES<sup>5</sup>) et Enquête nationale sur la soumission chimique). Elle veille à leur bon usage et informe les professionnels de santé de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances.

En 2012, l'ANSM s'est appuyée sur les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) qui était composée de professionnels de santé impliqués dans le domaine des addictions, d'experts toxicologues, de pharmacologues et de représentants des différentes administrations en lien avec la lutte contre les drogues et la toxicomanie, et proposait des avis au directeur général de l'ANSM afin qu'il prenne les mesures dans le domaine de la lutte contre l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné. La composition de la commission sera modifiée à partir de 2013.

L'Agence participe aussi à la mise en œuvre de la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie, coordonnée par la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie). L'ANSM travaille également dans le cadre d'un 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. Elle transmet aussi à l'EMA (Agence européenne des médicaments) les cas d'abus impliquant des médicaments et peut aussi évaluer le potentiel d'abus des médicaments dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne.

*(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)*

## La consommation des benzodiazépines

L'ANSM exerce une vigilance active sur les produits auxquels la population française est très exposée. Dans ce cadre, elle suit avec attention les études et les données de consommation et de tolérance des benzodiazépines dont la consommation en France reste l'une des plus élevées en Europe. Elle porte également une attention particulière aux risques associés à leur consommation : abus, dépendance, troubles de la mémoire et du comportement et chutes. De plus, en 2012, une étude a mis en évidence un lien de causalité possible entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence.

Ainsi, le niveau élevé de consommation des benzodiazépines, les risques qui leur sont associés et leur utilisation hors du cadre de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) font qu'elles représentent un problème de santé publique qui préoccupe les autorités sanitaires, dont l'ANSM, depuis de nombreuses années. L'ANSM s'est donc engagée en 2012 dans un plan d'actions visant à renforcer la surveillance des benzodiazépines, à favoriser leur bon usage et à limiter leur surconsommation et les risques qui lui sont liés. Ce plan comprend aussi bien des analyses scientifiques, des mesures d'ordre réglementaire que des actions d'information et de communication auprès des professionnels de santé. Des mesures réglementaires ont déjà été mises en œuvre, notamment pour encadrer et sécuriser leur prescription et leur délivrance et l'ANSM a rappelé à plusieurs reprises les précautions d'emploi à observer lors de l'utilisation de benzodiazépines. En 2013, de nouvelles mesures viendront compléter et renforcer ce plan d'action.



Bilan thématique	2008	2009	2010	2011	2012
Enquête post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques	10	14	11	12	12
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de demandes d'AMM	7	8	16	4	4
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives (plantes, drogues de synthèse, ...)	13	8	6	6	8
Suivi national de pharmacodépendance	3	2	2	4	6

## FAITS MARQUANTS ⇒ 2012

- ◆ État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – janvier 2012
- ◆ Modification des conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril® (clonazépam) en raison de la persistance d'un important usage hors-AMM d'une part et de cas d'abus et d'usage détourné d'autre part – mars 2012
- ◆ Classement comme stupéfiant de l'ensemble des drogues de synthèse de la famille des cathinones – août 2012
- ◆ Plan d'actions visant à réduire le mésusage des benzodiazépines – septembre 2012
- ◆ Modification des conditions de prescription et de délivrance du Stablon® (tianeptine) en raison de la persistance de cas d'abus et de pharmacodépendance – septembre 2012
- ◆ L'ANSM relaie les résultats de l'expertise collective de l'INSERM sur les consommations de médicaments psychotropes mais aussi sur leurs mésusages et les pharmacodépendances qui peuvent leur être liés. Cette expertise collective émet des recommandations qui sont en cohérence avec les plans d'actions menés ou prévus au sein d'autres institutions, en particulier avec celui de l'ANSM relatif à la réduction du mésusage des benzodiazépines – octobre 2012
- ◆ Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de la démence – décembre 2012.

12

enquêtes de  
pharmaco-dépendance  
réalisées en 2012

FOCUS

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## LES PRODUITS SANGUINS ET DIVERS PRODUITS BIOLOGIQUES

Les produits issus du corps humain couvrent une multiplicité de produits de santé : Produits sanguins labiles (PSL) utilisés en transfusion, organes, tissus et cellules utilisés en greffe. En termes d'évaluation et de surveillance, on y associe les produits entrant en contact avec ces produits au cours de leur conservation, préparation, transformation, conditionnement ou transport avant utilisation thérapeutique chez l'homme (Produits thérapeutiques annexes – PTA).

Tous ces produits (à l'exception 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 pharmaceutique.

En raison de l'origine même de ces produits et du fait que leur procédé de préparation ne comporte pas nécessairement d'étape susceptible de réduire le risque de transmission, 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.

## Les Produits sanguins labiles

Les Produits sanguins labiles sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma et des cellules sanguines d'origine humaine.

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 le suivi des effets indésirables pouvant survenir à la fois chez les donneurs de sang et chez les receveurs de PSL et des incidents de la chaîne transfusionnelle. Cette hémovigilance s'appuie sur le système national de télédéclaration e-FIT qui relie les correspondants des établissements de santé ou de transfusion sanguine à une 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 de Produits sanguins labiles. Cette base de données permet aussi d'intervenir rapidement avec les membres du réseau (coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, pôle vigilances de l'Établissement français du sang (EFS), hémovigilance du centre de transfusion sanguine des armées et ANSM) et de communiquer sur tout évènement pouvant avoir un impact secondaire.



Avis rendus pour des Produits sanguins labiles		2011	2012
Nouvelles demandes	Avis favorables	10	2
Modifications	Avis favorables	11	8
Autres dossiers	Essais cliniques	3	5
	Avis scientifiques	3	3
	Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL	3	1

Activité d'inspection des Produits sanguins labiles	2008	2009	2010	2011	2012
Inspections sur site (France)	80	82	74	63	33

Gestion administrative des établissements de transfusion sanguine	2012
Autorisations et renouvellements	-
Modifications	21
Fermetures	-

Hémovigilance Déclaration des incidents	2008	2009	2010	2011	2012
Incidents de la chaîne transfusionnelle	365	433	461	670	831
Informations post-don (IPD)	1 087	1275	1 210	1 275	1 337
Effets indésirables graves survenus chez le donneur (EIGD)	305	475	1 270	4 184	4 280
Effets indésirables chez le receveur (EIR)	7 488	7 940	7 471	7 770	8 330

Base e-fit au 10/01/2013

On entend par **incident grave**, un incident lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de Produits sanguins labiles, dû à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves.

**IPD** : l'information post-don est définie comme toute information communiquée à l'ETS après un don, concernant le donneur et mettant en cause la sécurité d'un ou plusieurs de ses dons antérieurs.

**EIGD** : un effet indésirable chez un donneur de sang est défini comme la réaction nocive survenue chez un donneur de sang et liée ou susceptible d'être liée au prélèvement de sang. Un effet indésirable grave est un effet indésirable entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide. Plus particulièrement, il sera considéré comme grave s'il nécessite ou aurait dû nécessiter une prise en charge médicale.

**EIR** : tout effet indésirable survenu chez un receveur de Produits sanguins labiles, lié ou susceptible d'être lié à l'usage thérapeutique de ces produits.

Le nombre d'effets indésirables graves chez des donneurs de sang a nettement augmenté entre 2010 et 2011. En effet, suite au décès accidentel, survenu à Lyon en 2009, d'une donneuse de plasma, une modification du type d'effets indésirables à déclarer a été introduite et a conduit à élargir le champ de la déclaration des effets qualifiés d'effets indésirables graves. De plus, la mise en place d'un outil de télédéclaration a permis de simplifier leur déclaration. 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.



## Déclarations en hémovigilance enregistrées en 2012

Déclarations en hémovigilance	Nombre	Incidences (par PSL, dons ou donneurs)*
1° Incidents de la chaîne transfusionnelle (IG)	831	25,9 pour 100 000 PSL
2° Informations post-don (IPD)	1 337	7,4 pour 10 000 donneurs
3° Effets indésirables graves chez un donneur de sang (EIGD) **	4 280	127,3 pour 100 000 dons
4° Effets indésirables survenus chez les receveurs (EIR)	8 330	259,2 pour 100 000 PSL

Base e-fit au 10/01/2013 ; PSL = Produits sanguins labiles.

\* Estimations des incidences : Numérateur = nombre de déclarations, dénominateur = valeurs estimées à partir de données historiques.

\*\* Un effet indésirable chez un donneur de sang est défini comme la réaction nocive survenue chez un donneur de sang et liée ou susceptible d'être liée au prélèvement de sang. Il s'agit d'un effet indésirable entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide. Un effet indésirable sera également considéré comme grave lorsqu'il nécessite ou aurait dû nécessiter une prise en charge médicale. Les EIGD sont répartis en 4 grades de sévérité : Grade 1 = minime – grade 2 = modéré – grade 3 = sévère – grade 4 = décès du donneur survenu dans les 7 jours du don. Seuls les grades 2 à 4 doivent être déclarés.

## Effets indésirables chez les receveurs

Imputabilité 1 à 3. Répartition par diagnostic des effets indésirables déclarés en 2012, incidence estimée\* pour 100 000 PSL

Types de diagnostics	CGR	Plaquettes	Plasmas	Total
Allo-immunisation isolée	84,5	90,4	1,1	77,2
Réaction fébrile non hémolytique (RFNH)	69,8	79,1	3,2	63,3
Allergie	11,9	146,8	70,6	32,3
Hémosidérose	11,2	0,3	0	13,4
Œdème pulmonaire de surcharge	11	3,7	3,2	9,4
Incompatibilité immunologique	5,7	36,8	0,5	8,2
Réaction hypertensive	5,3	4,1	0,3	4,6
Diagnostic inconnu	3,6	9,3	0,8	3,8
Inefficacité transfusionnelle	0,4	19,6	0	2,3
Œdème pulmonaire lésionnel	1,8	3,7	3,2	2,2
Réaction hypotensive	2	2,8	1,1	2
Infection bactérienne	1	2,8	0	1,1
Hémolyse autre	1,1	0	0	0,9
Dyspnée non liée a un œdème pulmonaire	1	0,9	0,3	0,9
Infection virale	0,6	0,6	2,1	0,8
Infection autre	0,4	0,3	0	0,4
Hémolyse drépanocytaire	0,4	0	0	0,3
Accidents métaboliques	0,1	0,3	0,3	0,2
Autres diagnostics	1,9	3,7	0,5	2
<b>Total</b>	<b>213,5</b>	<b>405,4</b>	<b>87</b>	<b>225,4</b>

\* Estimations des incidences : Numérateur = nombre de déclarations, dénominateur = nombre de PSL 2012 estimés à partir des données historiques.

## Effets indésirables graves déclarés chez les donneurs en 2012

Répartition par type de dons et par grade, nombre et pourcentage (toutes imputabilités)

Type de dons	grade 2	grade 3	grade 4	Total	Nombre EIGD pour 100 000 dons
Sang total	2855 (81,3%)	494 (64,6%)	1 (50%)	3350 (78,3%)	122,9
Aphérèse dont :	658 (18,7%)	271 (35,4%)	1 (50%)	930 (21,7%)	146,0
- aphérèse simple plasma	409 (11,6%)	166 (21,7%)	1 (50%)	576 (13,5%)	107,4
- aphérèse combinée plasma/plaquettes	221 (6,3%)	89 (11,6%)	0 (0%)	310 (7,2%)	341,4

L'ANSM intervient aussi dans la gestion des alertes épidémiologiques en transfusion sanguine et en greffe. En 2012, elle a géré 18 alertes, dont 10 concernaient le virus West Nile, 5 la dengue et 3 le paludisme. Dans le cas du virus West Nile, les mesures prises ont consisté en l'exclusion temporaire de 28 jours des donneurs de sang en cas de séjour entre le 1<sup>er</sup> juin et le 30 novembre dans les pays suivants : Albanie, Canada, Grèce continentale, Hongrie, Israël, trois régions d'Italie (Vénétie, Frioul-Vénétie-Julienne, Sardaigne), ex-République Yougoslave de Macédoine, Roumanie, Russie, Tunisie, Turquie, Ukraine, USA. Pour la dengue, les alertes ont donné lieu à des mesures notamment sensibilisation et/ou exclusion des donneurs ayant séjourné à l'île de la Réunion (jusqu'en octobre 2012), Madère et la Nouvelle-Calédonie. Pour le paludisme, des mesures d'éviction ont été prises pour les donneurs de retour de Grèce (région de l'Attique de l'est).

### FAITS MARQUANTS

⇒ 2012

- ◆ Actualisation des recommandations pour la transfusion de plasma thérapeutique – juillet 2012
- ◆ Publication d'un article dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'Institut national de Veille Sanitaire intitulé « Risques liés aux agents transmissibles émergents qui ne font pas l'objet d'un dépistage systématique en transfusion sanguine » – octobre 2012.



## Les divers produits biologiques

Les essais cliniques portant sur les produits biologiques (organes, tissus, greffes multi-tissus, thérapie cellulaire, thérapie génique) sont également soumis à une autorisation explicite de la part de l'ANSM. La recherche dans le domaine de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire est particulièrement riche de perspectives. Les greffes d'organes ou multi-tissus sont également en développement, bénéficiant des avancées médicales et chirurgicales. 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.

Essais cliniques pour des produits innovants		2009	2010	2011	2012
Produits de thérapie cellulaire	Nouvelles demandes	18	19	17	29 (dont 1 dans le cadre de la procédure VHP*)
Produits de thérapie génique	Nouvelles demandes	6	9	6	11 (dont 2 dans le cadre de la procédure VHP*)
Tissus	Nouvelles demandes	3	4	1	2

\*Procédure européenne permettant une évaluation conjointe des demandes d'autorisation d'essai clinique par l'ensemble des États membres dont l'objectif est d'harmoniser et de faciliter la recherche biomédicale au niveau européen.

- ◆ Autorisation d'un essai clinique utilisant le produit de thérapie génique Lentiglobin®, étude ouverte évaluant la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique de la drépanocytose et de la beta-thalassémie majeure par greffe de cellules-souches génétiquement modifiées.
- ◆ Autorisation de l'essai de thérapie génique chez des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique souffrant d'une déficience en enzyme Arylsulfatase A (ARSA), chez qui est administré par voie intracérébrale un vecteur viral recombinant.
- ◆ Autorisation de l'essai Promethera, étude clinique prospective visant à évaluer la sécurité d'un cycle d'administration du produit HepaStem chez des enfants atteints d'un désordre du cycle de l'urée ou par le syndrome de Crigler-Najjar.
- ◆ Création sur le site Internet de l'ANSM d'une rubrique entière dédiée aux médicaments de thérapie innovante et aux préparations cellulaires à finalité thérapeutique.
- ◆ Diffusion d'un point d'information en novembre 2012 sur les thérapies ciblées.

FAITS  
MARQUANTS

2012

## Les organes, tissus et cellules

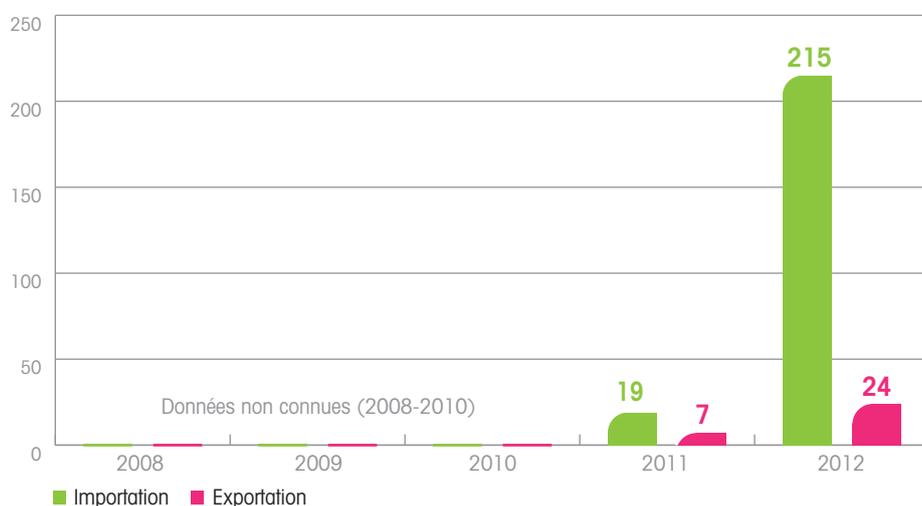
Un organe peut être défini comme une partie du corps humain qui remplit une fonction utile à la vie (le cœur, les reins, le pancréas, le foie, les poumons, l'intestin, la moelle osseuse). Les tissus sont des groupes fonctionnels de cellules et désignent les éléments prélevés sur le corps humain (les cornées, les os, les éléments de l'appareil locomoteur, les valves...). Les tissus humains sont autorisés par l'ANSM après évaluation de leurs indications et leurs procédés de préparation, de conservation et de préparation. L'inspection des établissements producteurs ou distributeurs apporte une garantie supplémentaire. Chaque banque de tissus ou unité de thérapie cellulaire bénéficie d'une autorisation d'activité délivrée par l'ANSM et d'un contrôle sur site de la conformité aux bonnes pratiques qui leur sont applicables.

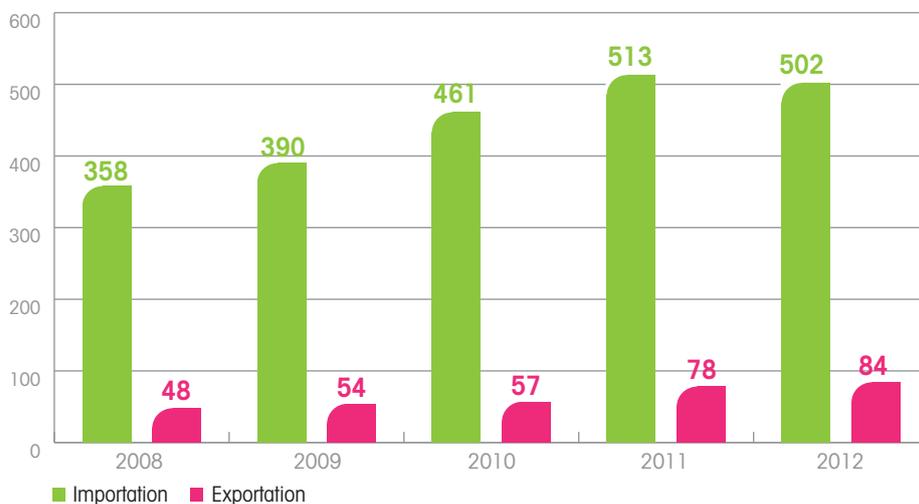
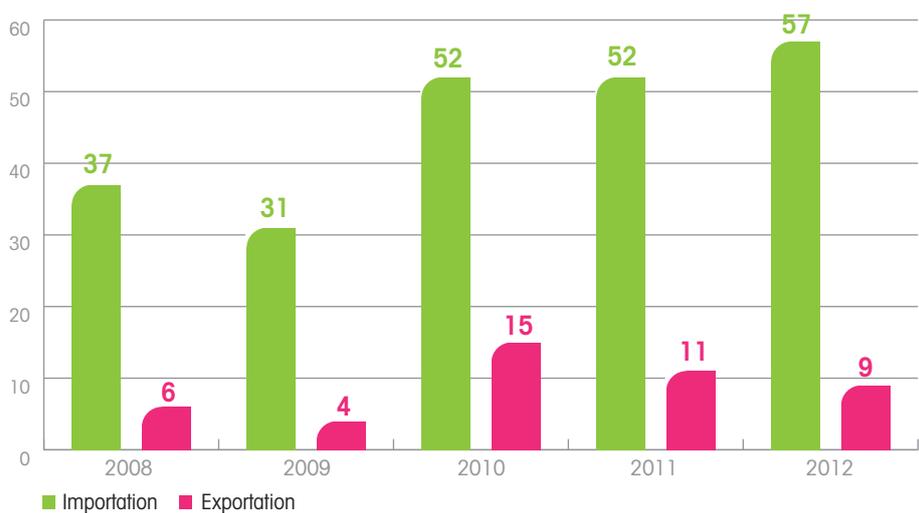
Autorisation de procédés	2008	2009	2010	2011	2012
Produits de thérapie génique/cellulaire	-	-	49	52	44
Organes - tissus - cellules	18	33	42	17	29

Activité d'inspection des unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus	2008	2009	2010	2011	2012
Inspections sur site - France	52	28	46	30	22
- Étranger	4	3	6	30	0

**Bilan des autorisations d'importation et d'exportation en situation d'urgence, prévues à l'article R.1245-13 du code de la santé publique**

*Importation et exportation des cellules-souches hématopoïétiques issues de moelle osseuse (2008-2012)*



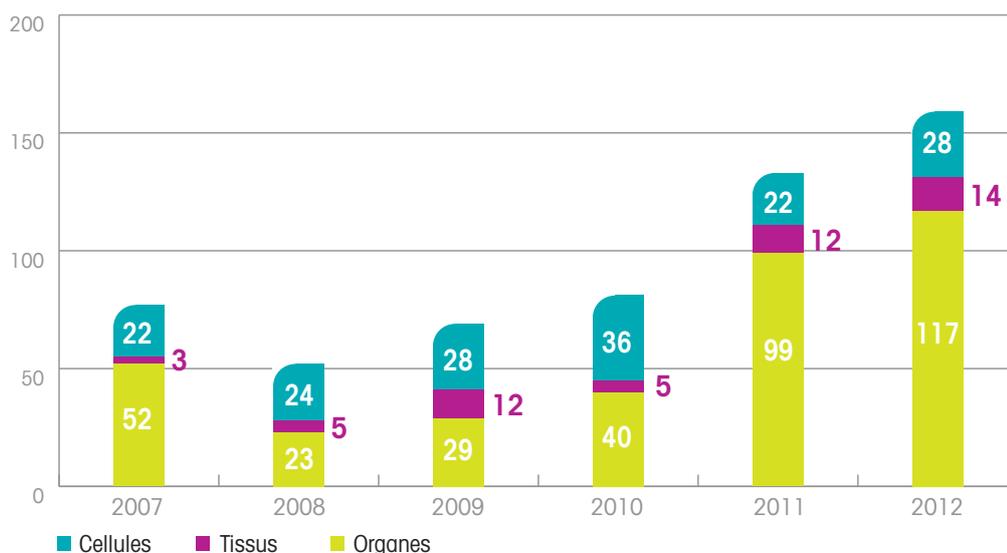
*Importation et exportation des cellules-souches périphériques (2008-2012)**Importation et exportation des cellules-souches placentaires (2008-2012)**Importation et exportation des lymphocytes (2008-2012)*

## L'activité de biovigilance

Dans le domaine des organes, tissus et cellules, l'ANSM concentre principalement son action sur la surveillance d'un vaste éventail de pratiques médicales et chirurgicales dans un registre de pathologies très étendues et le plus souvent extrêmement graves, sans alternative thérapeutique et dans un contexte de relative pénurie. Cette biovigilance porte sur les produits issus du corps humain (thérapie cellulaire, organes, tissus) et sur les produits thérapeutiques annexes. Elle intervient *a posteriori* pour traiter tout événement indésirable qui survient tout au long de la chaîne du prélèvement des organes, tissus et cellules, du donneur au receveur.

Biovigilance Nombre d'événements déclarés	2008	2009	2010	2011	2012
Effets indésirables	52	69	77	133	159

### Répartition des effets indésirables en 2012 par catégorie de produits



## FAIT MARQUANT 2012

◆ Suite à l'étude sur la qualité des cellules-souches hématopoïétiques, l'ANSM a publié des recommandations de transport des CSH intitulées « Le transport des cellules-souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées - Du site de prélèvement à l'unité de thérapie cellulaire » - novembre 2012.



## FAIT MARQUANT

⇒ 2012

- ◆ Suivi des améliorations demandées au lactarium de Marmande – lactarium d'intérêt national du fait de la fabrication de lait maternel lyophilisé – en liaison avec l'ARS d'Aquitaine et le CHU de Bordeaux à la suite de l'inspection réalisée par l'Agence.

## Le lait maternel collecté en lactarium

Les lactariums sont des établissements sensibles intervenant dans le domaine de la périnatalité et particulièrement impliqués dans le suivi des grands prématurés. Le risque principal affectant l'utilisation de lait humain est celui de sa contamination microbiologique. L'ordonnance du 1<sup>er</sup> septembre 2005 a confié 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.

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

L'action de l'ANSM dans ce domaine se situe principalement au niveau de l'inspection pour l'autorisation d'exercer des lactariums situés en France. Dans le cadre de la nouvelle procédure d'autorisation des lactariums par les ARS en vigueur depuis le 27 décembre 2010, l'ANSM est chargée de l'instruction technique des dossiers pour statuer sur la conformité technique des installations et de l'organisation. En 2011, elle a ainsi instruit 41 dossiers de lactariums à usage intérieur et extérieur et de lactariums à usage intérieur. En 2012, elle a poursuivi son action en instruisant 41 dossiers complémentaires.

La centralisation en biovigilance des déclarations d'événements indésirables liés au lait maternel à usage thérapeutique se met en place progressivement. En 2012, 18 lactariums ont adressé en biovigilance leur rapport annuel de synthèse.

Gestion et inspection des lactariums	2012
Nombre dossiers instruits	41
Nombre total d'inspections	11

11

inspections

18

lactariums



## FAIT MARQUANT

⇒ 2012

- ◆ Entrée en vigueur de la nouvelle réglementation relative aux micro-organismes et toxines prévoyant notamment un nouveau régime d'autorisation plus ciblée (expliquant la diminution du nombre de sites et du nombre de titulaires).

## Les produits contenant des Micro-organismes hautement pathogènes pour l'homme et des toxines (MOT)

La mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (MOT) nécessitent la délivrance par l'ANSM d'autorisations pour les activités effectuées sur ces agents réputés les plus dangereux pour la santé publique. Cette mission implique deux niveaux d'intervention pour l'Agence : 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 induits par ces opérations, tant en matière de sécurité biologique que de sûreté biologique, conditionne la délivrance et le renouvellement des autorisations. Les inspections sur la sécurité et la sûreté biologique 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 sécurité et de sûreté biologiques compte tenu du risque induit par ces MOT.

Micro-organismes et toxines	2011	2012
Instruction des dossiers d'autorisation		
Nombre total d'autorisations de MOT	928	1 259
Suspensions d'autorisation	5	0
Décisions de police sanitaire	1	0
Inspection des laboratoires et des établissements		
Nombre de sites (laboratoires, établissements)	266	122
Nombre de titulaires	473	138
Nombre total d'inspections	24	22

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSMLES DISPOSITIFS  
MÉDICAUX

Un dispositif médical correspond à tout instrument, appareil, équipement, matière, produit « à l'exception des produits d'origine humaine », ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Contrairement au médicament, l'ANSM n'autorise pas la mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Leur arrivée sur le marché s'appuie sur un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de « nouvelle approche » qui imposent aux fabricants l'apposition d'un marquage CE sur leur produit préalablement à leur commercialisation. Ce marquage traduit la conformité du dispositif aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit énoncées dans ces directives.

Les exigences essentielles fixent les objectifs à atteindre pour que les dispositifs soient conçus de façon à ce que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique, ni la sécurité, ni la santé des patients et des utilisateurs. Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant ; les risques éventuels doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient.



Cette démonstration de conformité doit être faite suivant des procédures décrites dans ces directives. Devant le très large éventail de dispositifs médicaux, les directives relatives à ces produits prévoient des classes de risque (classe I à III en fonction d'un risque croissant à l'utilisation). Pour les dispositifs médicaux et 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 ses dispositifs médicaux avant la mise sur marché est évaluée par un organisme habilité (ou notifié) choisi par le fabricant dans la liste des organismes désignés par les autorités compétentes de l'Union européenne. Cet organisme évalue, dans tous les cas, le système qualité du fabricant et peut également évaluer la documentation technique. 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 systématique. L'évaluation du système qualité comprend un audit dans les locaux du fabricant.

À l'issue de cet audit et de l'évaluation du dossier de conception, l'organisme notifié délivre un certificat de conformité qui permet au fabricant de marquer CE ses dispositifs et de les mettre sur le marché européen. Tous les produits mis sur le marché doivent être conformes à ceux qui ont fait l'objet de l'évaluation précitée et qui ont obtenu le certificat de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Après délivrance du certificat CE, les audits sont reconduits périodiquement par l'organisme notifié, souvent annuellement, tout au long de la mise sur le marché des produits. Une fois sur le marché, le dispositif médical est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise. Ainsi en application de la législation européenne, **l'organisme notifié joue un rôle important** car il évalue, audite et atteste de la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des exigences essentielles de la directive européenne.

**Le principe même du marquage CE suppose donc une surveillance efficace et active du marché.** Les autorités compétentes nationales, comme l'ANSM en France, assurent cette mission et peuvent intervenir pour remettre en cause la conformité d'un dispositif mis sur le marché.

Le marché des dispositifs médicaux est très vaste. Il comporte plus de 9 000 types de produits selon la nomenclature internationale GMDN, comprenant des consommables à usage unique ou réutilisable, des implants passifs ou actifs et des équipements. Le tissu industriel est multiple, composé à la fois de grandes multinationales et de toutes petites PME. Et le secteur est très innovant.

**Dans la chaîne du contrôle** qu'elle exerce sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, **l'ANSM intervient principalement à cinq niveaux** :

- ◆ **l'exercice de la surveillance du marché** par les activités d'enregistrement des dispositifs les plus à risque, la réalisation de campagnes thématiques, et l'évaluation des incidents de vigilance (matériorivigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident
- ◆ **le contrôle de la qualité en laboratoire** quand des analyses complémentaires sont nécessaires
- ◆ **l'inspection des sites de fabrication** pour vérifier la conformité des activités de mise sur le marché aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi que la conformité des produits fabriqués et de leurs conditions de fabrication au dossier technique produit à l'appui du marquage CE et la robustesse du système de vigilance
- ◆ **le contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français**, par le biais d'un audit annuel. 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 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.

## Les essais cliniques

Les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIU) font l'objet d'une demande d'autorisation à l'ANSM principalement lorsqu'ils portent sur des DM non encore pourvus du marquage CE, ou sur des dispositifs médicaux déjà pourvus du marquage CE mais utilisés dans une nouvelle indication (différente de celle du marquage CE) ou bien lorsque ces essais cliniques nécessitent la pratique d'explorations à risque non négligeable.

En 2012, toutes les demandes d'autorisation ont été délivrées, à l'exception de 11 dossiers qui ont fait l'objet d'un retrait de demande de la part du promoteur. Aucun dossier n'a fait l'objet d'un refus d'autorisation.

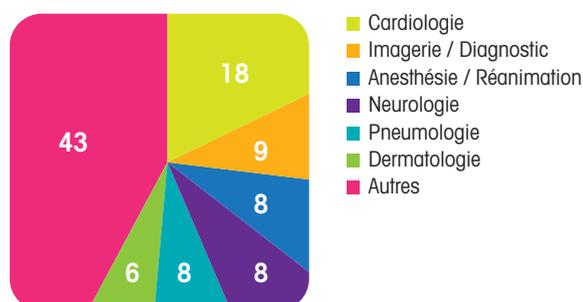
L'ANSM inspecte également les sites d'essais cliniques afin de contrôler les activités d'un essai ou d'un système d'essais, quel que soit le site inspecté, chez le promoteur ou sur les lieux de recherche.

Autorisation des essais cliniques	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre total de dossiers de demandes d'autorisation d'essais cliniques	301	289	351	341	346
- dont essais cliniques portant sur un médicament dont l'administration est liée à l'usage d'un dispositif médical	28	23	25	10	15
Nombre d'autorisations délivrées	272	234	316	306	296

Répartition des essais cliniques par type de promoteurs en 2012 en %



Répartition des essais cliniques par spécialité en %

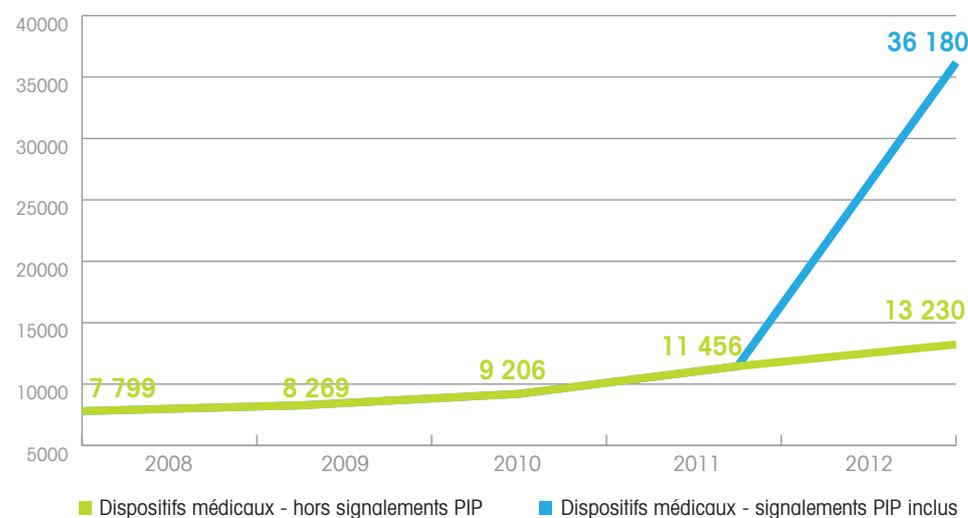


## La surveillance des incidents et risques d'incident survenant avec des dispositifs médicaux

### La matériovigilance

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

#### Signalements de matériovigilance pour les dispositifs médicaux (2008-2012)

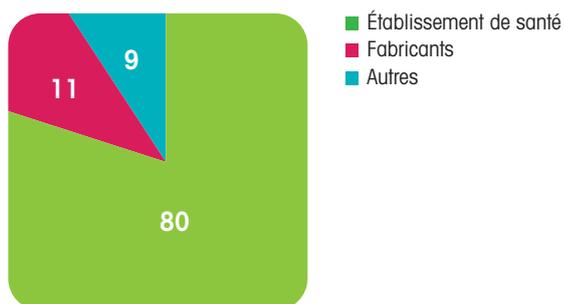


- ◆ Publication mensuelle de la synthèse des incidents de matériovigilance déclarés chez des femmes porteuses d'implants mammaires de marque PIP
- ◆ Recommandations sur les prothèses de hanche ASR du fabricant DePuy rappelées en 2010 – mars 2012
- ◆ Suivi des patients porteurs de sondes de défibrillation Riata – mars 2012
- ◆ Suivi des patients porteurs de sondes de défibrillation Sprint Fidelis – mars 2012
- ◆ Alerte sur les sondes de stimulation ventriculaire gauche St Jude Medical QuickSite et Quick Flex – avril 2012
- ◆ Alerte sur les défibrillateurs cardiaques externes automatiques et semi-automatiques de type Fred Easy – juin 2012
- ◆ Bon usage du stylo injecteur de ViraféronPeg à la suite d'une suspicion de dysfonctionnement – février, mars, juin, juillet 2012
- ◆ Décision portant suspension de la fabrication, de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation des sondes de stimulation cardiaque implantables fabriquées et mises sur le marché par la société Somedics – octobre 2012.

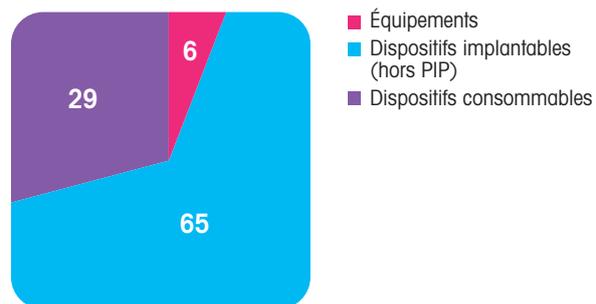
FAITS  
MARQUANTS  
2012

Répartition des mesures prises par l'ANSM	2008	2009	2010	2011	2012
Informations de sécurité émises par les fabricants et relayées par l'ANSM	141	140	281	395	557
Recommandations émises par l'ANSM	4	4	21	6	3
Actions correctives mises en œuvre par les fabricants et validées par l'ANSM	75	45	78	168	169
Enquêtes réalisées auprès des utilisateurs	7	4	9	5	4
Notifications adressées aux États membres européens	14	10	50	62	16

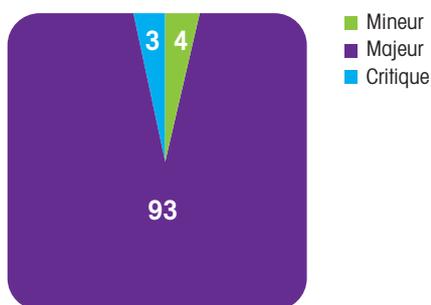
Répartition des signalements 2012, par type de déclarant (PIP inclus) en %



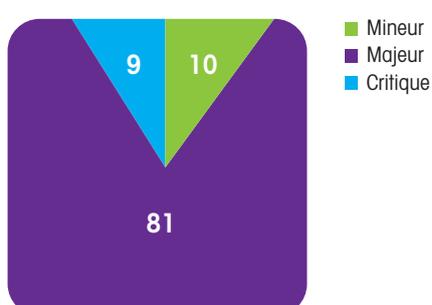
Répartition des signalements 2012 par type de dispositif médical (hors PIP) en %



Répartition des signalements 2012, par type de criticité (PIP inclus) en %



Répartition des signalements 2012, par type de criticité (hors PIP) en %

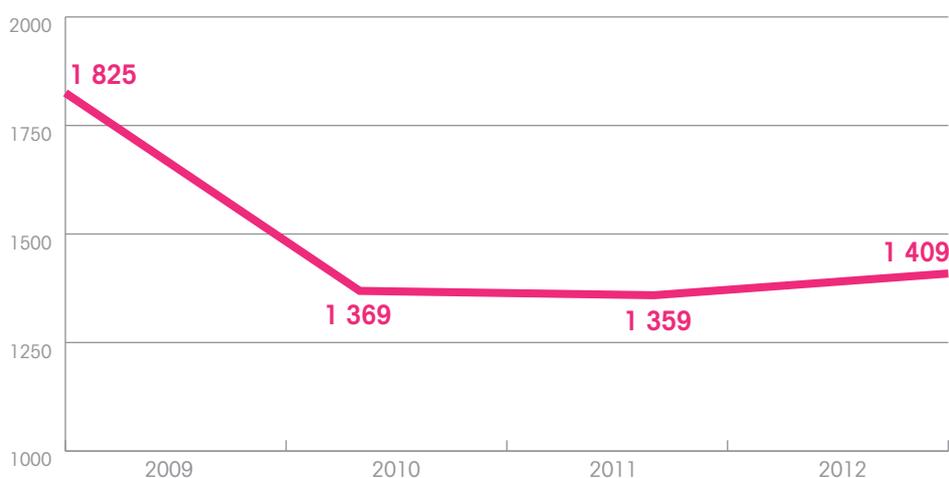


## La réactovigilance

La réactovigilance évalue les incidents et les risques d'incidents 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).

Répartition des mesures prises par l'ANSM	2008	2009	2010	2011	2012
Informations de sécurité émises par les fabricants et relayées par l'ANSM	100	117	188	164	232
Recommandations émises par l'ANSM	2	1	0	1	2
Actions correctives mises en œuvre par les fabricants et validées par l'ANSM	40	18	40	1	3
Notifications adressées aux États membres européens	2	2	9	6	7

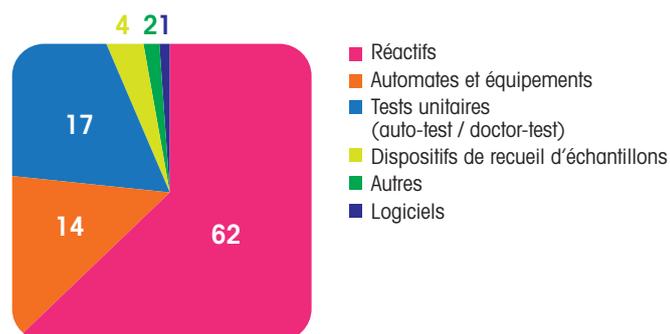
### Signalements 2012 de réactovigilance pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*



### Répartition des signalements 2012 par type de déclarant en %



### Répartition des signalements 2012 par type de Dispositif médical de diagnostic *in vitro* en %



## L'activité du contrôle du marché

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

### Le contrôle du marché et la surveillance des dispositifs médicaux

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	2008	2009	2010	2011	2012
Dispositifs médicaux de classe I	527	469	641	1 307	978
Dispositifs médicaux de classe IIa, IIb, III et DMIA	1 500	1 394	3 726	4 341	3 527
Dispositifs médicaux sur mesure	-	-	-	151	441
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	523	543	970	844	422

## FAITS MARQUANTS ⇒ 2012

- ◆ Conditions de stérilisation des biberons utilisés en établissements de santé – avril 2012
- ◆ Décision fixant une condition particulière concernant des lits médicaux pour adultes équipés de barrières – mai 2012
- ◆ Remise au Parlement d'un rapport sur la sécurité d'emploi des dispositifs médicaux – septembre 2012
- ◆ Gestion de l'approvisionnement en consommables suite au tremblement de terre en Italie – été 2012
- ◆ Décision interdisant la mise sur le marché, l'importation, la distribution en gros et la délivrance au public des dispositifs médicaux d'autodiagnostic du PSA – septembre 2012.

## FOCUS

## Première gestion d'une rupture d'approvisionnement pour des dispositifs médicaux

L'ANSM a participé activement au traitement de l'approvisionnement en consommables, conséquence du séisme survenu en Italie dans la région d'Emilie-Romagne entre le 20 et le 29 mai 2012 où plusieurs usines de production ou de stockage de dispositifs médicaux ou de leurs composants ont été endommagées. Quatre domaines d'activité ont particulièrement été touchés :

- ◆ **les consommables pour machines de dialyse**, utilisées pour les traitements de l'insuffisance rénale chronique et les traitements aigus (services de réanimation) en particulier les lignes à sang qui sont en grande majorité captives au générateur
- ◆ **les consommables pour la circulation extracorporelle (CEC)**, technique invasive qui consiste à remplacer temporairement les fonctions cardiaques et pulmonaires par un système mécanique relié au système vasculaire du patient. Cette technique nécessite une machine cœur poumon (ou console de CEC) et un circuit complet de CEC comportant plusieurs éléments, à usage unique (tuyaux de connexion, oxygénateurs, filtres...), un circuit de cardioplégie est également nécessaire
- ◆ **les consommables d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO)**, technique permettant l'assistance temporaire partielle ou complète de la pompe cardiaque et/ou de l'échangeur gazeux pulmonaire
- ◆ **les consommables pour la récupération de sang périopératoire (RSPO)**, technique transfusionnelle qui permet la récupération de sang épanché lors d'une intervention chirurgicale hémorragique (chirurgies : orthopédique, vasculaire, cardiaque, urgences...) suivi de son administration par voie intraveineuse.

Face à cette situation, l'ANSM, en lien avec la générale de la Santé, s'est mobilisée aux côtés des agences régionales de santé, des professionnels de santé et des fabricants ou distributeurs afin de prévenir tout risque potentiel lié à une non prise en charge des patients nécessitant une hémodialyse, une autotransfusion per-opératoire ou une circulation extracorporelle. Plusieurs actions ont alors été engagées, dont principalement :

- ◆ un suivi rapproché des stocks et des solutions déployées par les fabricants ou distributeurs par l'ANSM
- ◆ la réalisation hebdomadaire par la DGS du suivi des centres en difficulté
- ◆ un échange d'informations permanent entre les différents acteurs.

### Exemples de thématiques engagées en 2012 :

- ◆ amalgames dentaires
- ◆ produits de blanchiment dentaire
- ◆ réservoirs et bouteilles de recueils de lait stérilisés à l'oxyde d'éthylène
- ◆ prothèses totales de hanche à couple de frottement métal/métal
- ◆ produits d'hémodialyse, de nutrition et de perfusion ne contenant pas de phtalates
- ◆ stents flow diverter pour anévrismes cérébraux
- ◆ systèmes de dénervation rénale dans l'hypertension réfractaire
- ◆ tests rapides VHC
- ◆ logiciels de calcul de risque pour la trisomie 21
- ◆ dispositifs d'autotest du PSA.

Ces campagnes ont donné lieu en 2012 à la publication d'un avis et d'une campagne d'information sur l'utilisation des biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène (avril 2012) ainsi qu'à la prise d'une décision d'interdiction de mise sur le marché, d'importation, de distribution en gros et de délivrance au public des dispositifs médicaux d'autotest du PSA (septembre 2012). Les autres campagnes donneront lieu à la publication de rapports d'expertise, le plus souvent, ou de décisions de l'Agence en 2013 et 2014.



### 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 3 250 laboratoires de biologie médicale exerçant en France. Ce contrôle de qualité permet, d'une part, l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire et de la performance globale de réalisation d'un examen et, d'autre part, la surveillance des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés dans les laboratoires.

En 2012, l'Agence a conduit 30 opérations thématiques de contrôle, comprenant plus de 70 examens réalisés par les laboratoires d'analyse de biologie médicale. L'activité a généré la rédaction de 381 comptes rendus individuels.

Laboratoires participant au Contrôle national de qualité	2008	2009	2010	2011	2012
Laboratoires privés ou assimilés	4 012	4 025	4 039	2 375 *	2 243 *
Laboratoires hospitaliers	888	868	861	820	819
Laboratoires de l'EFS	170	169	169	163	160
Laboratoires des centres de lutte contre le cancer	29	29	29	27	27
Laboratoires des armées	20	17	16	13	13
<b>Total</b>	<b>5 119</b>	<b>5 108</b>	<b>5 114</b>	<b>3 398</b>	<b>3 262</b>
Laboratoires Experts « empreintes génétiques »	55	63	63	70	76

\*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.


**FAIT MARQUANT**

**2012**

◆ **Décision sur le contrôle qualité des mammographes numériques**  
- novembre 2012.


**60000**

appareils en service  
en France


**12**

organismes agréés

## Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants et autres

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux a pour objet de s'assurer du maintien des performances des dispositifs médicaux tout au long de la durée de leur exploitation. Le décret 2001-1154 relatif à la maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux transpose pour partie, la directive 97/43/EURATOM (radioprotection des patients et professionnels de santé), pour les dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants. Ce contrôle vise le maintien de la qualité des performances des matériels au cours de leur exploitation. Il concerne environ 60 000 appareils actuellement en service en France.

Dans un premier temps, le choix a porté sur les dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants afin de satisfaire les exigences de la directive EURATOM, les dispositions législatives et réglementaires nationales relatives au contrôle de qualité pouvant s'appliquer à tous les dispositifs médicaux dès lors qu'ils sont inscrits sur la liste arrêtée par le ministre. Depuis 2003, des décisions fixant les modalités du contrôle de qualité ont été progressivement adoptées par l'Agence pour la grande majorité des types d'appareils émetteurs de rayonnements ionisants.

Pour l'exercice de ce contrôle, l'ANSM a procédé à l'agrément de 12 organismes indépendants, comme le prévoit la réglementation (décret 2001-1154). Ces organismes sont chargés de vérifier sur site la conformité aux référentiels de contrôle établis par l'ANSM. Leur agrément est fondé sur une analyse approfondie du dossier technique produit. En cas de doute, lors de l'instruction ou postérieurement, l'ANSM a la faculté de diligenter une inspection. Une cinquantaine d'agréments sont en vigueur à ce jour.

Enfin, 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, 10 268 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.

Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre de nouveaux référentiels	2	0	1	2	1
Nombre d'agréments délivrés	-	15	20	16	9
Nombre de non-conformités déclarées	786	994	1 281	1 973	1 516

## FAITS MARQUANTS

⇒ 2012

- ◆ Remise d'un rapport de la DGS et de l'Agence aux ministres chargés de la Santé – février 2012
- ◆ Publication d'un bilan mensuel des incidents de matériovigilance déclarés chez des femmes porteuses d'implants PIP.

## Bilan des incidents de matériovigilance déclarés chez des femmes porteuses d'implants mammaires de marque PIP

Le 29 mars 2010, l'Agence a suspendu la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse. En novembre 2011, l'affaire des prothèses mammaires fabriquées par la société Poly Implant Prothèse a connu un nouveau rebondissement avec la communication du 1<sup>er</sup> cas de cancer chez une patiente porteuse d'une prothèse mammaire de marque PIP.

Un comité de suivi, piloté par la Direction générale de la Santé et composé de plusieurs institutions dont l'Agence, l'Inca, la Caisse nationale d'Assurance maladie, de représentants de sociétés savantes dans le domaine de la cancérologie, de l'hématologie et de la chirurgie oncologique, reconstructrice et esthétique, et des associations de patientes, a alors été mis en place à la demande du ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé.

Dans le même temps, l'ANSM renforçait ses recommandations :

- ◆ les femmes porteuses d'une prothèse mammaire devaient vérifier la marque de cette prothèse sur la carte qui leur avait été remise. En l'absence de carte, elles devaient contacter leur chirurgien, ou à défaut, l'établissement où avait été pratiquée l'intervention.
- ◆ les patientes porteuses de prothèses PIP devaient consulter leur chirurgien. À cette occasion, une explantation préventive même sans signe clinique de détérioration de l'implant leur était proposée. Si elles ne souhaitaient pas d'explantation, elles devaient bénéficier d'un suivi par échographie mammaire et axillaire tous les 6 mois.
- ◆ toute rupture, toute suspicion de rupture ou de suintement d'une prothèse devait conduire à son explantation ainsi qu'à celle de la seconde prothèse
- ◆ avant toute explantation, quel que soit son motif, un bilan d'imagerie (incluant une mammographie et échographie mammaire et axillaire) récent devait être disponible.

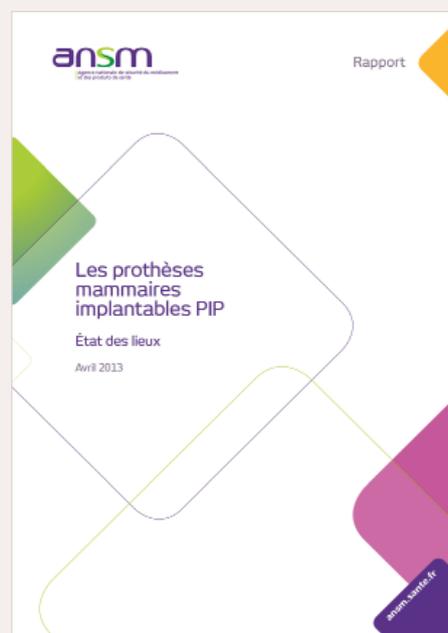
Tout au long de l'année 2012, l'ANSM a organisé le suivi femmes porteuses d'implants mammaires de marque PIP et publié un bilan mensuel des incidents de matériovigilance.

### SYNTHÈSE DES DONNÉES DE MATÉRIOVIGILANCE CONCERNANT LES PROTHÈSES PIP

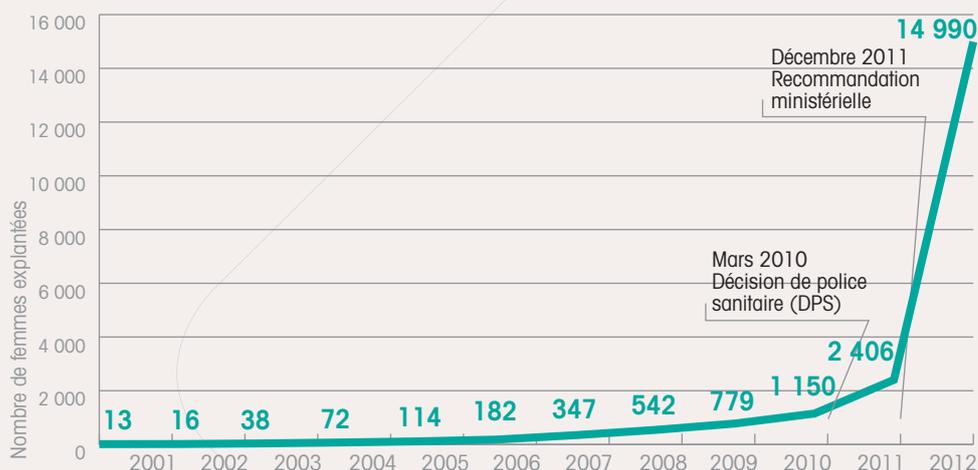
Sur la base des données disponibles à l'ANSM et notamment les volumes de vente, l'Agence estime à 30 000 le nombre de femmes porteuses d'implants mammaires en gel de silicone PIP à la date de la suspension de leur commercialisation le 30 mars 2010. Depuis sa décision de retirer du marché les prothèses, l'Agence observe un suivi régulier des incidents déclarés en matériovigilance\* :

- ◆ 14 990 femmes ont subi une explantation de leur(s) prothèse(s)
- ◆ 5 048 femmes ont rencontré un dysfonctionnement avec leur implant
- ◆ 2 697 femmes ont connu au moins un effet indésirable
- ◆ 64 cas d'adénocarcinomes mammaires ont été déclarés.

\* Données issues du rapport de l'ANSM publié en avril 2013.

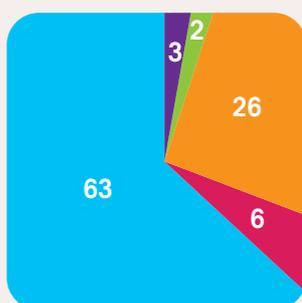


Les données recueillies par l'ANSM indiquent que 14 990 femmes (25 644 implants) ont subi une explantation de leur(s) prothèse(s) en gel de silicone PIP entre 2001 et fin décembre 2012



Courbe du nombre de femmes porteuses d'implants PIP ayant subi une explantation.

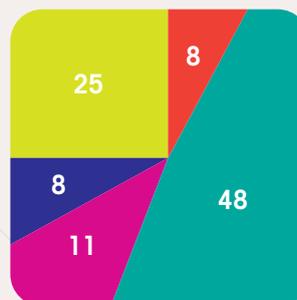
#### Répartition des dysfonctionnements des implants en %



- Changement de couleur de l'implant
- Dysfonctionnement divers (coupure, trou, désagrément, défaut visible)
- Perspiration de l'implant
- Plis, vague, retournement de l'implant
- Rupture

Le taux d'implants PIP défectueux est de 25,9% (6 644 / 25 644)

#### Répartition des réactions inflammatoires en %



- Coques de divers stades
- Épanchement
- Inflammation ou infections
- Silicone, adénopathie et lymphorées
- Autres réactions

Les inflammations et les infections représentent 8% des effets observés chez les femmes

FOCUS

## FAITS MARQUANTS

⇒ 2012

- ◆ Publication du décret 2012-743 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour des dispositifs médicaux
- ◆ Publication du décret 2012-744 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- ◆ Parution de la décision du directeur général de l'ANSM fixant les règles d'élaboration du numéro interne de référencement pour le dépôt des dossiers de publicité pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

## 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.

Désormais, toute publicité faite auprès du public ou auprès de professionnels de santé pour certaines catégories de produits est soumise à autorisation par l'ANSM. Le décret paru en mai 2012 définit les modalités d'application du nouveau régime d'autorisation de la publicité pour les dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine : modalités de dépôt de la demande d'autorisation, modalités d'instruction de cette demande par l'ANSM et modalités de délivrance de l'autorisation. Le non-respect de ces règles est sanctionné.

Depuis novembre 2012, les fabricants et distributeurs adressent les dossiers de publicité déjà diffusés qui seront encore publiques en 2013. En 2012, une période unique de dépôts a été organisée en novembre/décembre 2012 pour une régularisation d'autorisation de ces publicités avant le 1<sup>er</sup> mars 2013. Environ 800 dossiers ont été déposés pour cette période de dépôt.

Les premières autorisations *a priori* interviendront en 2013.

800

dossiers déposés  
en novembre/  
décembre  
2012

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## LES PRODUITS COSMÉTIQUES ET LES AUTRES PRODUITS

### Les produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont régis par la directive 76/768/CE modifiée qui stipule que ces produits sont mis sur le marché sous la responsabilité du fabricant, ou de son représentant. Ils arrivent donc sur le marché sans autorisation préalable mais ils doivent remplir certaines conditions :

- ◆ ne pas nuire à la santé humaine dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'emploi
- ◆ faire mention de leur composition pour l'information des consommateurs.

Les opérateurs, notamment les fabricants et les responsables de la mise sur le marché doivent 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).

En complément, la réglementation prévoit 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 susceptible 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.

## FAIT MARQUANT

# ⇒ 2012

- ◆ Mise en garde sur les risques liés à l'utilisation de produits de coloration capillaire de la marque Royal Henna – octobre 2012.

Le contrôle du marché des produits cosmétiques est assuré à la fois par l'ANSM et la DGCCRF qui mutualisent leurs interventions dans le domaine de l'inspection et des contrôles en laboratoire. L'ANSM 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 instaurée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 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 communautaire.

L'ANSM inspecte les fabricants de produits cosmétiques et contrôle les produits dans ses laboratoires pour vérifier la conformité des pratiques et des produits à la réglementation en vigueur et aux normes de bonnes pratiques de fabrication.

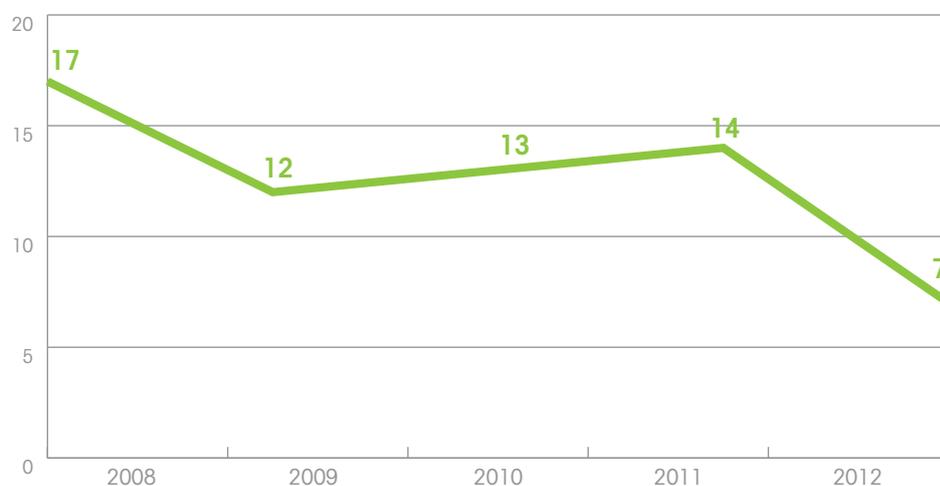
### Les essais cliniques

L'ANSM autorise les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques. Son travail consiste à vérifier si la sécurité du produit et du consommateur est garantie.

Autorisation des essais cliniques	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre total de dossiers de demandes d'autorisation d'essais cliniques	17	12	13	14	7*

\*3 demandes ont fait l'objet d'un retrait par le promoteur.

#### Demandes d'autorisation d'essais cliniques pour des produits cosmétiques (2008 - 2012)



Nombre total de dossiers de demandes d'autorisation d'essais cliniques. En 2012, 3 demandes ont fait l'objet d'un retrait par le promoteur.

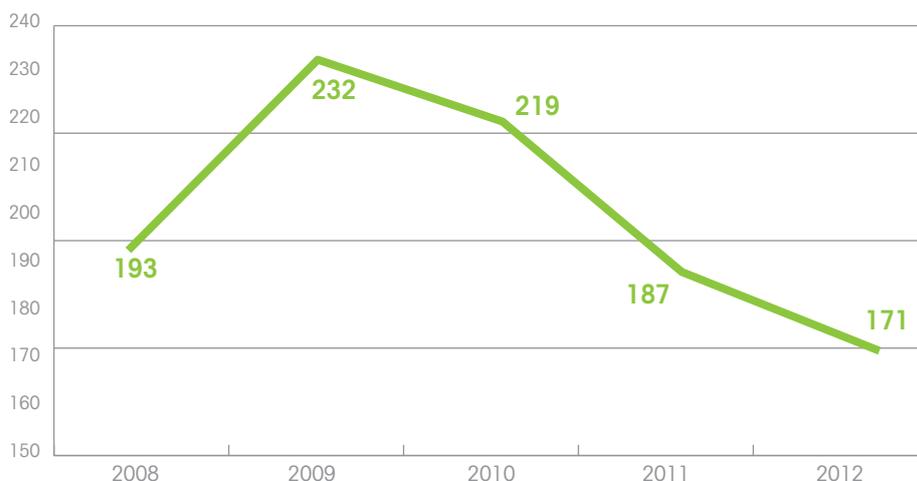
## La surveillance des risques associés aux produits cosmétiques : la cosmétovigilance

L'ANSM assure la surveillance des effets indésirables des produits cosmétiques, et prend des mesures destinées à mieux encadrer l'utilisation des produits cosmétiques et des substances qui entrent dans leur composition.

Le système de cosmétovigilance, instauré en 2004 par la loi de santé publique, repose sur la déclaration par les professionnels de santé des effets indésirables graves ou susceptibles de revêtir un caractère de gravité liés à l'utilisation d'un produit cosmétique, le recueil et l'enregistrement, l'évaluation de l'imputabilité, de la gravité et de l'impact en termes de santé publique par l'ANSM, et la prise de mesures correctives.



### Signalements de cosmétovigilance (2008-2012)



### Répartition des signalements de cosmétovigilance par type de déclarant - 2012 en %



## Le contrôle du marché

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, souvent pluriannuelles. C'est le cas des parabènes ou des nanoparticules.

## Substances évaluées en 2012

- ◆ Octyl methoxycinnamate
- ◆ Phénoxyéthanol
- ◆ 4-méthylbenzylidène camphor
- ◆ Acide 2-hydroxyéthyl pycramique
- ◆ Musc xylène et musc cétone.

## Actions 2012

- ◆ Publication du rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques – avril 2012
- ◆ Décision de police sanitaire portant retrait et interdiction de la fabrication, de l'importation, de l'exportation, de la distribution en gros, de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit et de l'utilisation de produits cosmétiques contenant la substance chloroacetamide – juin 2012
- ◆ Publication du rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques – juin 2012
- ◆ Publication du rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation du 4-méthylbenzylidène camphor dans les produits cosmétique – juin 2012
- ◆ Publication du rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'acide 2-hydroxyéthyl pycramique dans les produits cosmétiques – juillet 2012
- ◆ Information sur l'utilisation du triclosan en tant que conservateur dans les produits cosmétiques – octobre 2012
- ◆ Publication du rapport d'évaluation du risque lié à l'utilisation du musc xylène et du musc cétone dans les produits cosmétiques – octobre 2012.



## 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. Il n'existe pas de réglementation européenne harmonisée. Néanmoins, les produits de tatouage sont traités dans le cadre du Conseil de l'Europe par le Comité d'experts sur les produits cosmétiques. Quelques pays, à l'instar de la France, se sont dotés d'une réglementation nationale en matière de tatouage. Ainsi, ces produits sont réglementés depuis la loi de santé publique de 2004 et relèvent de la compétence de l'ANSM. Le cadre réglementaire précisé par le décret n°2008-210 du 3 mars 2008 reprend l'essentiel des dispositions applicables aux produits cosmétiques et notamment :

- ◆ l'obligation de déclaration des établissements
- ◆ les exigences de qualification du personnel
- ◆ l'obligation de conformité à l'étiquetage
- ◆ la mise à disposition des autorités de contrôle d'un dossier technique comportant notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine
- ◆ l'officialisation d'un système de vigilance
- ◆ la composition des produits de tatouage en fixant par arrêté la liste des substances qui ne peuvent pas entrer dans leur composition et la liste des substances qui peuvent entrer dans leur composition sous réserve de respecter des restrictions et conditions fixées par cette liste.

En 2012, l'ANSM a procédé au contrôle en laboratoire de deux encres de tatouage, saisies chez un fabricant qui assurait des ventes par Internet, afin de vérifier leur stérilité. Une des deux encres s'est révélée non conforme. Les résultats ont été transmis à la DGCCRF qui s'est rapprochée des autorités luxembourgeoises, la société ayant déménagé au Luxembourg pour éviter toutes poursuites administratives et judiciaires. La DGCCRF s'est par ailleurs assurée qu'il n'y avait plus de produits disponibles en France. Elle a également lancé en 2012 une campagne plus globale sur les encres de tatouages pour laquelle l'ANSM a analysé une trentaine de lots entre fin 2012 et début 2013.

### FAITS MARQUANTS

⇒ 2012

- ◆ Travaux de préparation d'un projet d'arrêté listant les substances à interdire pour les produits de tatouage
- ◆ Opération de contrôle en laboratoire de stérilité de 2 encres de tatouage – février 2012.

## Les produits biocides

Destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, les biocides sont par définition des produits actifs et donc susceptibles d'induire des effets néfastes sur l'homme, l'animal ou l'environnement. La directive communautaire 98/8/CE relative à la mise sur le marché des produits biocides a pour objectif l'harmonisation de la réglementation de l'Union européenne afin d'assurer pour l'homme et son environnement un niveau élevé de protection. La mise en œuvre réglementaire s'articule en deux étapes : une évaluation des substances actives biocides aboutissant ou non à leur inscription sur une liste positive européenne, et une évaluation des produits qui les contiennent en vue de la détention d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) nationale avec des exigences communes au niveau européen.

En France, les AMM sont délivrées par le ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement (MEDDTL) sur la base d'un avis scientifique motivé, d'un rapport d'évaluation de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). L'ANSM, dans le cadre de cette collaboration avec l'Anses, établit pour sa part un rapport de l'Anses concernant l'efficacité microbiologique et répulsive et les risques de certains produits biocides :

- ◆ produits de désinfection des mains saines (TP 1)
- ◆ produits destinés à la désinfection des surfaces en milieux de soins et des véhicules à usage sanitaire (TP 2)
- ◆ répulsifs corporels (TP 19) sans action thérapeutique sur la peau saine et destinés à repousser les insectes et les acariens.

### FAIT MARQUANT

⇒ 2012

- ◆ Opération de contrôle de stérilité de 9 produits biocides selon la Pharmacopée européenne, dont 5 déclarés non conformes.



2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## L'INSPECTION ET LA GESTION DES ÉTABLISSEMENTS

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 ce, 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 cadres réglementaires opposables sont bien mis en œuvre.

L'inspection permet donc 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 sur lesquels ils interviennent et qui sont mis sur le marché, y compris en ce qui concerne les matières premières entrant dans la composition de ces produits.

Le programme d'inspection 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.

## L'inspection des médicaments et la gestion des établissements pharmaceutiques

En 2012, le nombre d'inspections d'établissements pharmaceutiques a légèrement diminué (276 pour 2012 contre 321 en 2011). Toutefois, la mondialisation et la survenue de problèmes de production (tant en France qu'à l'international) obligent l'ANSM à étendre le champ de ses inspections, à l'étranger notamment pour garantir que les médicaments disponibles sur le marché français répondent aux critères d'exigence imposés par la loi française.

Fin 2012, l'ANSM recense en France 706 établissements pharmaceutiques (dont 165 exploitants exclusifs et 541 fabricants) et 400 distributeurs en gros (certains disposants de plusieurs statuts). 276 des établissements exploitants, fabricants et importateurs ont été inspectés, 24 ont fait l'objet d'une mise en demeure et 2 établissements ont fait l'objet d'une décision de suspension d'activité.

L'activité d'inspection porte sur la vérification des conditions de fabrication et de distribution des médicaments mais aussi sur les systèmes de pharmacovigilance. En 2012, l'ANSM a réalisé 276 inspections dans le domaine du médicament, soit près de 40 % du nombre total d'inspections.

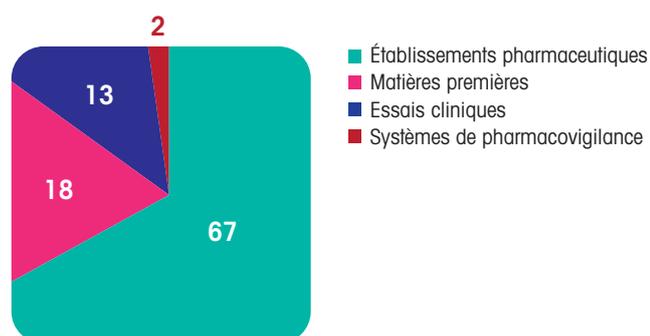


Inspection des matières premières	2008	2009	2010	2011	2012
Inspections sur site	78	90	91	105	75
- dont en France	58	67	70	77	55
- dont à l'étranger	20	23	21	28	20
Mises en demeure	1	-	-	2	7
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	1	0

Inspection des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants et distributeurs)	2008	2009	2010	2011	2012
Inspections sur site	343	359	344	321	276
- dont en France	320	328	269	236	244
- dont à l'étranger	23	31	85	85	32
Mises en demeure et décisions de police sanitaire	-	-	-	18	26
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	1	2	3

Inspection des systèmes de pharmacovigilance	2008	2009	2010	2011	2012
Inspections sur site	8	9	15	17	9
- dont en France	5	7	-	16	8
- dont à l'étranger	3	2	-	1	1
Mises en demeure	-	-	-	4	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	1	0

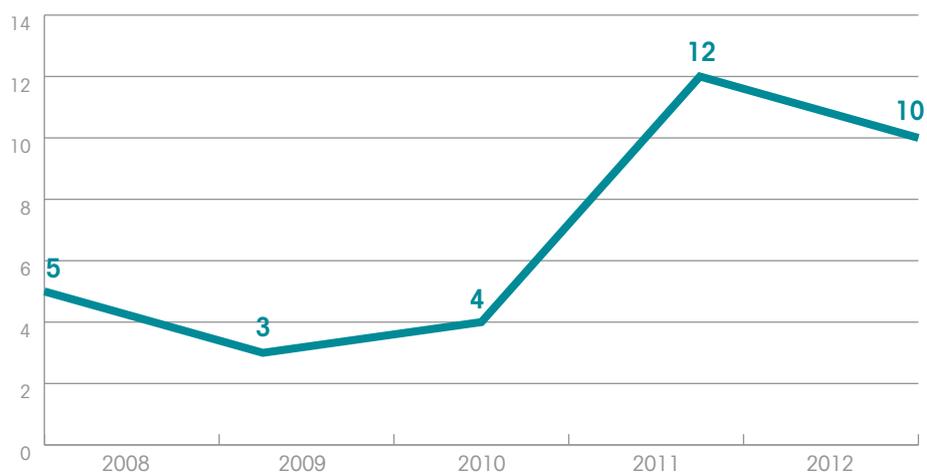
### Inspections 2012 par domaine d'activité en %



40%  
du nombre total  
d'inspections ...

... sont réalisées  
dans le domaine  
du médicament

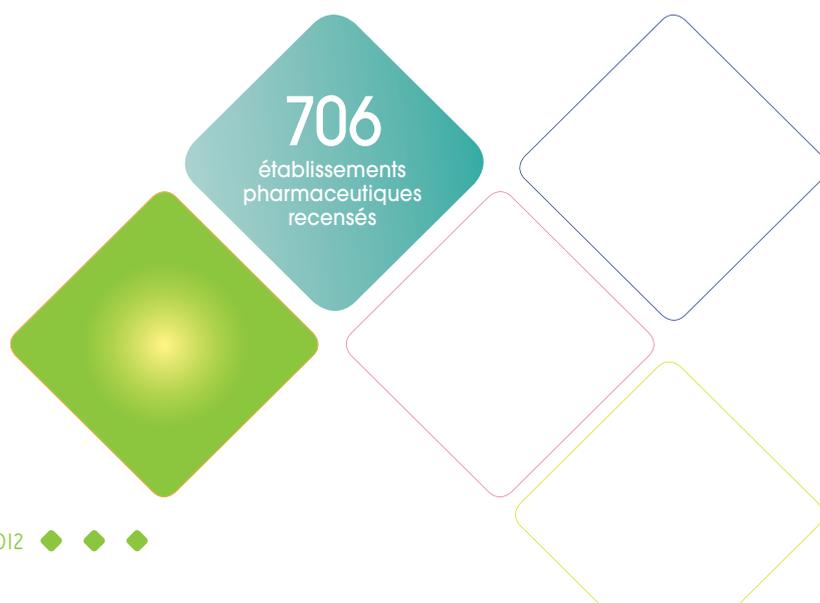
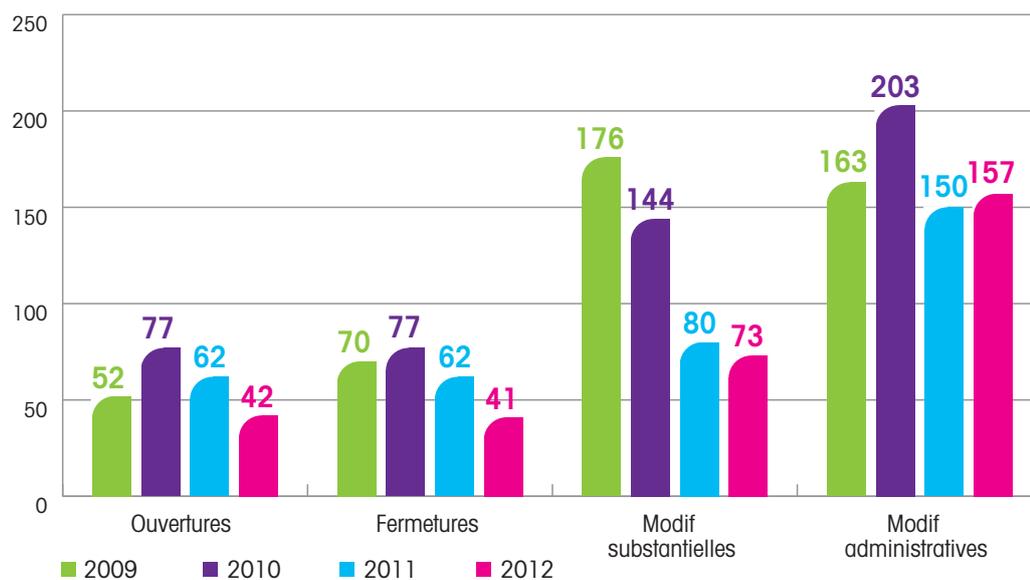
### Décisions de police sanitaire (2008 - 2012)



Nombre de décisions prises dans l'année. En 2011, 2 des 12 décisions ont été abrogées.

Gestion administrative des établissements pharmaceutiques		2012
<b>Établissements titulaires ou exploitants</b>		
Autorisations		42
Modifications administratives		230
Décisions actant la suspension d'activité d'établissements pharmaceutiques		2
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection		162
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés à la demande des opérateurs		4
<b>Établissements de « matières premières »</b>		
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection		77
- dont certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés à la demande des opérateurs		30

### Gestion administrative des établissements : comparatif 2009/2012



## L'inspection des dispositifs médicaux et la gestion des établissements

Le programme d'inspection en matière de dispositifs médicaux est dicté par 5 critères :

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

S'adjoignent à ce programme de contrôle des opérateurs, des inspections spécifiques de l'organisme habilité par la France pour la certification des dispositifs médicaux (5 en 2012, notamment à la demande de la commission européenne).

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 plein essor. En cas de non-conformité, selon leur niveau de gravité et la qualité des engagements formulés par l'opérateur pour se remettre en conformité, l'ANSM dispose d'un arsenal de mesures prises dans l'intérêt du patient : information de l'organisme notifié ayant délivré le marquage CE, suspension de la totalité ou d'une partie des produits, voire des activités de l'opérateur et information des clients (hôpitaux, cliniques, laboratoires privés ou publics...).

Le nombre d'établissements inspectés dans le domaine des dispositifs médicaux est relativement stable par rapport à 2011. En 2012, l'ANSM a réalisé 119 inspections dans le domaine des dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro*, soit 17% du nombre total d'inspections. L'inspection des DM se caractérise par un taux important d'inspections inopinées (plus de 30%).

La France compte sensiblement 3 000 fabricants de dispositifs médicaux, 21 ont fait l'objet d'une mise en demeure et 1 établissement a fait l'objet d'une décision de police sanitaire.

### FAITS MARQUANTS

⇒ 2012

- ◆ Finalisation de la campagne d'inspection des fabricants d'implants mammaires
- ◆ Campagne d'inspection des prestataires de services et distributeurs de dispositifs médicaux pour le retour des patients à domicile
- ◆ Engagement de campagnes d'inspection des fabricants de prothèses de hanche et prothèses de genou
- ◆ Campagne d'inspection des fabricants et distributeurs de biberons utilisés en établissements de santé
- ◆ Décision de police sanitaire concernant la suspension de la fabrication, de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation de certaines sondes de stimulation cardiaque implantables.

Inspection des fabricants	2008	2009	2010	2011	2012
Dispositifs médicaux	77	59	88	92	83
- dont inspections réalisées à l'étranger	-	-	-	8	6
- dont inspections réalisées à la demande d'une organisation internationale	-	-	-	8	8
Nombre de produits prélevés	-	-	-	39	34
Nombre de mises en demeure	18	4	5	14	21
Nombre de décisions de police sanitaire	0	0	1	2	1
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	0	2
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	32	29	37	41	36
- dont inspections réalisées à l'étranger	-	-	-	5	2
- dont inspections réalisées à la demande d'une organisation internationale	-	-	-	1	3
Nombre de produits prélevés	-	-	-	0	0
Nombre de mises en demeure	9	0	4	12	0
Nombre de décisions de police sanitaire	0	0	0	2	0
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	1	1

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

## FAITS MARQUANTS ⇒ 2012

### SYNTHÈSES D'INSPECTIONS PUBLIÉES EN 2012 :

- ◆ Campagne d'inspections des prothésistes dentaires – février 2012
- ◆ Campagne d'inspections des produits injectables de comblements des rides – février 2012

119

inspections  
de fabricant de  
DM et de DIV

17%

du nombre total  
d'inspections

## L'inspection des produits cosmétiques et la gestion des établissements

L'ANSM inspecte les fabricants de cosmétiques pour vérifier la conformité des pratiques de fabrication, de distribution, d'importation et d'exportation des produits à la réglementation en vigueur. Dans ce domaine, elle travaille en étroite collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole d'accord qui prévoit la préparation d'un programme annuel de contrôle de marché des produits à visée non thérapeutique.

### FAIT MARQUANT

⇒ 2012

- ◆ Opération de contrôle de stérilité de 9 produits biocides selon la Pharmacopée européenne, dont 5 déclarés non conformes.

Inspection des établissements de produits cosmétiques	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre total d'inspections	63	60	52	55	48
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	nc	nc	nc	1	0
Nombre de produits prélevés	nc	nc	nc	85	39
Nombre de mises en demeure	nc	nc	nc	5	5
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

Gestion des établissements de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre total d'établissements déclarés	1 500	-	-	1 538	1 590



13%

des inspections  
sont réalisées  
à l'étranger

## 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 provient de pays extérieurs à l'Union européenne. Ce phénomène concerne aussi la fabrication des produits finis, 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 des systèmes d'inspection.

Cela est particulièrement vrai dans le domaine de l'inspection où l'ANSM est amenée à aller de plus en plus loin. Sur les 696 inspections réalisées en 2012, 87 ont été menées à l'étranger (en dehors de l'Union européenne), soit près de 13% du total des inspections réalisées par l'ANSM. Ces inspections s'assurent des conditions de réalisation des essais cliniques ou de fabrication des matières premières et des produits finis fabriqués à l'étranger mais commercialisés en France, et vérifient qu'ils répondent aux critères d'exigences de la réglementation française. Ces inspections concernent principalement des médicaments chimiques ou biologiques et les matières premières à usage pharmaceutique (substances actives en particulier). Elles portent également sur des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

Pour cela, l'ANSM peut compter sur son propre corps d'inspecteurs mais s'appuie également sur les compétences de ses homologues européens avec lesquels elle a signé des accords de reconnaissance mutuelle en matière d'inspection. 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.

Inspections France / étranger	2012		
	Nombre total d'inspection	- dont France	- dont étranger
Inspections des essais cliniques	54	30	24
Inspection des essais non cliniques	26	25	1
Inspection des médicaments	276	223	32
Inspection des matières premières	75	55	20
Inspection des systèmes de pharmacovigilance	9	8	1
Inspection des lactariums	11	11	0
Inspection des organes, tissus, cellules	22	22	0
Inspection des Produits sanguins labiles	34	33	1
Inspection sécurité et sûreté biologiques	22	22	0
Inspection des dispositifs médicaux	83	77	6
Inspection des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	36	34	2
Inspection des produits cosmétiques	48	48	0

FOCUS

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

## LE CONTRÔLE 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 Focus sur les vaccins et les médicaments dérivés du sang page 156)
- ◆ 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 2012

- ◆ Campagne de contrôles en laboratoire dans le cadre de la suspension d'activité des laboratoires Génopharm/Alkopharm dont des anticancéreux, rupture de stock et alternatives thérapeutiques à mettre en place
- ◆ Contrôle en laboratoire dans le cadre de l'alerte mondiale suite à l'inspection FDA des laboratoires BEN VENUE avec mise en évidence de problèmes majeurs de BPF : nombreux produits anticancéreux en procédure centralisée (CAP) circulant sur le marché français avec un risque de rupture de certains d'entre eux en cas de retrait et contrôles en laboratoire de la qualité des spécialités : BICNU, HEXVIX, VISTIDE, TORISEL, ANGIOX, TOMUDEX. Résultats conformes sur l'ensemble des lots contrôlés – Janvier 2012
- ◆ Contrôle en laboratoire de la qualité (taux d'impuretés et cinétique de dégradation) des médicaments à base de suxamethonium (princeps et génériques) et de l'ensemble des médicaments à base de curares – août 2012
- ◆ Contrôle en laboratoire des vaccins dans le contexte de la pénurie mondiale d'Immucyst – août 2012
- ◆ Suite à des remontées de pharmacovigilance, suivi de la qualité de différentes héparines sodiques – décembre 2012
- ◆ Contrôle en laboratoire de médicaments en provenance du Pakistan, suspectés dans l'hospitalisation de 400 personnes pour aplasie médullaire – demande du gouvernement Pakistanais – février 2012
- ◆ Contrôle des médicaments chimiques du stock d'État (antiviraux, antibiotiques et vaccins anti varioliques) – avril et novembre 2012
- ◆ Campagne de contrôles en laboratoire pour la recherche de phtalates dans les médicaments – mai 2012
- ◆ Médicaments et paludisme : mise au point d'une nouvelle méthode de contrôle de la qualité et organisation d'une étude collaborative impliquant 7 laboratoires africains – juin 2012 avec publication dans une revue scientifique
- ◆ Arrêté de mise en application de la 11<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée française en ligne, gratuit pour tous les utilisateurs – juin 2012
- ◆ Nombreuses sollicitations des douanes ou instances judiciaires pour la recherche d'hormones de croissance sur des produits provenant principalement de Chine.

## 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 :

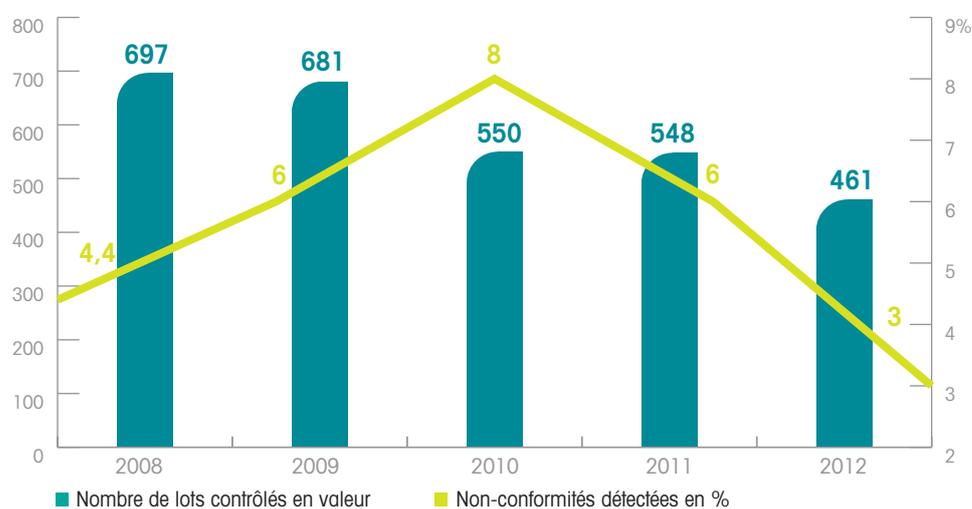
- ◆ **des enquêtes programmées issues de choix fondés sur une analyse de risque préalable.** Cette analyse est réalisée de façon qualitative et/ou quantitative selon un modèle de cotation développé par le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCLs). Les critères sont 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 2012, le nombre de non-conformités mises en évidence pour l'ensemble des médicaments, matières premières chimiques et plantes contrôlés s'élève à 3% (15/461) pour les contrôles programmés et 21% (34/165) pour les contrôles réalisés en urgence pour suspicion de défaut de qualité. Un suivi adapté est mis en place pour chaque non-conformité décelée.

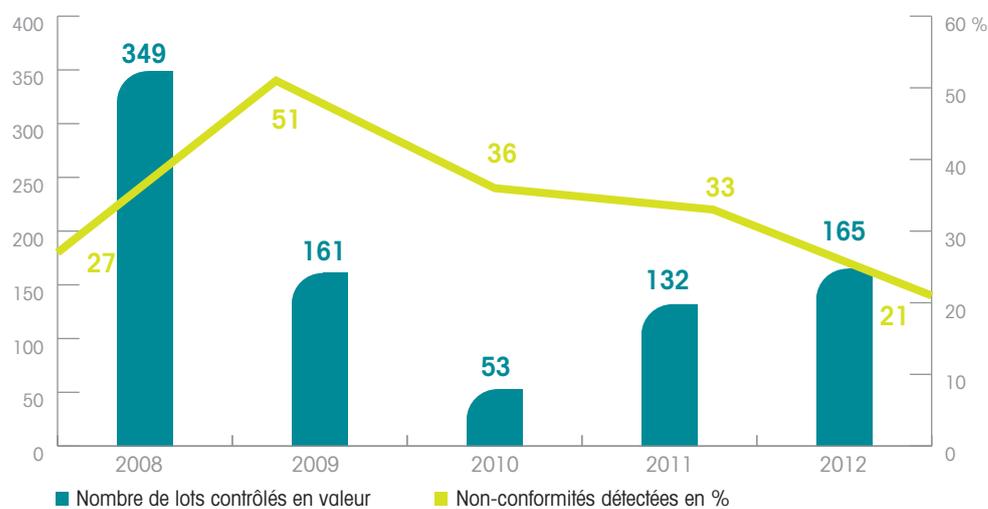


Pharmacopée	2008	2009	2010	2011	2012
Études de monographie pour la pharmacopée française	196	234	156	123	114
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	184	163	116	224	126

### Contrôle des médicaments pour le marché européen dans le cadre d'enquêtes programmées (2008 - 2012)



### Contrôle des médicaments pour le marché européen dans le cadre de contrôle réalisés en urgence (2008 - 2012)



## FOCUS

## Place de l'ANSM dans la libération des lots de vaccins et les médicaments dérivés du sang au laboratoire

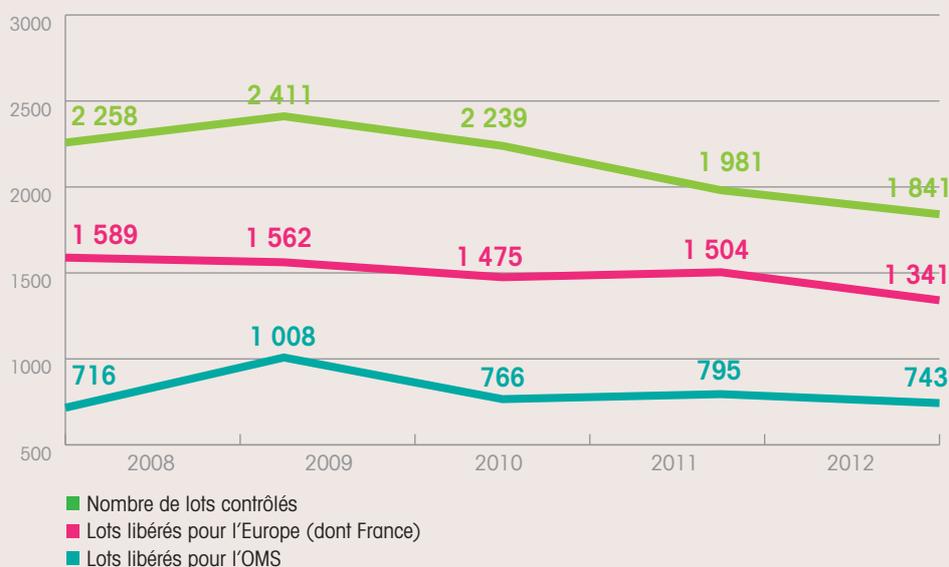
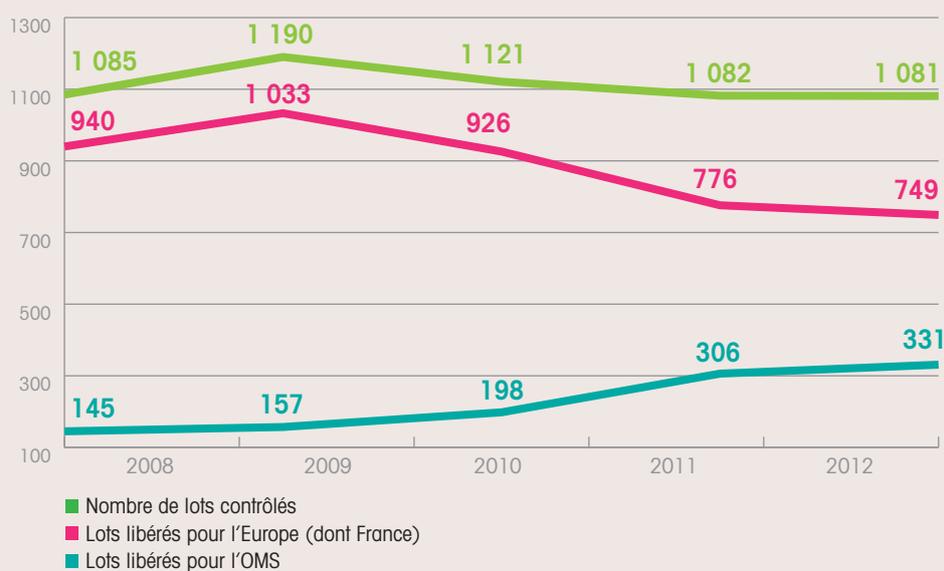
L'arrêt de la transmission, voire l'éradication de certaines maladies, sont pour la plupart le seul fait des campagnes de vaccination. Dans le cadre de la politique vaccinale, l'ANSM occupe une place de premier rang. Son action est triple : comme pour tout autre médicament, elle évalue la sécurité d'emploi des vaccins avant leur mise sur le marché et tout au long de leur vie, elle contrôle chaque lot avant sa commercialisation sur le marché français ou européen, et elle inspecte les sites de production.

Avant sa mise sur le marché par un fabricant en Europe, chaque lot de vaccins doit être libéré par une autorité nationale. En France, c'est l'ANSM qui assure cette libération, en qualité de laboratoire national officiel de contrôle. L'expertise réalisée sur chaque lot de vaccins est double : elle porte à la fois sur des contrôles en laboratoire indépendants en termes d'identité, d'efficacité et de sécurité du vaccin et une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant. Pour chaque vaccin, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments à Strasbourg (DEQM – Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests.

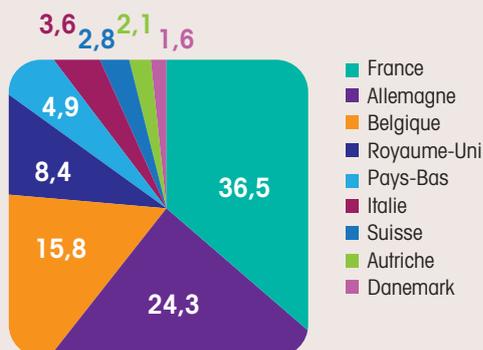
La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. **L'activité de l'ANSM dans ce domaine représente selon les années de 35 à 40 % de la totalité des lots libérés en Europe, et 55 % des doses de vaccins utilisés en France pour 2012.** En 2012, 1 758 lots de 32 spécialités de vaccins provenant de 6 fabricants ont été libérés par l'ANSM, dont la majorité pour le marché européen (76 %), les autres lots étant destinés aux appels d'offres des Nations Unies pour le compte de l'OMS, ou à des demandes directes d'exportation vers des pays tiers. Cette place prépondérante de l'ANSM s'explique par la reconnaissance de sa compétence au niveau européen et international, reposant sur le bénéfice des trois métiers qu'elle exerce : évaluation, contrôle et inspection. C'est cette même interaction entre les trois métiers qui favorise l'efficacité de la libération de lots.

L'ANSM joue également un rôle important en Europe dans le domaine des médicaments dérivés du sang en assurant une activité de libération de lots et un rôle prépondérant dans le cadre de la réglementation sur le contrôle de ces produits (groupe 6B de la Pharmacopée Européenne). Comme tout médicament, il est soumis à une Autorisation de mise sur le marché mais sa mise sur le marché s'accompagne nécessairement d'une libération de lots similaire à celle des vaccins compte tenu de leur composition.



*Libération des lots de vaccins (2008 - 2012)**Libération des médicaments dérivés du sang (2008 - 2012)*

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



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



**FAITS MARQUANTS**

⇒ 2012

- ◆ Libération des lots de vaccins antigrippaux (campagne hémisphère nord 2012-2013) – août 2012
- ◆ Contrôle en laboratoire du vaccin Typhim – arrêt de libération pour non-conformité – septembre/octobre 2012
- ◆ Suivi dans le cadre de la suspension temporaire de la distribution et de la délivrance du vaccin Agrippal – octobre/novembre 2012
- ◆ Poursuite de la campagne de contrôle des immunoglobulines intraveineuses pour vérification de l'absence de risque thromboembolique par la mesure du TGA sur tous les lots libérés en Europe (par les OMCLs : France, Autriche et Allemagne).

**35 à 40%**  
des vaccins du marché européen sont libérés par l'ANSM

**55%**  
des vaccins du marché français sont libérés par l'ANSM



FOCUS

## 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. Elle participe également au développement d'études collaboratives et de méthodes alternatives de contrôle dans le cadre de son activité de recherche/développement.

Contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre de dispositifs médicaux contrôlé	65	5	97	129	145
Nombre de lots contrôlés dans le cadre du maintien du stock stratégique d'État	-	42	3	-	66
Nombre de non-conformités décelé	2	4	22	14	7

### Contrôles programmés pour 2012 ou réalisés dans un contexte d'urgence

- ◆ Réalisation en enquête programmée ou dans un contexte d'urgence de contrôles sur des prothèses mammaires
- ◆ Réalisation d'une opération de contrôle en laboratoire sur les lentilles de contacts dans le but de finaliser la norme NF S 11820 – février 2012
- ◆ Réalisation d'une opération de contrôle en laboratoire sur les dispositifs médicaux en PVC (tubulure contenant des phtalates).
- ◆ Réalisation d'une opération de contrôle en laboratoire sur les biberons. Recherche de résidus éventuels d'oxyde d'éthylène – avril 2012
- ◆ Réalisation d'une opération de contrôle en laboratoire sur les produits de blanchiment des dents – mai 2012
- ◆ Réalisation d'une opération de contrôle en laboratoire sur les produits de blanchiment de la peau – juillet 2012
- ◆ Réalisation d'opérations de contrôle en laboratoire sur des kits de blanchiment dentaires
- ◆ Dans le cadre du contrôle en laboratoire sur les dispositifs médicaux du stock d'État, contrôle des lots d'aiguilles bifurquées (essai de stérilité).

FAITS  
MARQUANTS

⇒ 2012

135

Produits  
cosmétiques  
contrôlés

## Les campagnes de contrôle en laboratoire des produits cosmétiques

Dans le domaine du contrôle en laboratoire, l'ANSM travaille en étroite collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole d'accord qui prévoit la préparation d'un programme annuel de contrôle de marché des produits à visée non thérapeutique.

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, l'ANSM exerce plusieurs types d'activités :

- ◆ la réalisation de contrôles en laboratoire dans le cadre de la surveillance du marché dans un contexte programmé ou pour des demandes ponctuelles (contrôles dits « en urgence »)
- ◆ la contribution à l'élaboration de normes et référentiels AFNOR, ISO et/ou CEN relatifs aux cosmétiques au niveau européen et international.

Pour les produits cosmétiques, diverses analyses peuvent être réalisées avec notamment :

- ◆ des dosages, de substances soumises à restriction ou d'agents conservateurs ou encore de filtres solaires
- ◆ des recherches de substances interdites par exemple glucocorticoïdes, hydroquinone, phtalates, etc.
- ◆ des mesures de l'efficacité des produits de protection solaire (mesures des indices de protection UVB *in vitro*)
- ◆ des contrôles de propreté microbiologiques et de l'efficacité des systèmes conservateurs des produits finis.

L'ANSM participe également au développement d'études collaboratives et de méthodes alternatives de contrôle dans le cadre de son activité de recherche/développement.

29%  
de non-conformités

## Enquêtes de surveillance du marché programmées en partenariat avec la DGCCRF

En 2012, le programme a porté sur 40 produits cosmétiques masculins recherche de monomères résiduels d'acrylamides (ANSM), de nitrosamines (ANSM) et de phtalates (DGCCRF). Hors programme, des recherches spécifiques ont été effectuées à la demande de la DGCCRF : contrôle des indices de protection solaire UVB *in vitro*, pour 5 produits, recherche des glucocorticoïdes dans 6 produits et des résidus de monomères d'acrylamides dans un produit.

Contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et tatouages	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre de produits cosmétiques contrôlés	234	269	161	217	135
Nombre de non-conformités décelées	21	35	28	18	39

## FAITS MARQUANTS ⇒ 2012

- ◆ 22 produits cosmétiques ont fait l'objet de contrôles en urgence
- ◆ Opération de contrôle en laboratoire de 16 eaux de toilette et parfums, pour l'identification et le dosage de 24 Substances parfumantes allergisantes volatiles (SPAV) (annexe III de la directive 76/768/CEE modifiée) et de 8 phtalates interdits réglementés à l'annexe II de cette même directive
- ◆ Mise au point d'une méthode de détection des phtalates dans les produits cosmétiques et poursuite de la standardisation des mesures des indices de protection UVB *in vitro*
- ◆ Opération de contrôle de 43 échantillons à la demande de la direction de l'inspection pour vérification de la propreté microbiologique, contrôle de l'efficacité des systèmes conservateurs, dosage de nitrosamines et recherche de métaux lourds.

2012

de l'Afssaps  
à l'ANSM

# PANORAMA DES TEXTES PUBLIÉS EN 2012

## L'Agence en application de la loi du 29 décembre 2011

Textes d'application de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé élaborés par la DGS avec l'appui technique de l'ANSM, publiés en 2012.

### ANSM

- ◆ Décret du 27 avril 2012 relatif à l'ANSM
- ◆ Décret du 1<sup>er</sup> mai 2012 portant nomination du directeur général de l'ANSM (Pr Dominique MARANINCHI)
- ◆ Décision du 24 septembre 2012 portant organisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ◆ Décision du 24 septembre 2012 portant nominations à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ◆ Décision du 24 septembre 2012 portant délégations de signature à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ◆ Arrêté du 29 juin 2012 portant nomination des membres du conseil scientifique de l'ANSM
- ◆ Arrêté du 30 août 2012 portant nomination de la présidente du conseil scientifique de l'ANSM (Pr Annick ALPEROVITCH)
- ◆ Arrêté du 10 octobre 2012 portant nomination au conseil d'administration de l'ANSM
- ◆ Décret du 19 octobre 2012 portant nomination de la présidente du conseil d'administration de l'ANSM (Agnès JEANNET)
- ◆ Arrêté du 25 octobre 2012 portant cessation de fonctions au conseil d'administration de l'ANSM.

## Déontologie de l'expertise et transparence des travaux

- ◆ Décision du 12 avril 2012 portant modification de l'organisation générale de l'ANSM
- ◆ Décision du 24 mai 2012 portant création d'un comité de déontologie à l'ANSM
- ◆ Décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire
- ◆ Arrêté du 5 juillet 2012 portant fixation du document type de la déclaration publique d'intérêts mentionnée à l'article L 1451-I du code de la santé publique
- ◆ Arrête du 5 juillet 2012 portant fixation du document type de la déclaration publique d'intérêts mentionnée à l'article L 1451-I du code de la santé publique (rectificatif)
- ◆ Décision du 6 juillet 2012 établissant la liste des emplois exercés par les agents de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour lesquels les déclarations d'intérêts prévues au II de l'article L. 1451-I du code de la santé publique sont rendues publiques
- ◆ Décision du 6 juillet 2012 établissant la liste des instances collégiales de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour lesquelles les déclarations d'intérêts des membres prévues au I de l'article L. 1451-I du code de la santé publique sont rendues publiques.

## Contrôle renforcé de la publicité pour les produits

- ◆ Décret du 9 mai 2012 portant dispositions relatives la publicité pour les médicaments a usage humain
- ◆ Décret du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux
- ◆ Décret du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- ◆ Décision du 23 mai 2012 sur le calendrier et les périodes de dépôt pour l'année 2012, la forme et le contenu des demandes de visa des publicités pour les médicaments à usage humain
- ◆ Arrêté du 24 septembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L.5213-4 du code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 24 septembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L.5223-3 du code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 28 septembre 2012 fixant la liste des vaccins mentionnés à l'article L.5122-6 du code de la santé publique
- ◆ Arrêté du 28 septembre 2012 pris en application de l'article L.5122-6 du code de la santé publique et fixant les caractéristiques des mentions minimales obligatoires relatives aux campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public pour les vaccins
- ◆ Décision du 17 octobre 2012 fixant le calendrier et les périodes de dépôt pour l'année 2013, la forme et le contenu des demandes de visa des publicités pour les médicaments à usage humain

- ◆ Décision du 2 novembre 2012 fixant les règles d'élaboration du numéro interne de référencement concernant la publicité pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- ◆ Arrêté du 21 décembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux pouvant faire l'objet d'une publicité auprès du public en application de l'article L. 5213-3 du code de la santé publique.

### Accès à l'innovation : Recommandations temporaires d'utilisation

- ◆ Décret du 9 mai 2012 relatif aux Recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques
- ◆ Décret du 9 mai 2012 relatif à la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation ou de certains produits
- ◆ Décision du 26 octobre 2012 fixant le modèle type de convention mentionnée à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

### Prévention des ruptures d'approvisionnement

- ◆ Décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain.

### Renforcement du contrôle des dispositifs médicaux

- ◆ Décret du 8 octobre 2012 relatif au contrôle des spécifications techniques et à la pénalité financière prévus à l'article L. 165-1-2 du code de la Sécurité sociale
- ◆ Décret du 28 septembre 2012 relatif à diverses pénalités financières encourues par des entreprises exploitant des médicaments et des fabricants ou des distributeurs de dispositifs médicaux.



## Autorisation de mise sur le marché et surveillance

- ◆ Arrêté du 12 juin 2012 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales préalables à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ◆ Décret du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance
- ◆ Arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-45 du code de la santé publique et du 2° de l'article 59 du décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain et relatif au renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché
- ◆ Arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-21 du code de la santé publique.

## Sécurité de la chaîne d'approvisionnement

- ◆ Ordonnance du 19 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments
- ◆ Décret du 31 décembre 2012 relatif au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet.



## Panorama des textes nationaux et communautaires relatifs aux médicaments, parus en 2012

### Textes communautaires

#### MÉDICAMENTS

Règlement (UE) n° 488/2012 de la Commission du 8 juin 2012 modifiant le règlement (CE) n° 658/2007 concernant les sanctions financières applicables en cas d'infraction à certaines obligations fixées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché octroyé en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et rectificatif

Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil

Règlement (UE) n° 712/2012 de la Commission du 3 août 2012 modifiant le règlement (CE) n° 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une Autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires

Règlement (UE) n° 1027/2012 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance

Directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance

### Textes nationaux transversaux

Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (Loi Jardé)

Arrêté du 12 juin 2012 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales préalables à la délivrance d'une Autorisation de mise sur le marché disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

## Textes nationaux

### MÉDICAMENTS

Ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments

Décret n° 2012-740 du 9 mai 2012 relatif à la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une Recommandation temporaire d'utilisation ou de certains produits et prestations (Sécurité sociale)

Décret n° 2012-741 du 9 mai 2012 portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain

Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques

Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain

Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques

Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante

Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à Autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance

Arrêté du 12 juin 2012 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales préalables à la délivrance d'une Autorisation de mise sur le marché disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Arrêté du 28 septembre 2012 pris en application de l'article L. 5122-6 du code de la santé publique et fixant les caractéristiques des mentions minimales obligatoires relatives aux campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public pour des vaccins

Arrêté du 28 septembre 2012 fixant la liste des vaccins mentionnée à l'article L. 5122-6 du code de la santé publique

Arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique (résumé des caractéristiques)

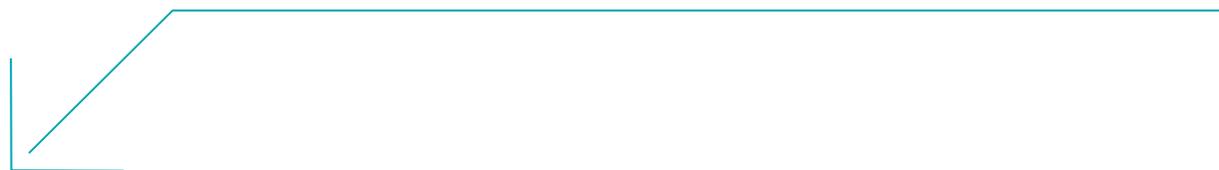
Arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-45 du code de la santé publique et du 2° de l'article 59 du décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain et relatif au renouvellement de l'Autorisation de mise sur le marché

Décision du 23 mai 2012 fixant les règles d'élaboration du numéro interne de référencement pour les médicaments

Décision du 23 mai 2012 fixant le calendrier et les périodes de dépôt pour l'année 2012, la forme et le contenu des demandes de visa des publicités pour les médicaments à usage humain

Décision du 17 octobre 2012 fixant le calendrier et les périodes de dépôt pour l'année 2013, la forme et le contenu des demandes de visa des publicités pour les médicaments à usage humain

Décision du 26 octobre 2012 fixant le modèle type de convention mentionnée à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique (conventions RTU)



## Panorama des textes nationaux et communautaires relatifs aux produits biologiques, parus en 2012

### Textes communautaires

#### PRODUITS BIOLOGIQUES

Directive d'exécution 2012/25/UE de la Commission du 9 octobre 2012 établissant des procédures d'information pour l'échange, entre États membres, d'organes humains destinés à la transplantation

Directive 2012/39/UE de la Commission du 26 novembre 2012 modifiant la directive 2006/17/CE concernant certaines exigences techniques relatives au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine

### Textes nationaux transversaux

Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (Loi Jardé)

Arrêté du 12 juin 2012 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales préalables à la délivrance d'une Autorisation de mise sur le marché disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

### Textes nationaux

#### PRODUITS BIOLOGIQUES

Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C (BO)

Avis relatif à l'arrêté du 13 février 2012

Décision du 16 mai 2012 modifiant la décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des Produits sanguins labiles

#### AUTRES PRODUITS DE COMPÉTENCE ANSM

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

## Panorama des textes nationaux et communautaires relatifs aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, parus en 2012

### Textes communautaires

#### DISPOSITIF MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Règlement (UE) no 722/2012 de la Commission du 8 août 2012 relatif aux prescriptions particulières en ce qui concerne les exigences prévues aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux implantables actifs et les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale

### Textes nationaux transversaux

#### DISPOSITIF MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (Loi Jardé)

Décret n° 2012-1095 du 28 septembre 2012 relatif à diverses pénalités financières encourues par des entreprises exploitant des médicaments et des fabricants ou des distributeurs de dispositifs médicaux

Arrêté du 12 juin 2012 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales préalables à la délivrance d'une Autorisation de mise sur le marché disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

### Textes nationaux

#### DISPOSITIF MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux

Décret n° 2012-744 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Décret du 16 août 2011 relatif à la revente des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* d'occasion

Décret n° 2012-1135 du 8 octobre 2012 relatif au contrôle des spécifications techniques et à la pénalité financière prévus à l'article L. 165-1-2 du code de la sécurité sociale

Arrêté du 12 mars 2012 modifiant l'arrêté du 9 novembre 2004 fixant les listes de dispositifs médicaux *in vitro* mentionnées à l'article R. 5221-6 du code de la santé publique

Arrêté du 30 mars 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* d'occasion soumise à une attestation technique préalable à leur cession en application de l'article L. 5222-2 du code de la santé publique

Arrêté du 30 mars 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux d'occasion devant faire l'objet d'une attestation technique préalablement à la revente

Arrêté du 4 mai 2012 modifiant l'arrêté du 20 décembre 2011 relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du code de la santé publique

Arrêté du 24 septembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5213-4 du code de la santé publique

Arrêté du 24 septembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5223-3 du code de la santé publique

Arrêté du 21 décembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux pouvant faire l'objet d'une publicité auprès du public en application de l'article L. 5213-3 du code de la santé publique

Décision du 2 novembre 2012 fixant les règles d'élaboration du numéro interne de référencement concernant la publicité pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

---

## Panorama des textes nationaux et communautaires relatifs aux produits cosmétiques et de tatouage, parus en 2012

### Textes communautaires

#### PRODUITS COSMÉTIQUES

Directive d'exécution 2012/21/UE de la Commission du 2 août 2012 modifiant, pour les adapter au progrès technique, les annexes II et III de la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques

### Textes nationaux transversaux

#### PRODUITS COSMÉTIQUES

Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (Loi Jardé)

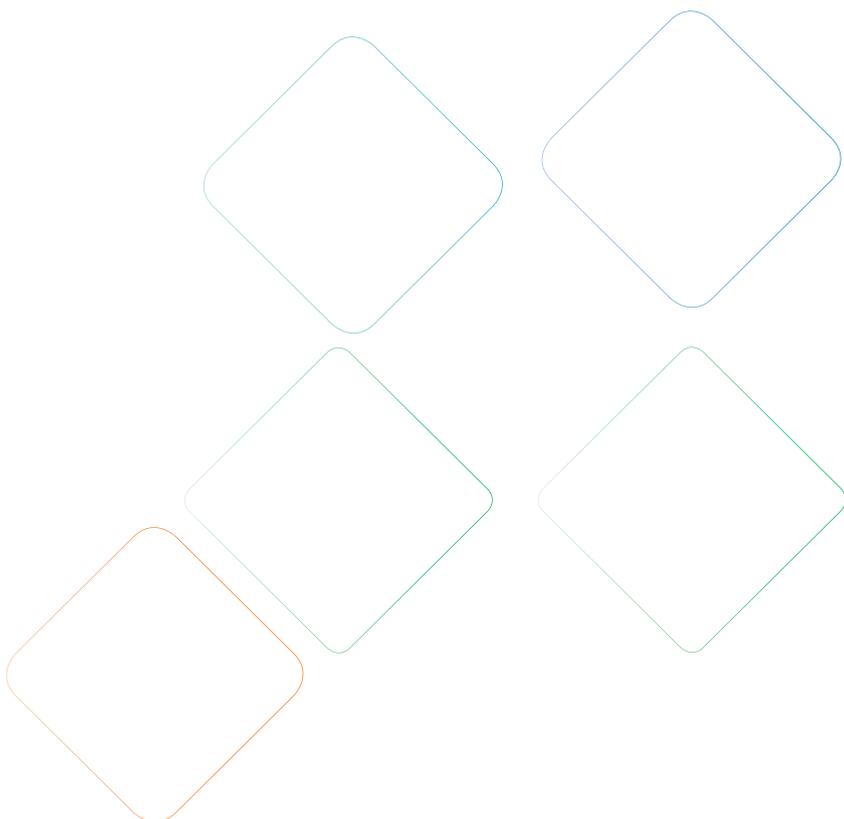
Décret n° 2012-1095 du 28 septembre 2012 relatif à diverses pénalités financières encourues par des entreprises exploitant des médicaments et des fabricants ou des distributeurs de dispositifs médicaux

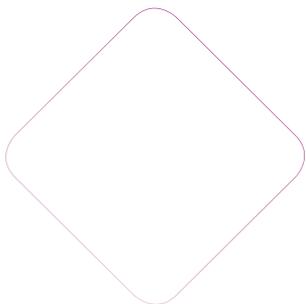
Arrêté du 12 juin 2012 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales préalables à la délivrance d'une Autorisation de mise sur le marché disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

### Textes nationaux

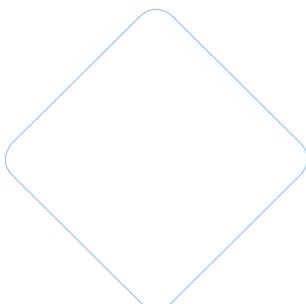
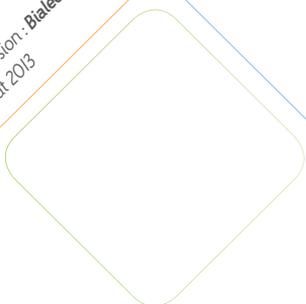
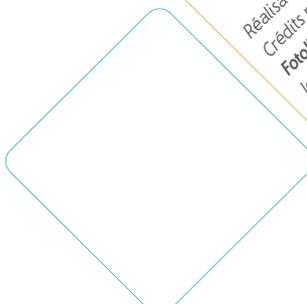
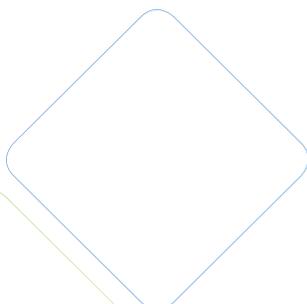
#### PRODUITS COSMÉTIQUES

Arrêté du 24 août 2012 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste.





Réalisation : **Parimage**  
Crédits photos : **ANSM**,  
**Fotolia**  
Impression : **Bialec**  
Print 2013







143/147 boulevard Anatole France  
F-93285 Saint-Denis Cedex  
Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00

**ansm.sante.fr**