



RAPPORT D'ACTIVITE

1999

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

LE DISPOSITIF DE SÉCURITÉ SANITAIRE.....	5
LES MISSIONS DE L'AGENCE.....	5
L'ORGANISATION.....	5
LES ORGANES DÉLIBÉRANTS.....	5
<i>Le conseil d'administration.....</i>	5
<i>Le conseil scientifique.....</i>	6
L'ORGANISATION ADMINISTRATIVE.....	6
<i>La direction générale.....</i>	6
<i>La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.....</i>	6
<i>La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux.....</i>	6
<i>La direction des études médico-économiques et de l'information scientifique.....</i>	6
<i>La direction des laboratoires et des contrôles.....</i>	6
<i>La direction de l'inspection et des établissements.....</i>	6
<i>La direction de l'administration et des systèmes d'information.....</i>	6
LES COMMISSIONS.....	7
<i>Les commissions siégeant auprès de l'Agence.....</i>	7
<i>Les commissions dont l'Agence assure le secrétariat.....</i>	8
TEMPS FORTS.....	8
<i>Le passage à l'an 2000.....</i>	8
LES ACTIVITÉS TRANSVERSALES.....	9
LES STRUCTURES DE COORDINATION POUR L'ÉVALUATION.....	9
<i>Sécurité virale centralisée.....</i>	9
<i>Guichet unique pour les essais cliniques.....</i>	9
<i>Coordination des vigilances.....</i>	9
L'ACTIVITÉ JURIDIQUE.....	9
<i>Participation à l'élaboration et suivi des textes législatifs ou réglementaires.....</i>	9
<i>Activité de conseil.....</i>	9
<i>Veille et traitement des contentieux.....</i>	9
<i>Traitement des questions émanant des parlementaires et des citoyens.....</i>	10
<i>Produits frontières.....</i>	10
<i>Procédure de fonctionnement des commissions.....</i>	10
L'ÉVALUATION TECHNIQUE ET SCIENTIFIQUE.....	11
MÉDICAMENTS.....	11
<i>Autorisations de mise sur le marché : procédure nationale.....</i>	11
<i>Procédures européennes.....</i>	12
<i>Autorisations temporaires d'utilisation.....</i>	12
<i>Autorisations d'importation et d'exportation.....</i>	13
<i>Pharmacovigilance.....</i>	13
<i>Avis scientifiques.....</i>	14
<i>Essais cliniques.....</i>	15
<i>Stupéfiants et psychotropes.....</i>	15
PRODUITS BIOLOGIQUES.....	16
<i>Produits sanguins labiles.....</i>	16
<i>Hémovigilance.....</i>	16
AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES.....	18
<i>Thérapie génique, thérapie cellulaire et cellules.....</i>	18
<i>Produits thérapeutiques annexes (PTA).....</i>	18
<i>Tissus.....</i>	18

<i>Biovigilance</i>	19
PRODUITS COSMÉTIQUES	19
DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO	19
<i>Marquage CE et mise sur le marché européen</i>	19
<i>Organisme notifié pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro</i>	19
<i>Activité de réévaluation de la qualité</i>	19
<i>Matéριοvigilance</i>	20
<i>Réactovigilance</i>	21
<i>Enregistrement des réactifs</i>	21
<i>Contrôle national de qualité des laboratoires d'analyses de biologie médicale</i>	21
L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE	23
L'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE PRÉALABLE À L'INSCRIPTION SUR LA LISTE DES MÉDICAMENTS REMBOURSABLES ET SUR LA LISTE DES SPÉCIALITÉS AGRÉÉES AUX COLLECTIVITÉS.....	23
LA RÉÉVALUATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU	23
L'EXPERTISE DES ÉTUDES MÉDICO-ÉCONOMIQUES.....	24
LE CONTRÔLE DE LA PUBLICITÉ	24
<i>Publicité pour les médicaments destinée aux professionnels de santé</i>	24
<i>Publicité destinée au grand public</i>	24
L'OBSERVATOIRE NATIONAL DES PRESCRIPTIONS ET DES CONSOMMATIONS.....	25
L'OBSERVATOIRE DES COMMERCIALISATIONS.....	25
L'INFORMATION SCIENTIFIQUE	26
<i>Références médicales opposables</i>	26
<i>Recommandations de bonne pratique sur le médicament</i>	26
<i>La veille scientifique</i>	26
<i>La diffusion de l'information</i>	26
LE CONTRÔLE	27
MÉDICAMENTS	27
<i>Médicaments génériques</i>	27
<i>Vaccins</i>	27
<i>Médicaments d'origine biologique</i>	27
<i>Positionnement européen</i>	27
DISPOSITIFS MÉDICAUX	27
PRODUITS BIOLOGIQUES.....	28
PRODUITS DE THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE.....	28
ALLERGÈNES	28
COSMÉTIQUES	28
L'INSPECTION	29
LE CONTRÔLE DES ÉTABLISSEMENTS.....	29
<i>Etablissements pharmaceutiques</i>	29
<i>Autres établissements</i>	30
LA VEILLE SANITAIRE	30
L'INSPECTION DES PRODUITS DE SANTÉ.....	31
<i>Médicaments chimiques</i>	31
<i>Matières premières à usage pharmaceutique</i>	31
<i>Produits sanguins labiles</i>	31
<i>Essais cliniques</i>	32
<i>Essais non cliniques</i>	32
NOUVELLES UNITÉS D'INSPECTION	33
<i>Dispositifs médicaux</i>	33
<i>Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV)</i>	33
<i>Produits cosmétiques</i>	33
<i>Organes, tissus et cellules</i>	33
<i>Produits biologiques transformés</i>	34

<i>Contrôle du marché</i>	34
COLLABORATION AVEC LES SERVICES DÉCONCENTRÉS DE L'ÉTAT	34
ANNEXES	35
LES MISSIONS EUROPÉENNES	36
LES MISSIONS INTERNATIONALES	38
LES COMPÉTENCES DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ.....	40
PARTICIPATION À L'ÉLABORATION DE TEXTES LÉGISLATIFS ET RÉGLEMENTAIRES	42
LES INTERVENTIONS FINANCIÈRES	43
LES RESSOURCES HUMAINES.....	45
LE BUDGET DE L'AGENCE	47
TAXES ET REDEVANCES PERÇUES AU PROFIT DE L'AGENCE EN 1999	49
DONNÉES D'ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE CONTRÔLE	50

Le dispositif de sécurité sanitaire

La loi du 1^{er} juillet 1998 constitue la deuxième étape de la transformation de l'administration sanitaire française initiée en 1992 et 1993 avec la création de l'Agence française du sang, de l'Agence du médicament et de l'établissement français des greffes. Cette loi a renforcé le dispositif de sécurité sanitaire en créant quatre établissements publics couvrant tous les champs de la sécurité sanitaire : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Etablissement Français du Sang (EFS). Le Comité National de la Sécurité Sanitaire, présidé par le ministre chargé de la santé, est chargé de coordonner la politique de sécurité sanitaire avec les agences concernées.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, qui a remplacé l'Agence du médicament en mars 1999, est un établissement public de l'Etat placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

Les missions de l'Agence

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est une autorité sanitaire chargée d'assurer la protection de la santé publique pour l'ensemble des produits de santé destinés à l'homme.

Son domaine de compétence recouvre les médicaments y compris les préparations magistrales, les préparations hospitalières et les matières premières à usage pharmaceutique, les plantes médicinales, les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, les produits de thérapie génique et cellulaire, les produits thérapeutiques annexes, les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et les produits cosmétiques.

L'Afssaps est chargée d'assurer des missions d'évaluation, de contrôle et d'inspection pour l'ensemble de ces produits. Elle assure également la fonction de vigilance sanitaire, en particulier par le recueil et l'évaluation des informations sur les effets indésirables ou inattendus liés à l'utilisation de ces produits, et celle d'alerte sanitaire en cas de risque pour la santé publique.

Elle dispose d'un pouvoir de police sanitaire lui permettant de prendre des décisions de retrait ou de suspension de produits dangereux.

L'organisation

Les organes délibérants

Le conseil d'administration

Il fixe les orientations générales de la politique de l'Agence. Il délibère en outre sur l'organisation générale de l'Agence et son règlement intérieur, les contrats d'objectifs et de moyens passés entre l'Agence et l'Etat, le budget et le compte financier, les dossiers immobiliers, les contrats, marchés et conventions d'un montant supérieur à un seuil qu'il détermine. Il délibère également sur les actions en justice et les transactions, les décisions relatives à la mise en œuvre de traitements automatisés d'informations nominatives, les participations de l'Agence à des groupements d'intérêt public ainsi que sur le rapport annuel d'activité de l'Agence.

Il comprend neuf membres de droit représentant l'Etat, six personnalités nommées par arrêté du ministre chargé de la santé, trois représentants du personnel de l'Agence.

Le conseil d'administration s'est réuni 4 fois en 1999.

Le conseil scientifique

Il veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence. Il émet des avis sur la politique scientifique de l'établissement. Il comprend huit présidents de commissions scientifiques siégeant auprès de l'Agence, le président du conseil scientifique de l'institut de veille sanitaire et de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments, un chercheur de l'institut national de la santé et un chercheur du centre national de la recherche scientifique, douze personnalités scientifiques reconnues pour leur compétence dans l'un des domaines d'activité de l'agence. Le directeur général de la santé et le directeur de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques au ministère chargé de la santé peuvent assister aux séances du conseil scientifique avec voix consultative. Le conseil scientifique a siégé 4 fois en 1999.

L'organisation administrative

La direction générale

Le directeur général assure la direction de l'établissement. Il accomplit tous les actes qui ne sont pas réservés au conseil d'administration. A ce titre, il prend, au nom de l'Etat, toutes les décisions concernant les produits de santé relevant de la compétence de l'Agence, toutes les décisions concernant la gestion de l'établissement et procède à l'exécution des délibérations du conseil d'administration.

Il est assisté du secrétaire général, plus particulièrement en charge de l'organisation et de la gestion administratives, du système d'information et de l'international, et du directeur auprès du directeur général en charge des affaires juridiques, de la cellule de veille déontologique, de la mission communication et du secrétariat des conseils.

La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

La DEMEB est chargée de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et de l'ensemble des produits biologiques. Ces compétences recouvrent les essais cliniques, les autorisations de mise sur le marché, les autorisations temporaires d'utilisation, l'enregistrement des médicaments homéopathiques et les décisions d'importation ou d'exportation. Elle établit également le répertoire des médicaments génériques. La direction est aussi chargée de la pharmacovigilance, de l'hémovigilance, de la biovigilance et de la pharmacodépendance.

La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

La DEDIM est responsable de l'évaluation des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, dans le cadre du marquage CE. Elle assure la matériovigilance et la réactovigilance.

La direction des études médico-économiques et de l'information scientifique

La DEMEIS est chargée de l'évaluation médico-économique du médicament et des dispositifs médicaux. Elle assure le secrétariat de la commission de la transparence qui procède à l'évaluation du service médical rendu par les médicaments. Elle est également chargée du contrôle de la publicité des médicaments, des produits (visa PP pour cosmétiques et alimentaires), des dispositifs médicaux et des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé (contrôle a posteriori). Enfin, elle assure le secrétariat du comité d'orientation de l'observatoire national des prescriptions et consommations de médicaments.

La direction des laboratoires et des contrôles

La DLC est chargée du contrôle en laboratoire de l'ensemble des produits de santé, y compris les dispositifs médicaux, et des produits cosmétiques. Les laboratoires sont implantés sur trois sites : Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues.

La direction de l'inspection et des établissements

La DIE est chargée de l'activité d'inspection et de suivi des établissements pour l'ensemble des produits de santé, des produits cosmétiques ainsi que pour les essais cliniques et non-cliniques. Elle évalue les défauts de qualité des produits de santé et met en œuvre tous les retraits de lots ou de produits décidés par le directeur général de l'Agence.

La direction de l'administration et des systèmes d'information

En liaison avec toutes les directions, la DASI veille à la gestion des moyens de l'Agence et au bon fonctionnement de ses activités.

Les commissions

Neuf commissions, un observatoire et deux groupes d'experts ont une fonction consultative essentielle puisque la plupart des décisions du directeur général ne peuvent intervenir qu'après le recueil de leur avis.

Les commissions siégeant auprès de l'Agence

La commission d'autorisation de mise sur le marché est obligatoirement consultée préalablement à toute décision d'octroi, de renouvellement, de refus ou de retrait d'une autorisation de mise sur le marché, ainsi que sur tout recours gracieux qui doit impérativement être formé avant le recours contentieux.

La commission consultative d'enregistrement des réactifs est principalement chargée de donner des avis sur les dossiers de demandes d'enregistrement, la définition des critères de sensibilité et de spécificité, l'évaluation et la réévaluation des réactifs. Elle est obligatoirement consultée avant toute décision de retrait.

La commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage des médicaments émet un avis pour interdire ou rectifier la publicité auprès des professionnels de santé, en cas de manquement aux dispositions réglementaires (contrôle a posteriori). Elle émet également un avis sur les publicités, les octrois, suspensions ou retraits de visas des publicités pour les médicaments et les produits présentés comme bénéfiques pour la santé destinés au public.

La commission chargée du contrôle de la publicité en faveur des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé a été créée par décret du 4 mars 1999. Elle émet un avis pour interdire la publicité sous quelque forme que ce soit relative à ces objets, appareils et méthodes lorsqu'ils ne présentent pas les propriétés annoncées.

La commission nationale de pharmacovigilance est chargée d'évaluer les effets indésirables des médicaments et de certains produits de santé, de donner un avis sur les mesures à prendre et de proposer les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

La Commission nationale de matériovigilance a pour mission d'évaluer les informations sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux, de donner un avis sur les mesures à prendre et de proposer les enquêtes et les travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la matériovigilance.

La commission des stupéfiants et psychotropes est chargée de la surveillance des médicaments ou des substances non médicamenteuses susceptibles d'entraîner une dépendance. Elle formule un avis sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux stupéfiants et psychotropes.

La commission nationale de la pharmacopée est chargée de préparer la rédaction de la pharmacopée française et du formulaire national qui la complète.

Le groupe d'experts sur les recherches biomédicales est divisé en deux sous-groupes, l'un relatif aux recherches biomédicales ne portant pas sur des médicaments ou produits assimilés, l'autre relatif aux recherches biomédicales portant sur les médicaments et produits assimilés. Le groupe d'expert donne notamment des avis sur la réalisation de recherches biomédicales et les lieux de recherche, examine les lettres d'intentions des promoteurs de recherche biomédicale. Il examine également les effets indésirables graves des recherches biomédicales et propose, le cas échéant toute mesure utile.

Le groupe sur la sécurité virale des médicaments est chargé de donner un avis sur la sécurité, au regard des virus et autres agents transmissibles, des médicaments contenant des produits biologiques, ou dont les méthodes de fabrication font appel à de tels produits et faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, d'un essai clinique ou d'une autorisation temporaire d'utilisation.

Les commissions dont l'Agence assure le secrétariat

La commission de la transparence placée auprès des ministres chargés de la santé, et de la sécurité sociale donne un avis sur les documents d'information sur les coûts comparés des médicaments à même visée thérapeutique (fiches de transparence) et procède à l'évaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Le comité d'orientation de l'observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier placé auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale est chargé de recueillir, analyser et diffuser sous les formes appropriées les informations relatives à ces sujets.

Temps forts

Le passage à l'an 2000

Le passage à l'an 2000 des dispositifs médicaux et de dispositifs de diagnostic in vitro a nécessité la constitution d'une base de données obtenues auprès des fabricants et des fournisseurs. Ces informations ont été comparées aux bases de données françaises et étrangères.

Parmi les 7.785 dispositifs médicaux et 753 automates de laboratoire recensés, 336 dispositifs et 52 automates ont été considérés comme ne passant pas l'an 2000 selon les industriels.

En septembre 1999 une prorogation du mandat des membres de la commission de matériovigilance a permis de rendre les avis nécessaires au passage à l'an 2000 des dispositifs médicaux : une décision d'interdiction et une décision de restriction d'utilisation pour 14 dispositifs. Deux dispositifs supplémentaires ont fait l'objet de recommandation de prudence aux utilisateurs. Toutes les données ont été tenues disponibles sur le site Internet de l'Afssaps.

Entre le 31 décembre 1999 et le 3 janvier 2000, un dispositif de gardes et d'astreintes a permis de recevoir et de traiter en direct, en relation avec la Commission nationale de matériovigilance, les signalements d'incidents. Dans les 6 cas, les défauts relatés étaient attendus, non graves et sans influence sur la qualité et la continuité des soins.

Durant la phase d'observation organisée jusqu'en mars 2000, 11 incidents ont été signalés pour des dispositifs médicaux non de diagnostic in vitro. Les dysfonctionnements concernaient la gestion des archivages de données patient. Aucun dysfonctionnement n'a été signalé à l'occasion du 29 février.

Par ailleurs, pour éviter des ruptures d'approvisionnement en produits de santé en cas de défaillance de systèmes informatiques intervenant dans leur fabrication ou leur distribution, une sensibilisation de certains opérateurs (laboratoires pharmaceutiques, distributeurs en gros de médicaments, établissements de transfusion sanguine) a été faite systématiquement à l'occasion des inspections. En particulier, les systèmes informatiques de certains établissements de transfusion sanguine ont fait l'objet d'enquêtes particulières.

Les fabricants et les distributeurs de médicaments ont notamment accru les stocks de certains produits sensibles. L'Agence a décidé de faciliter les règles d'autorisation pour des extensions temporaires de locaux de stockage. Ces stocks ont, dans certaines régions, été les bienvenus à l'occasion des intempéries de la fin d'année.

En outre, des prélèvements de produits ont été effectués juste après les dates concernées (9 septembre 1999 et 1^{er} janvier 2000) et n'ont mis en évidence aucune non-conformité spécifiques à ces transitions.

Les activités transversales

Les missions d'évaluation, de contrôle et d'inspection des différents produits de santé ont été confiées à un établissement unique. Ce cadre a permis de mettre en place des structures de coordination ou de guichet unique destinées à harmoniser les évaluations, simplifier les démarches administratives ou préparer de façon transversale les textes législatifs et réglementaires.

Les structures de coordination pour l'évaluation

Sécurité virale centralisée

Le groupe de travail sécurité virale, animé par le département de l'évaluation des produits biologiques, a intégré le groupe de sécurité microbiologique de la Direction générale de la santé et a étendu son activité à d'autres produits de santé que les médicaments, assurant ainsi une évaluation centralisée de la sécurité virale de l'ensemble des produits de santé. Parmi les objectifs de ce groupe en 2000, figurent l'initiation de l'évaluation des produits thérapeutiques annexes et l'évaluation des tissus.

Guichet unique pour les essais cliniques

Il reçoit les déclarations d'essais et les autorisations de lieux de recherche. Ce guichet est opérationnel pour toutes les autorisations de lieux et pour les déclarations des essais sur les médicaments, les produits biologiques et les cosmétiques. Les essais sur les dispositifs médicaux seront intégrés à ce guichet unique, au cours de l'année 2000.

Coordination des vigilances

L'Agence assure les vigilances des produits de santé à usage humain (médicaments, produits sanguins labiles, dispositifs médicaux et réactifs de laboratoire). La vigilance des greffes d'organes, tissus et cellules est en cours d'organisation. Pour renforcer la veille sanitaire autour des produits entrant dans son champs de compétence et améliorer la cohérence des différents systèmes, l'Agence a mis en place, en 1999, une coordination des vigilances. Cette organisation facilite les échanges avec les autres agences sanitaires. Plusieurs travaux en matière de toxicologie (dioxines, éthers de glycol, phtalates,...) ont été menés ou sont en cours de façon coordonnée entre les agences.

L'activité juridique

Participation à l'élaboration et suivi des textes législatifs ou réglementaires

L'activité juridique est particulièrement soutenue. Elle se caractérise par la participation à l'élaboration et le suivi des textes législatifs ou réglementaires, pour le compte de l'Agence.

Activité de conseil

Une activité de conseil est poursuivie par le service des affaires juridiques de l'Agence auprès des directions pour renforcer la sécurité juridique des décisions sanitaires, appuyée notamment par des actions de formation et la diffusion d'un bulletin juridique trimestriel.

Veille et traitement des contentieux

Le service des affaires juridiques assure le suivi et le traitement des contentieux qui constituent une activité en forte progression liée aux nouvelles missions de l'Agence et à la nature des décisions prises (publication du répertoire des génériques, contrôle de la publicité, avis de la commission de la transparence sur l'évaluation du service médical rendu).

Par ailleurs, la cellule de veille déontologique assure le suivi des affaires pénales en apportant son appui technique aux directions. Le magistrat qui la dirige est le correspondant de l'Agence auprès des autorités judiciaires. Une sensibilisation du personnel sera mise en œuvre, notamment dans le cadre de l'élaboration d'une charte pénale et d'un module de formation.

Traitement des questions émanant des parlementaires et des citoyens

Cette activité est relativement soutenue. 203 questions ont été traitées en 1999. Elles ont concerné des demandes d'information sur les décisions prises par l'Agence dans le domaine du médicament (autorisation ou suspension de mise sur le marché, effets indésirables...) ou des aspects spécifiques de sécurité sanitaire (OGM, sécurité virale, iatrogénie médicamenteuse). De nombreuses questions ont porté sur la définition du médicament et des réponses ont notamment été élaborées sur la DHEA et la Mélabnine.

Produits frontières

Le statut de nombreux produits dits frontières a suscité en 1999 la création d'un groupe de travail mis en place et animé par le service des affaires juridiques de l'Afssaps. Ce qui a entraîné une importante activité pour ce service et les directions techniques et scientifiques de l'Afssaps. Ce groupe a été amené à se prononcer sur la qualification de ces produits.

Procédure de fonctionnement des commissions

Par ailleurs, au cours de l'année 1999, un travail important a été effectué par la cellule de veille déontologique de l'Agence auprès des secrétariats des différentes commissions pour améliorer les procédures de fonctionnement, prévenir et gérer les éventuels conflits d'intérêts des experts externes. Dans ce cadre, un guide des commissions et des conseils a été préparé en 1999.

L'évaluation technique et scientifique

L'évaluation technique est menée par la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) et par la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM).

Pour intégrer la progression d'activité et les nouveaux champs de compétences de l'Agence, les équipes de la DEMEB ont été renforcées au cours de l'année 1999. En particulier ont été créés deux postes d'adjoint au directeur (produits biologiques et affaires européennes) et deux départements, celui de l'évaluation de la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques, et le département des produits à statuts particuliers, de l'information, des recommandations et des études (SPIRE), portant à 5 le nombre de départements.

La direction chargée de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM) a été créée en 1999. Son département des dispositifs médicaux regroupe une partie de l'équipe précédemment chargée de ce domaine à la direction des hôpitaux au ministère de la santé. Le département des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro est constitué des équipes de l'ancienne unité de biologie médicale de la direction des laboratoires et des contrôles de l'Agence du médicament.

Médicaments

Autorisations de mise sur le marché : procédure nationale

782 autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été accordées en 1999, procédures nationales et européennes confondues. Ce chiffre est stable par rapport aux années antérieures. Le nombre de modifications d'AMM (de toute nature, administrative, pharmaceutique ou médicale) est de 8 480, en forte progression (+41%).

AMM	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Nouvelles demandes déposées	722	899	926	732	760	860	1185	847	950
Rapports d'évaluation	-	-	-	-	-	54	95	119	178
Décisions sur AMM	nc	935	764	1272	1534	1784	1507	1765	1751
- octrois	458	562	388	501	732	754	812	806	782
- autres notifications	nc	373	376	671	708	941	585	867	690
- refus	nc	nc	nc	95	9	89	110	72	279
Modifications d'AMM (dont transferts)	1334	1581	1828	3298	3842	3900	6691	6022	8480
Renouvellement quinquennal	nc	1523	1017	1638	1420	1428	1899	1666	1364
Notification de validations	278	166	70	102	281	912	1067	331	19
Notification de retraits	-	-	-	-	718	1099	697	1455	1235

Un effort particulier a été réalisé pour diminuer le délai d'octroi des AMM nationales et le ramener à des valeurs proches de celles fixées pour les procédures européennes. En 1999, le délai moyen observé pour l'évaluation des nouvelles demandes d'AMM (1^{er} tour) a été porté à 118 jours contre 220 en 1998. Cet objectif a pu être atteint grâce aux moyens mis en œuvre tels que la mise en place d'une unité de gestion des dossiers en charge de la programmation, du suivi et d'une partie des notifications. L'amélioration des procédures de production des AMM sera poursuivie notamment avec la réduction du délai de notification des décisions administratives et la notification de décisions basées sur les avis de la commission d'AMM et de ses groupes de travail.

La révision des conditions de prescription et de délivrance des médicaments s'est poursuivie. Une forte activité a été menée dans le cadre de la politique autour du médicament générique décidée par le gouvernement. En 1999, l'Agence a publié au Journal Officiel six versions du répertoire des génériques, rassemblant à ce jour près de 800 spécialités, et 400 autorisations de mise sur le marché ont été délivrées pour des médicaments génériques.

Par ailleurs, le décret n° 99-338 du 3 mai 1999 rend obligatoire la mise en place d'un pictogramme sur le conditionnement des médicaments ayant des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. Les procédures de l'AMM ont intégré cette nouvelle contrainte et la notification de cette mesure aux titulaires des AMM des médicaments concernés, débutée en 1999 se poursuivra en 2000 dans le cadre du délai de deux ans fixé pour la mise en application du décret.

Procédures européennes

Dans le cadre de la reconnaissance mutuelle, le nombre de dossiers est en augmentation : 102 dossiers en 1999 contre 91 en 1998 et 83 en 1997.

Procédure Reconnaissance Mutuelle	1995	1996	1997	1998	1999	Total
Nombre de procédures	5	45	83	91	102	327
France Etat de référence	3 (60%)	8 (18%)	9 (11%)	18 (20%)	22 (22%)	60 (17%)
France Etat concerné	2	37	74	74	80	1950
Nombre de retraits	0	16 (43%)	33 (45%)	22 (30%)	22 (28%)	93 (38%)
Nombre d'AMM octroyées	1	24	60	90	98	273

La proportion de dossiers pour laquelle la France est l'Etat membre de référence continue d'augmenter : 22% contre 20% en 1998 et 11% en 1997, sans toutefois atteindre l'objectif de 25% maintenu pour 2000. Il faut rappeler que le choix de l'Etat de référence appartient à la firme, qui décide d'y déposer une demande d'AMM nationale qui sera soumise ensuite à la reconnaissance par les autres Etats membres. Pour les AMM pour lesquelles la France n'est pas Etat de référence mais seulement Etat membre concerné, la proportion de dossiers pour lesquels le laboratoire retire sa demande (afin d'éviter l'arbitrage) continue de diminuer : 28% contre 30% en 1998 et 45% en 1997.

Dans le cadre de la procédure centralisée, le nombre de dossiers d'AMM pour lesquelles la France se voit confier le rôle de pays rapporteur et la responsabilité de l'établissement d'un rapport d'évaluation augmente considérablement, puisque 94 rapports d'évaluation, qu'il s'agisse de nouvelles demandes, de variations ou de mesures de suivi, ont été établis par l'Agence en 1999 (soit une augmentation de 50% par rapport à l'année précédente).

Autorisations temporaires d'utilisation

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), prévue par l'article L.601-2 du code de la santé publique, permet l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché, pour traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.

Les ATU cohorte (L.601-2-a) concernent les médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, au vu d'essais thérapeutiques menés pour engager une demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette demande doit avoir été déposée ou le demandeur doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé. Les ATU dites de cohorte sont octroyées à la demande du titulaire des droits d'exploitation après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Les ATU nominatives (L.601-2-b) concernent des médicaments prescrits à des malades nommément désignés, et le cas échéant, importés sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un réel bénéfice pour la santé. Ces ATU nominatives sont octroyées après évaluation par des experts spécialistes.

L'activité ATU se caractérise en 1999 par un niveau stable.

ATU cohorte	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	
Nouvelles demandes		3	83	14	6	15	14
. Octrois		2	72	11	5	11	9
. Refus		1	11	3	1	4	1
Modifications ou renouvellements		0	13	36	48	35	26
Retrait		0	0	0	0	0	1

ATU nominatives	Août-Déc. 1994	1995	1996	1997	1998	1999
Nombre de médicaments (cumulé)	91	229	318	375	447	496
Octrois	747	15642	24012	23289	28077	26926
Refus	6	797	438	430	435	624
Nombre d'AMM	0	8	25	6	19	27

Lorsqu'un médicament qui bénéficie d'une ATU obtient une autorisation de mise sur le marché, l'Agence fixe la date de cessation des effets de l'ATU. Cette date dépend du délai nécessaire à la mise en conformité de la notice et de l'étiquetage avec l'AMM, et donc de la mise à disposition du médicament conformément à l'AMM. L'une des préoccupations de l'unité ATU est de limiter, dans la mesure du possible, ce délai.

Les autorisations temporaires d'utilisation sont soumises aux règles de la pharmacovigilance résultant du décret du 13 mars 1995. En ce qui concerne les ATU prévues à l'article L 601-2 a), les modalités de recueil d'effets indésirables graves ou inattendus ainsi que le contenu et la fréquence des rapports de synthèse adressés à l'Afssaps sont fixés par le protocole d'utilisation thérapeutique. En ce qui concerne les ATU prévues à l'article L601-2 b), les effets indésirables graves ou inattendus dus aux médicaments doivent être immédiatement déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le professionnel.

Autorisations d'importation et d'exportation

Les activités dans ce domaine (autorisations, certificats, attestations et déclarations) ont été caractérisées par un niveau stable concernant les exportations (environ 18 000 documents émis par an) et un doublement en deux ans des documents émis relatifs à l'importation : 17 495 en 1999 contre 12 895 en 1998 et 9 144 en 1997.

Importation	1996	1997	1998	1999
Autorisation d'importation Art. R.5142-12 du CSP	5716	6 802	10032	11151
Ampliation d'AMM Art. R.5142-11 du CSP	2602	2342	2863	6320
Autorisation d'importation de produits sanguins labiles				24
Total importation	8318	9144	12 895	17495
Exportation				
Déclaration d'exportation Art. L.603 et Art. R.5142-18 du CSP	2569	2912	1597	1787
Certificats et attestations délivrés à la demande des différents opérateurs ou Etats importateurs				
- certificat de libre vente	14 465	16 458	13509	13855
- attestation d'exportation	184	412	556	370
- Certificat OMS			497	2068
- autres certificats	1509	1083	962	135
Total exportation	18727	20865	17 121	18215
Total (importation + exportation)	27045	30009	30016	35710

En avril 1999, l'Agence a pris en charge le traitement des demandes d'importation de produits sanguins labiles, précédemment assuré par la Direction Générale de la Santé et l'Etablissement de Transfusion Sanguine. Ces statistiques ne prennent pas en compte les demandes d'importation émanant de particuliers ni les demandes d'informations provenant des services des douanes au sujet de produits importés.

Le délai de traitement de 24 à 48 heures a été respecté pour les dossiers d'importation. Les dossiers d'exportation ont été traités dans un délai se situant entre 4 à 6 semaines.

Une partie de l'activité a porté sur les projets de décrets relatifs aux importations parallèles et à l'importation de produits sanguins labiles. Une réflexion a été engagée sur les modalités de placement de médicaments en entrepôt national d'exportation et sur la réglementation applicable aux médicaments empruntant le territoire national.

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance se définit comme l'ensemble des procédures organisées d'identification, d'analyse et de prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Cette activité connaît un rythme soutenu notamment dans le cadre européen. Ainsi, les notifications de l'Afssaps ont représenté 40 % des notifications à l'Agence Européenne (EMEA), contre 36 % en 1998. Par ailleurs, les effets indésirables graves signalés par les industriels ont augmenté de 26 % en 1999.

Le tableau suivant résume l'activité de l'Europe en matière de pharmacovigilance, il permet de constater la part qu'occupe la France dans le système européen.

ACTIVITE DE L'EUROPE	1997	1998	1999
Transmission des effets graves relatifs aux médicaments enregistrés selon une procédure centralisée			
- France vers l'EMEA	700	1600	2751
- EMEA vers la France	2100	5000	8000
ACTIVITE DE L'EUROPE	1997	1998	1999
Evaluation européenne lors d'un problème de pharmacovigilance après l'octroi de l'AMM à la demande des Etats membres	9	11	8
Evaluation européenne lors d'un problème de pharmacovigilance après l'octroi de l'AMM à la demande du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (EMEA)	2	13	20
Evaluation des données de sécurité avant l'octroi de l'AMM			
- France rapporteur ou Etat membre de référence	6	9	7
- France destinataire	11	29	14
Réévaluation annuelle du rapport bénéfique/risque dans le cadre d'une AMM communautaire			
- France rapporteur	1	1	9
- France destinataire	5	4	19
Rapport de synthèse évolutif des données de sécurité			
- France rapporteur ou Etat membre de référence	19	28	45
- France destinataire	33	107	161
Demande de modification de l'information médicale			
- France rapporteur ou Etat membre de référence	10	14	21
- France destinataire	9	34	62
Renouvellement quinquennal dans le cadre d'une AMM communautaire			
- France rapporteur ou Etat membre de référence	-	4	4
- France destinataire	-	12	19

Sur le plan national, l'activité de pharmacovigilance se poursuit avec un réseau constitué de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ils sont en charge du recueil et de l'évaluation des effets indésirables (16 548 effets indésirables recueillis dont 7835 sont graves) dont une partie est transmise à l'Europe.

Par ailleurs, 13 lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé concernant des mesures de pharmacovigilance. De plus, l'amélioration de la communication vers les professionnels de santé a été amorcée en 1999 avec la diffusion d'informations sur le site Internet de l'Afssaps. Elle sera poursuivie en l'an 2000 avec notamment la parution d'un bulletin de pharmacovigilance.

Avis scientifiques

Cette activité est en croissance. Depuis 1994, 404 avis ont été donnés à l'industrie, dont 96 en 1999. Ces statistiques sont en concordance avec celles de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMEA). Au plan européen, la France a été nommée rapporteur à l'EMEA à 28 reprises, assurant ainsi la première place.

Commerce intérieur : total	393	602	550	860	632	616	1058	1074	1172
- fabricants	33	81	105	224	136	70	97	80	87
- façonniers	14	30	66	34	57	42	111	73	80
- dépositaires	4	6	22	33	24	11	4	25	27
- transitaires	23	15	18	19	8	12	42	130	142
- scientifiques	319	470	339	550	407	481	602	626	683
- grossistes							183	111	121
- psychotropes							19	29	32
Export / import : total	1158	1293	1560	1610	1323	1610	6491	10169	11093
- permis d'importation de stupéfiants	286	292	396	446	409	552	3089	626	683
- permis d'exportation de stupéfiants	872	1001	1164	1164	914	1058	1191	1085	1184
- permis d'importation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	1120	1868	2036
- permis d'exportation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	650	6590	7189
- attestations d'import. de psychotropes (tab. IV)	328	287	307	462	569	651	174	/	/
- attestations d'export. de psychotropes (tab. IV)	122	142	165	239	588	607	196	/	/
- déclarations préalables à l'exportation (tab. III)	180	155	206	414	239	291	71		

L'Agence assure le secrétariat de la commission des stupéfiants et psychotropes chargée de la surveillance des médicaments ou des substances non médicamenteuses susceptibles d'entraîner une dépendance, et celui du comité des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances. Elle assure également l'animation et la coordination des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

Enfin, elle est en relation permanente avec la mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), les services de répression du trafic illicite des stupéfiants et psychotropes, la mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques et la commission nationale du dopage.

En ce qui concerne la surveillance du commerce des stupéfiants et psychotropes, l'Agence délivre les autorisations nominatives aux personnes effectuant la production, la mise sur le marché ou l'emploi ou toute autre opération concernant des substances ou préparations classées comme stupéfiants ou psychotropes. De même, la surveillance du commerce international de ces substances se traduit par la délivrance de permis, d'attestations d'importation ou d'exportation pour chaque opération réalisée.

Produits biologiques

L'activité d'évaluation concerne les produits biologiques et biotechnologiques ; les produits immunologiques (vaccins et allergènes), les médicaments dérivés du sang (MDS), les produits sanguins labiles (PSL), les produits de thérapie géniques, les produits de thérapie cellulaire, les cellules, les tissus, les organes et les produits thérapeutiques annexes (PTA).

Produits sanguins labiles

L'évaluation des produits sanguins labiles (PSL) a été assurée dès la création de l'Afssaps dans le cadre du transfert des compétences de l'Agence française du sang (AFS). Les activités de la commission d'agrément des PSL en place à l'AFS ont été reprises au sein d'un groupe de travail d'évaluation des PSL qui inclura dans ses missions la révision de la procédure d'évaluation et des normes des produits sanguins labiles.

Hémovigilance

L'activité d'hémovigilance, définie par décret en 1994, organise et gère l'ensemble des informations relatives à la surveillance de la chaîne transfusionnelle du donneur au receveur, à la traçabilité des produits sanguins labiles et aux incidents résultant de l'utilisation thérapeutique de ces PSL, dans un but de prévention. Cette activité auparavant assurée par l'Agence Française du Sang a été transférée par décret à l'Afssaps le 4 mars 1999.

La création de l'Etablissement Français du Sang et la nouvelle organisation transfusionnelle ont modifié le fonctionnement du réseau de correspondants installés dans chaque site de transfusion et chaque établissement de santé. Les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance placés auprès des DRASS ont été régulièrement réunis par l'unité d'hémovigilance de l'Afssaps. La communication vers l'ensemble du réseau a été reprise avec la publication d'un bulletin d'information trimestriel destiné à l'ensemble des correspondants d'hémovigilance.

Une réécriture des circulaires et directives techniques relatives à l'hémovigilance est en cours. La refonte de la procédure d'autorisation des dépôts de sang est prévue pour le premier semestre 2000.

Les systèmes de transmission d'informations et la gestion informatisée des incidents transfusionnels sont restructurés et seront supportés dès le deuxième semestre 2000 par une technologie Internet sécurisée et le Réseau de Santé Social.

Fiches d'incidents transfusionnels (FIT) alerte » de 1998 et 1999						
Répartition par gravité						
Bilan des incidents transfusionnels	Non renseignées	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1 à 4
FIT « alerte » 1998	14	208	1747	179	38	2186
Pourcentage	0,6%	9,5%	79,9%	8,2%	1,7%	100,0%
FIT « alerte » 1999		231	1 695	191	30	2 147
Pourcentage		10,8%	78,9%	8,9%	1,4%	100,0%

Les fiches d'incidents graves dites « alerte », transmises par courrier-télécopie sont stables par rapport à l'année 1998.

Année de déclaration de l'incident selon l'année de sa survenue *									
Années	Survenue avant 1994	Survenue en 1994	Survenue en 1995	Survenue en 1996	Survenue en 1997	Survenue en 1998	Survenue en 1999	Survenue en 2000	Total
Déclaration avant 1994	4 624	0	1	1	4	1			4 631
Déclaration en 1994	5	497							502
Déclaration en 1995	18	49	2 658	1					2 726
Déclaration en 1996	140	26	98	5 553	1				5 818
Déclaration en 1997	188	30	49	169	7 328	1			7 765
Déclaration en 1998	185	57	40	62	236	7 558			8 138
Déclaration en 1999	136	37	42	36	34	169	7 296		7 750
Déclaration en 2000	41	12	8	6	9	23	137	4 607	4 843
Total	5 337	708	2 896	5 828	7 612	7 752	7 433	4 607	37 566

Base GIFIT au 30 octobre 2000 = 37 574 FIT;

- 8 FIT non renseignées pour l'une des 2 dates

Un certain degré de tassement dans le rythme des déclarations est observé, témoin d'une baisse régulière annuelle de prescription des produits sanguins labiles (-3%) mais aussi d'un retard dans la notification. L'analyse des fiches selon les critères de gravité et de type de produits incriminés sont similaires aux années précédentes.

Distribution par gravité - toutes années					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
N	27 075	9 102	1 160	237	37 574
%	72,1%	24,2%	3,1%	0,6%	100,0%

Source GIFIT

Répartition par type de produits et imputabilité >=2					
Année de survenue	CGR	Plaquettes	Plasma	Autres	Total
1998	4059	1746	137	20	5962
1999	3997	1570	135	16	5718

Source GIFIT

Parmi les incidents immédiats signalés en 1999, les accidents par incompatibilité ABO et par contamination bactériologique des produits, souvent graves voire mortels, ont fait l'objet d'études particulières. Des groupes de travail spécifiques étudient la mise en place de mesures préventives.

Répartition des incidents de type ABO par grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
1995	8	0	8	3	19

1996	19	0	11	0	30
1997	26	4	6	0	36
1998	27	1	3	2	33
1999	20	0	9	5	34
30-oct-00	15	0	5	1	21

Source GIFIT

Répartition par grade des incidents bactériens avec culture positive du PSL renseignée et imputabilités ≥ 2					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
1995	21	0	5	3	29
1996	48	1	11	3	63
1997	40	0	7	3	50
1998	30	0	5	3	38
1999	29	0	6	0	35
30-oct-00	15	0	2	2	19

Source GIFIT

Parmi les incidents retardés, représentés essentiellement par les immunisations anti-érythrocytaires (64%), la part des séroconversions pour le VIH et le VHC est en diminution sensible depuis la mise en place des mesures de prévention et de sélection des donneurs. Aucune transmission de VHC n'a été affirmée à ce jour pour les transfusions réalisées en 1999.

Autres produits biologiques

La mise en place de leur cadre réglementaire s'est poursuivie sur l'année 1999.

Thérapie génique, thérapie cellulaire et cellules

Le décret visant à autoriser ces produits, les établissements qui les préparent ainsi que les essais cliniques est en cours de finalisation. En attente de la parution de ce décret, l'Afssaps donne des avis préalablement à la mise en œuvre des essais cliniques.

Concernant la thérapie cellulaire, en 1999, 21 essais ont été évalués: 16 ont reçus un avis favorable et 5 un sursis à statuer.

Concernant les produits de thérapie génique, pour les essais cliniques, la procédure actuelle fait intervenir l'Afssaps comme guichet unique pour les Commission de Génie Génétique (C.G.G) et Commission de Génie Biomoléculaire (C.G.B). Le délai d'instruction est fixé à 3 mois

L'agence revoit le dossier pour les aspects qualité, sécurité efficacité, pendant que s'effectue en parallèle une évaluation des aspects OGM par la CGG (niveau et durée de confinement) et par la CGB (durée de confinement dans les conditions définies par la CGG, et tests à réaliser avant que le patient ne puisse sortir du milieu confiné).

En 1999, 26 dossiers ont été reçus, 15 ont obtenus l'accord de l'Agence, 4 sont en cours d'évaluation. 7 n'ont pas été autorisés à démarrer.

Produits thérapeutiques annexes (PTA)

Le décret visant à autoriser les PTA est en cours de finalisation. Un état des lieux a été conduit en vue d'identifier et de faire le point sur l'évaluation de la sécurité virale des produits utilisés dans la conservation et la préparation des organes, tissus et cellules destinés à un usage thérapeutique ainsi qu'en assistance médicale à la procréation.

Tissus

L'évaluation de la sécurité microbiologique des greffons a été reprise par les experts du groupe de sécurité virale de l'Afssaps après fusion de ce groupe avec le groupe de sécurité microbiologique de la Direction Générale de la Santé.

Le décret visant à autoriser les banques de tissus (établissements publics de santé et organismes exerçant les activités régies par l'article L. 672-10 du CSP et aux modalités d'exercice de ces activités) a été publié en août 1999.

Biovigilance

La loi de juillet 98 prévoit qu'un décret en conseil d'état fixera les modalités d'application de la vigilance des organes, tissus, cellules, produits de thérapie génique et cellulaire qui ne sont pas des médicaments ainsi que la vigilance des PTA.

Produits cosmétiques

Un projet de création d'un système de recueil des données de cosmétovigilance doit être élaboré ainsi qu'une procédure de gestion des effets indésirables. Bien que ce cadre ne soit pas encore formalisé, 5 signalements ont été traités en 1999. L'un d'entre eux a abouti à un rappel du marché d'un produit destiné aux enfants en bas âge.

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Marquage CE et mise sur le marché européen

L'Afssaps a pris au second semestre 1999 une part active aux travaux du Comité européen de normalisation et signé deux conventions avec l'AFNOR et l'UTE qui chacune dans leur domaine assurent pour la France le rôle de bureau de normalisation. L'Afssaps a par ailleurs rejoint ses homologues britanniques et allemands dans le comité de pilotage du groupe de travail sur l'harmonisation globale associant les principaux pays industrialisés du monde et participe régulièrement aux groupes de travail des experts gouvernementaux siégeant à Bruxelles.

Un accent important a été mis sur les accords de reconnaissance mutuelle entre l'Union européenne et certains pays tiers (USA, Canada, Nouvelle-Zélande, Australie, Japon). Ces accords visent à se connaître mutuellement les réglementations relatives à la mise sur le marché de certains produits manufacturés, dont les dispositifs médicaux. Ils prévoient que des organismes dits conformity assessment bodies (CAB) se substituent aux organismes locaux pour l'application de la réglementation du pays concerné. L'Afssaps a ainsi proposé la candidature du G-MED, organisme notifié français.

Organisme notifié pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Les dispositions de la directive européenne 98/79/CE du 27 octobre 1998 prévoient que les Etats membres de l'Union européenne peuvent notifier un ou plusieurs organismes chargés de vérifier les procédures d'évaluation de la conformité mises en place par le fabricant ou son mandataire pour le marquage CE, et d'établir les certificats de conformité correspondants. La France a mis en place depuis 1982 une législation très complète en matière de réactifs de diagnostic in vitro et obtenu que la directive européenne intègre l'essentiel des exigences actuelles de l'enregistrement des réactifs. C'est dans ce cadre que l'Afssaps pourrait procéder à la notification du G-MED auprès de la Commission Européenne à l'issue de l'expertise juridique en cours.

Activité de réévaluation de la qualité

Mammographes : des critères techniques ont été définis pour les appareils pouvant être utilisés pour le dépistage du cancer du sein. Ces critères résultent des recommandations du Groupe interdisciplinaire de mammographie et des travaux issus de l'Europe Against Cancer Programme. A partir de ce référentiel, l'Afssaps a extrait 4 critères minimaux d'évaluation de la qualité qui ont conduit à la suspension de mise sur le marché et d'utilisation de 18 modèles de mammographes, en octobre 1999. La réévaluation des mammographes sera poursuivie en 2000 sur la base de critères de qualité complémentaires.

Réactifs de tests VIH : en 1998 et 1999, la réévaluation de la sensibilité des réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH 1 et 2 enregistrés a porté sur 31 trousse de dépistage, dont 6 dites unitaires rapides. Les nouveaux critères de sensibilité requis par l'Agence correspondent à un renforcement des exigences établies en 1995, pour ne conserver sur le marché que les réactifs les plus sensibles. A la suite de cette réévaluation, 17 réactifs, dont 5 à la demande l'industriel, ont été retirés du marché. Les fabricants ont, de leur côté, très rapidement proposé la mise sur le marché de nouveaux réactifs, plus performants.

Lecteurs de glycémie : à la suite de la réévaluation technique des appareils d'autosurveillance glycémique présents sur le marché, l'Afssaps a suspendu en mars 1999 la mise sur le marché et la délivrance de 13 appareils sur les 25 commercialisés. Le remplacement de ces lecteurs de glycémie par les industriels ne présentait pas de caractère d'urgence et devait intervenir au cours des six mois suivant la décision. Cependant, par mesure de précaution il a été conseillé de les remplacer rapidement chez les femmes enceintes, en raison des conditions de suivi du diabète au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre.

Matéiovigilance.

Décisions de sécurité sanitaire

- lettre-circulaire Afssaps du 19 mars 1999 relative aux recommandations d'utilisation des capteurs de pression veineuse des générateurs d'hémodyalise
- décision du 29 mars 1999 relative à l'interdiction d'utilisation de la console de pompe de surveillance de circulation extra-corporelle d'ancienne génération CSL 10-140 fabriquée par la société Gambro (JO du 8 avril 1999)
- décision du 2 avril 1999 relative à l'interdiction du procédé d'irrigation de la vessie Irrigasept fabriqué par la société Laboratoires Anios (JO du 8 avril 1999)
- décision du 26 avril 1999 relative aux recommandations de suivi des patients porteurs d'endoprothèses aortiques de type Vanguard de la société Boston Scientific et d'endoprothèses aortiques de Stentor de la société Mintec
- décision du 15 juin 1999 relative à la suspension de mise sur le marché, d'exportation et d'utilisation d'un mammographe de la société Metaltronica modifiée par la décision du 8 octobre 1999
- décision du 25 août 1999 relative à la suspension de mise sur le marché, de distribution, d'exportation et d'utilisation des dispositifs médicaux présentés stériles ou non stériles destinés à être utilisés stériles, fabriqués par la société EMRL
- lettre-circulaire du 25 août 1999 de mise en œuvre de la décision du 25 août 1999 relative à la société EMRL
- décision du 20 septembre 1999 relative à l'interdiction de mise sur le marché, d'importation, d'exportation, de distribution et d'utilisation de six lots de perfuseurs type R 87 G fabriqués par la société Becton Dickinson (JO du 13 octobre 1999)
- décision du 8 octobre 1999 relative à la suspension de mise sur le marché, d'exportation et d'utilisation de mammographes de la société General Electric Medical systems
- décision du 8 octobre 1999 relative à la suspension de mise sur le marché, d'exportation et d'utilisation de mammographes de la société Lorad, Trex, Trophy Radiologie
- décision du 8 octobre 1999 relative à la suspension de mise sur le marché, d'exportation et d'utilisation de mammographes de la société Siemens
- décision du 8 octobre 1999 relative à la suspension de mise sur le marché, d'exportation et d'utilisation de mammographes de la société Philips Systèmes Médicaux
- décision du 22 octobre 1999 relative à la suspension d'utilisation du caisson hyperbare de la société Goudemand et Poivre exploité par le centre médico-chirurgical de la porte de Pantin à Paris (non publiée au JO)
- décision du 30 novembre 1999 relative à l'interdiction de mise sur le marché, d'importation, d'exportation et à la suspension d'utilisation des ventilateurs à oscillation haute fréquence OHF1 de la société Dufour (JO du 8 décembre 1999)
- décision du 30 novembre 1999 relative à l'interdiction de mise sur le marché, d'importation et d'exportation des détendeurs pour bouteilles d'oxygène à usage médical, dont la chambre haute pression est en aluminium ou alliage d'aluminium
- lettre-circulaire du 30 novembre 1999 relative à la mise en œuvre de la décision du 30 novembre 1999 relative aux détendeurs pour bouteilles d'oxygène à usage médical, dont la chambre haute pression est en aluminium ou alliage d'aluminium
- décision du 17 décembre 1999 relative à l'interdiction d'utilisation de l'injecteur programmable Intelliject de la société Aguettant
- décision du 17 décembre 1999 relative à la suspension d'utilisation des dispositifs médicaux susceptibles de dysfonctionnement au moment du passage à l'an 2000, des sociétés Hewlett-Packard (Agilent Technologies) et General Electric Medical systems
- lettre-circulaire du 28 décembre 1999 relative à la mise en œuvre des décisions de suspension de mise sur le marché, d'utilisation et d'exportation de certains mammographes

En 1999, 5084 incidents et risques d'incidents ont été signalés en progression de 20 % par rapport à 1998. 723 mesures de sécurité sanitaire ont été prises.

En 1999, 5084 incidents et risques d'incidents ont été signalés, en progression de 20 % par rapport à 1998. 723 mesures de sécurité sanitaires ont été prises

Type de dispositif médical	Nombre	
Matériels	1166	23 %
Consommables	2553	51 %
Implantables	1294	25 %
Autres	71	1 %

Type de mesure	Nombre
Rappel	86
Interdiction ou limitation de mise sur le marché	7
Modification de la conception ou du SAV	342
Interdiction, restriction ou recommandation d'utilisation ou d'exploitation	149
Action de normalisation	5
Mise à niveau du parc	134
Total	723

Réactovigilance

Au cours de l'année 1999, 68 signalements d'incidents ont mis en cause des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, dont 47 ont concerné des réactifs de biologie médicale enregistrés à l'Afssaps. Dans 18 cas, l'évaluation de l'incident menée conjointement avec les industriels du diagnostic in vitro, a conduit à retirer du marché un ou plusieurs lots de réactifs et une décision de retrait a été accompagnée de recommandations sur la nécessité de contrôler une partie des résultats obtenus préalablement à cette décision.

Vigilance des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV)	1998	1999
Signalements relatifs à des réactifs de biologie médicale	29	47
Signalements relatifs à des DM-DIV	3	21
Signalements ayant conduit à un retrait de produit ou de lot de produit	14	26
Signalements de réactifs non enregistrés auprès de l'Afssaps	26	5

Enregistrement des réactifs

En 1999, 1780 réactifs ont été enregistrés. Ce chiffre est stable par rapport à l'année 1998. Depuis le décret n°96-351 du 19 avril 1996, les réactifs font l'objet d'un enregistrement préalable à leur mise sur le marché. La directive n°98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro est en cours de transposition. Le décret en préparation se substituera à l'actuelle réglementation d'enregistrement des réactifs préalablement à leur mise sur le marché. Entre 2000 et 2003 est prévue une période transitoire de coexistence des deux réglementations (enregistrement des réactifs et marquage CE).

Enregistrement des réactifs	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Dépôts de dossiers	1785	1455	1210	1139	1365	1270	1400
Enregistrement de réactifs	1208	1854	3130 ⁽¹⁾	1569	1211	1760	1780
Radiations ou retraits de dossiers	135	3533	1940	508	910	895	383
Dossiers à instruire au 31.12.99	5338	3412	868	180	195	210	250

⁽¹⁾ dont rattrapage 1220

Contrôle national de qualité des laboratoires d'analyses de biologie médicale.

En 1999, 45 contrôles ont été réalisés dont deux nouveaux, l'un dans le domaine de l'ARN-VHC plasmatique, l'autre dans celui du dépistage néo-natal: phénylalanine, TSH et 17 hydroxyprogestérone.

Laboratoires inscrits au contrôle de qualité	Nombre	Biochimie	Hématologie	Bactériologie	Parasitologie
Laboratoires privés ou assimilés	4221	3781	3965	3916	3883
Laboratoires hospitaliers	952	523	491	464	438

Laboratoires ETS	123	15	65	0	0
Laboratoires de centres anticancéreux	37	20	20	10	5
Laboratoires des armées	25	13	14	12	12
Total	5358	4352	4555	4402	4338

Bien que le nombre de laboratoires inscrits dans le fichier soit sensiblement le même qu'en 1998, environ 1000 mises à jour ont été effectuées en 1999 du fait de regroupements, ouvertures, fermetures et restructurations des laboratoires d'analyses de biologie médicale.

Nature des opérations de contrôle	Nombre de contrôles en 1999	Nombre moyen de LABM ^(*) contrôlés en 1999
Biochimie	4	4411
Médicaments	1	2053
Hématologie	3	4740
Bactériologie	2	4493
Parasitologie	2	4501
Sérologie virale	2	3566
Immuno-dosages	2	3036
Allergie	1	2610
Autoimmunité	1	2028
Gazométrie sanguine	1	951
Hormones de croissance	4	88
Typage lymphocytaire	1	215
Western Blot VIH	2	220
HLA	5	55
CD34	1	49
HLA B27	1	87
Plombémie	4	73
Charge virale VIH	1	121
Marqueurs trisomie 21	2	64
Empreintes génétiques	2	22
ARN-VHC plasmatique	1	121
Dépistage néo-natal	1	35
Mycobactéries	1	242
Total	45	

^(*) Laboratoires d'analyse de biologie médicale

L'évaluation médico-économique

La direction des études médico-économiques et de l'information scientifique est en charge de l'évaluation médico-économique, de l'information sur le bon usage du médicament et du contrôle de la publicité. Dans le cadre de l'évaluation médico-économique un travail particulier portant sur la réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des spécialités remboursables a été initié en 1999. De nouvelles missions ont été intégrées : contrôle de la publicité des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des objets, appareils et méthodes revendant une action sur la santé.

L'avis de la commission de la transparence préalable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités

L'analyse des données médicales, pharmaceutiques, épidémiologiques et économiques des molécules ainsi qu'une comparaison des molécules entre elles constitue la base des avis scientifiques rendus par la commission de la transparence pour l'admission au remboursement des médicaments par les régimes d'assurance maladie. Le travail d'évaluation a été profondément modifié en 1999 avec le décret fixant les critères du service médical rendu et qui a servi de base à la mission de réévaluation. Un arrêté ministériel fixe dans une liste et pour une durée limitée les spécialités faisant l'objet d'un remboursement.

Inscription sur la liste des médicaments	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Dossiers examinés en transparence (nouvelles demandes d'inscription et réinscription)	260	450	550	690	738	770	1360	1400	1370
Spécialités remboursables⁽¹⁾									
* inscriptions	213	124	133	183	223	301	534	414	489
* réinscriptions	129	45	53	74	130	69	222	324	297
* radiations	989	111	213	43	131	890 ⁽²⁾	225 ⁽²⁾	105 ⁽²⁾	251
* modifications	294	181	248	264	346	247	350	576	247
Agrément collectivités⁽¹⁾									
* inscriptions	326	448	394	568	503	576	869	760	777
* dont inscriptions collectivités seules	127	301	262	369	307	252	291	299	307
* radiations	263	57	81	32	205	422 ⁽²⁾	173 ⁽²⁾	178 ⁽²⁾	207
* modifications	193	181	375	630	450	286	615	748	248

(1) Ces chiffres se réfèrent aux spécialités faisant l'objet d'un arrêté publié au Journal Officiel

(2) Ces chiffres correspondent notamment à des radiations pour cessation ou absence d'exploitation

La réévaluation du service médical rendu

Dans le cadre de la réflexion sur les conditions de prise en charge des médicaments par les organismes sociaux, le gouvernement a souhaité une réévaluation du service médical rendu par l'ensemble des spécialités remboursables sur la base de critères médicaux et de santé publique.

Conduite par la commission de la transparence, cette réévaluation a été engagée en 1999. Un premier rapport en décembre 1999 a porté sur la réévaluation de 1100 spécialités relatives aux disciplines cardiologie, psychiatrie, rhumatologie et nutrition-métabolisme. Un niveau de service médical rendu est déterminé par indication thérapeutique de chaque médicament. Il peut être majeur, important, modéré, faible (mais justifiant remboursement par les régimes d'assurance maladie) ou insuffisant. Le service médical rendu par un médicament est apprécié en tenant compte de son efficacité, de sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres traitements disponibles, de la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné. Il tient compte également du caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et de son intérêt pour la santé publique. Ce programme de réévaluation portera au total sur plus de 4000 spécialités remboursables et sera achevé début 2001.

L'expertise des études médico-économiques

Un groupe de travail a été mis en place, en juin 1999. Ce groupe réunit des économistes nommés par le directeur général de l'Afssaps et par le président du comité économique du médicament. Le secrétariat est assuré par la direction des études médico-économiques et de l'information scientifique. La mission confiée est d'assurer l'expertise des études médico-économiques relatives aux médicaments. La validation porte sur la qualité des données utilisées et sur les méthodes retenues au regard de l'usage qui en est proposé. Seuls les dossiers destinés au comité économique du médicament, aux Commissions de transparence ou de la publicité ainsi qu'à l'observatoire national des prescriptions) peuvent être expertisés. Une dizaine de dossiers ont été expertisés en 1999.

Le contrôle de la publicité

Publicité pour les médicaments destinée aux professionnels de santé

Les publicités pour des médicaments doivent être déposées a posteriori dans les huit jours suivant le début de leur diffusion. Les documents font l'objet d'une simple ou d'une double expertise (évaluateur de l'Agence et médecin spécialiste du domaine intéressé). La Commission de publicité donne un avis consultatif au Directeur général de l'Agence sur les sanctions proposées en fonction de l'infraction constatée.

Les sanctions sont de trois ordres : la mise en demeure de modifier le document, en général dans un délai de un mois, l'interdiction d'utiliser un document promotionnel avec éventuellement l'obligation de diffuser un rectificatif auprès des professionnels ciblés par cette publicité dans le but de rectifier le message erroné, la suspension d'urgence d'une campagne de publicité par le directeur général de l'Afssaps en cas de risque pour la santé publique. Un simple courrier préventif d'avertissement demandant à la firme de modifier son message lors de l'élaboration de ses documents ultérieurs peut être adressé.

Enfin, la commission peut émettre des recommandations sur le bon usage du médicament traduisant les règles à suivre pour l'élaboration des documents promotionnels.

En 1999, 8 087 dossiers traités ont été traités contre 8 369 en 1998. Les supports les plus utilisés sont les documents légers d'information (27 %), les aides de visite (19 %), les fiches signalétiques (11 %) et les annonces dans la presse (8 %). Les nouveaux supports sont en progression : 130 CDROM contre 95 en 1998, 18 sites Internet contre 5 en 1998.

L'activité de contrôle a généré 335 mises en demeure directes et 73 mises en demeure après passage en Commission chargée du contrôle de la publicité. Par ailleurs, 39 interdictions ont été prononcées.

La Commission de publicité a adopté 8 recommandations.

Publicité destinée au grand public

Le contrôle de la publicité grand public concerne les médicaments (visa GP), les dispositifs médicaux, les objets, appareils et méthodes et les produits présentés comme bénéfiques pour la santé (visa PP)

Visa GP : il s'agit d'un contrôle a priori des publicités. Les projets examinés font l'objet d'une double expertise (évaluateur de l'agence et évaluateur externe à l'agence, spécialiste du domaine intéressé). La Commission de publicité propose au directeur général l'attribution de visa GP avec ou sans modification ou le refus.

Le nombre de dossiers déposés a diminué (1356 en 1998 contre 1116 en 1999). 128 ont fait l'objet d'un avis favorable, 936 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections et 52 ont été refusés. Il est à noter que le nombre de refus est passé de 9 % en 1998 à 5 % en 1999.

Visa PP : Il s'agit également d'un contrôle a priori des publicités destinées au public. Il porte sur la publicité des produits autres que les médicaments présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques. Comme pour les visas GP, la Commission de publicité propose l'attribution ou le refus de visa.

Le nombre de dossiers déposés en 1999 a été de 87, 42 ont fait l'objet d'un avis favorable, 41 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections et 4 ont été refusés.

Objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé : le contrôle est effectué a posteriori et concerne principalement les publicités pour des méthodes amaigrissantes ou de sevrage tabagique ainsi que des appareils contre la douleur, l'amaigrissement...). Les publicités sont étudiées par une commission spécifique qui se prononce sur l'interdiction de certains termes de la publicité si la firme n'apporte pas la preuve des allégations présentes dans la publicité, ou l'obligation de mentionner des avertissements et précautions d'emploi nécessaires à l'information des consommateurs.

Le nombre de décisions d'interdiction a été de 34 ; sachant que la commission s'est réunie trois fois, d'octobre à décembre 1999.

Contrôle de la publicité	1998	1999
publicité médicale	8369	8087
dossiers déposés	354	418
mis en demeure	81	39
interdictions	2	
suspensions		
publicité grand public	1351	1116
dossiers déposés	116	52
refus		

Internet : le département publicité a entrepris en collaboration avec les différentes institutions (Direction générale de la santé, Direction de la sécurité sociale, Conseils de l'ordre,...), les industriels, les représentants des professionnels et des consommateurs la réalisation d'une charte de qualité pour les sites Internet des laboratoires. Dans le même temps, une veille structurée d'Internet a été mise en œuvre.

L'observatoire national des prescriptions et des consommations

La Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique assure le secrétariat du Comité d'Orientation de l'Observatoire National Des Prescriptions et Consommations des Médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier. Les missions de cet Observatoire sont de recueillir, analyser et diffuser sous les formes appropriées les informations sur les prescriptions et la consommation des médicaments.

Ses domaines d'actions sont donc les suivants :

- apprécier les besoins en thérapeutiques médicamenteuses de la population
- connaître les pratiques thérapeutiques
- cerner la fonction du médicament dans le système sanitaire français
- vérifier l'adéquation des prescriptions et des consommations aux besoins identifiés de la population
- identifier d'éventuels écarts par rapport aux différents référentiels
- comparer les pratiques thérapeutiques nationales et internationales, notamment celles de l'Union Européenne, en tenant compte des spécificités de chaque état
- Susciter, stimuler, coordonner, par thème, la production d'études relatives à la prescription et à la consommation des médicaments

En 1999, deux rapports et une note ont été remis au Ministre de la Santé :

- Etude de la prescription et de la consommation des veinotoniques en ambulatoire
- Etude de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire.
- Note de l'Observatoire N°3. Facteurs sanguins de coagulation .

L'observatoire exerce un contrôle dans le cadre des suivis des prescriptions réalisés par les industriels à la demande de la Direction Générale de la Santé, du Comité Economique ou de la Commission de la Transparence. Ainsi, le suivi des prescriptions des interférons dans le traitement de la sclérose en plaque a continué.

L'observatoire des commercialisations

Par ailleurs, depuis 1999 un observatoire des commercialisations a été mis en place. Cet observatoire a pour but de suivre les déclarations effectuées par les industriels, conformément aux articles L 604 et 604-1 du code de la Santé Publique, concernant la commercialisation, les suspensions ou les arrêts de commercialisation de leur spécialités sur le marché français.

L'information scientifique

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales, pour les thèmes cliniques identifiés par les partenaires conventionnels, sont établies à partir des données scientifiques disponibles, des évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments concernés et pour apprécier le service médical rendu.

Les références médicales identifiant des prescriptions médicalement inutiles ou dangereuses, proposées par l'Agence, sont rendues opposables (RMO) par les parties conventionnelles à la pratique des médecins conventionnés.

Cette mission est assurée par deux directions de l'Agence : la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques et la direction des études médico-économiques et de l'information scientifique.

Références médicales opposables

L'Agence mène un travail de réécriture des références médicales opposables (RMO) pour les thèmes ayant fait, en 1998, l'objet de recommandations de bonne pratique (RBP). Des propositions de nouvelles RMO seront faites durant le premier trimestre 2000 (antibiothérapie en pratique courante, traitement de l'acné par voie générale, diabète de type 2, ulcère gastro-duodéal).

Recommandations de bonne pratique sur le médicament

En 1999, l'Agence a débuté des recommandations relatives à l'antibiothérapie en pratique courante portant sur les exacerbations de bronchites chroniques, les otites moyennes aiguës, les sinusites aiguës de l'adulte et de l'enfant, les infections respiratoires basses de l'enfant. Ces recommandations font suite à celles établies en 1998 sur « Rhinopharyngites aiguës, angines aiguës, bronchites aiguës de l'adulte sain, pneumonies communautaires de l'adulte ». Par ailleurs la recommandation de bonne pratique sur les antiulcéreux a été finalisée. Les textes des recommandations sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique sont en cours d'actualisation.

La veille scientifique

Elle est réalisée sur les thèmes qui font l'objet de références médicales opposables (RMO) et de recommandations de bonne pratique (RBP) à partir de lectures de presse, de diffusion d'articles, de l'interrogation de bases de données, ou de sites Internet). Elle a notamment pour objet de s'assurer de l'adéquation entre les autorisations de mises sur le marché, les RMO et les RBP.

La diffusion de l'information

En 1999, afin d'aider le prescripteur dans sa pratique quotidienne et d'améliorer la qualité des soins dispensés aux patients, une diffusion dans la presse médicale des documents scientifiques élaborés par l'Afssaps (recommandations de bonne pratique et rapport de l'observatoire national des prescriptions et des consommations) a été mise en place. Ainsi, trois recommandations de bonne pratique (antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses, traitement médicamenteux du diabète de type 2 et traitement de l'acné par voie générale) et un rapport de l'observatoire des prescriptions (étude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire) ont été diffusés.

Le contrôle

La direction des laboratoires et des contrôles (DLC), dont les unités sont implantées dans trois sites, Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues est chargée du contrôle en laboratoire des produits de santé et des produits cosmétiques.

Médicaments

Médicaments génériques

Durant l'année 1999, le contrôle en laboratoire de la totalité des 623 spécialités princeps et génériques inscrits au répertoire a été achevé. Ce contrôle, unique en Europe, a montré la qualité pharmaceutique des génériques. Seules 21 spécialités (soit 3,3 %) présentaient des non-conformités au produit, 101 spécialités (soit 16,2 %) nécessitaient des actualisations au regard des actuelles évolutions des techniques analytiques.

Vaccins

Les contrôles effectués sur le site de Lyon (identité, activité de sécurité) et sur le site de Montpellier-Vendargues (contrôles physico-chimiques et biologiques in vivo) se caractérise par le maintien d'une activité élevée liée à la procédure européenne de libération des lots de vaccins. Le contrôle du marché européen des vaccins reste une activité majeure à l'origine de la délivrance de 1051 certificats, agréments ou attestations de qualité. En 1999, des alertes ont été émises pour 5 types de vaccins et une actualisation de 20 dossiers d'AMM a été initiée.

Médicaments d'origine biologique

Cette activité est en développement. Dans le cadre du contrôle du marché, 128 bulletins d'analyse ont été émis. Pour les médicaments issus des biotechnologies, 71 bulletins d'analyse ont été émis dont 58 pour des produits ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) et 13 pour des produits ayant une AMM centralisée.

L'année 1999 a été marquée par la mise en oeuvre des contrôles de sécurité virologique portant sur les matières premières des médicaments dérivés du sang : 30 bulletins d'analyse correspondant à la recherche du génome viral de l'hépatite C sur des pools de plasmas par la technique PCR.

Ces activités ont donné lieu à la délivrance de 104 certificats ou attestations de qualité et préfigurent la mise en œuvre progressive de la procédure de libération de lots des médicaments dérivés du sang sur le territoire français.

Positionnement européen

Le positionnement européen s'est affirmé sur les trois sites de la direction notamment par la participation aux activités du Réseau Européen des Laboratoires de Contrôle du Médicament et de la Pharmacopée Européenne.

En 1999, 125 bulletins d'analyse ont été émis dans le cadre d'activités de contrôle coordonnées par le Département Européen de la Qualité du Médicament de Strasbourg, et 376 certificats de libération de lots pour le marché européen (hors territoire français) ont été émis.

Les sites de Saint-Denis et de Lyon se sont particulièrement impliqués dans les activités coordonnées par l'OMS pour ce qui concerne les attestations de qualité des vaccins (416 agréments pour le site de Lyon) et des médicaments dérivés du sang (88 agréments pour le site de Saint-Denis).

Dispositifs médicaux

En 1999, le site de Montpellier a émis 41 bulletins d'analyse correspondant à 4 enquêtes produits (tubes pour prélèvement de sang, gels pour électrocardiographie, produits stériles pour blocs opératoires, cartouches d'hémodialyse). Ces bulletins d'analyse ont été émis dans un contexte d'urgence et ont été à l'origine de mesures de santé publique. Des enquêtes programmées seront mises en oeuvre en 2000.

Produits biologiques

En 1999, les contrôles des produits sanguins labiles ont été conduits pour le compte de l'Agence française du sang. Le site de Saint-Denis a poursuivi le contrôle de qualité externe des Etablissements de Transfusion Sanguine. Une augmentation d'activité de 70 % par rapport à l'année 1998 est à souligner avec 690 poches de globules rouges, plaquettes et plasmas contrôlées en laboratoire.

La reprise des missions de l'Agence française du sang, ainsi que le nouveau schéma territorial d'organisation de la transfusion sanguine, pourraient se caractériser par un aménagement de la politique de contrôle des produits sanguins labiles dans les années à venir.

Produits de thérapie génique et cellulaire

Thérapie génique : l'année 1999 a été marquée par la mise en place d'une activité de laboratoire sur le site de Montpellier. La mise au point de techniques de contrôle a débuté, en particulier avec des activités de biologie moléculaire qui ont été accompagnées par la mise en œuvre de l'entretien de lignées cellulaires ciblées.

Thérapie cellulaire : initiée en 1998 par le site de Saint-Denis, cette activité s'est poursuivie en 1999 avec la collaboration de 35 centres volontaires du secteur public hospitalier. L'activité s'est concentrée sur les cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour mettre au point des contrôles visant à évaluer la qualité des greffons administrés aux patients sur le territoire national. L'objectif est de proposer des standards de qualité et d'harmoniser les critères de qualité sur l'ensemble du territoire. En 1999, 73 échantillons de CSH ont été analysés.

Allergènes

Le contrôle des allergènes s'est matérialisé par l'émission de 112 bulletins d'analyse et la finalisation d'une monographie française portant sur les acariens. Dans un domaine qui nécessite un important travail de standardisation, ces contrôles ont pour objet de disposer d'un large éventail de données qui permettront à moyen terme de mieux mesurer la qualité des produits utilisés pour désensibiliser des patients allergiques. Les travaux ont concerné essentiellement les moisissures, les acariens et les pollens.

Cosmétiques

Le contrôle en laboratoire des cosmétiques est réalisé sur le site de Montpellier. En 1999, il se caractérise par :

- l'émission de 55 bulletins d'analyse dont 17 dans un contexte d'urgence
- l'initiation de contrôles programmés sur 49 produits destinés aux enfants en bas âge dont les résultats seront disponibles en 2000
- le développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animale

Un groupe de travail sur les produits cosmétiques a été nommé en octobre 1999. Les propositions de ce groupe sur certains composants potentiellement à risque (dioxine, phtalates, éthers de glycol, camphre) seront relayées à sa création par la commission de cosmétologie dans le cadre de réflexions transversales menées par le département de coordination des vigilances de l'Agence.

L'activité d'évaluation sera conduite au sein de la direction des laboratoires et des contrôles (site de Saint-Denis).

L'inspection

La direction de l'inspection et des établissements est chargée de la police des établissements et des relations avec les inspections des autres autorités sanitaires. En 1999, plusieurs unités ont été créées pour assurer l'inspection de l'ensemble des produits de santé entrant dans le champ de compétence de l'Agence.

En 1999, des nouvelles unités d'inspection ont été créées pour prendre en charge les nouveaux produits. La priorité a été accordée à leur constitution et à la mise en place de systèmes d'inspection, pour chaque type de produits. En parallèle, la loi du 1^{er} juillet 1998 prévoit pour l'Agence la possibilité de faire appel à l'inspection des services déconcentrés. L'année 1999 a en conséquence également été consacrée à l'organisation des relations avec l'inspection de ces services.

L'inspection des établissements pharmaceutiques a été mobilisée de façon importante dans la phase de mise en confiance de l'accord de reconnaissance mutuelle entre le Canada et l'Union européenne. En particulier, deux inspections ont été réalisées en France avec un observateur canadien. A l'inverse, l'inspection française a été sollicitée pour participer, en tant qu'observateur, à une inspection réalisée par les autorités canadiennes. Cette phase de mise en confiance devrait déboucher en 2000 sur une reconnaissance de l'équivalence des systèmes d'inspection européen, et notamment du système français, et canadien.

Dans un objectif de certification de ses activités d'inspection des établissements pharmaceutiques, et également pour démontrer l'équivalence de son système d'inspection avec celui du Canada, la direction a développé une démarche qualité totale, qui s'est traduite en 1999 par l'élaboration d'un système documentaire, la définition d'indicateurs et la mise en œuvre d'actions correctives. Certains audits internes et externes (auditeurs canadiens) ont d'ores et déjà été réalisés en 1999.

Par ailleurs, un important travail a été fourni en collaboration avec le service des affaires juridiques pour la préparation des projets de décrets et d'arrêtés d'application de la loi du 1^{er} juillet 1998. Enfin la direction a contribué à l'élaboration des textes internationaux (notamment le guide ICH de bonnes pratiques de fabrication pour les matières premières à usage pharmaceutique) et l'adoption prochaine d'une directive européenne relative aux essais cliniques.

Le contrôle des établissements

Etablissements pharmaceutiques

En 1999, le nombre de demandes d'ouverture et de modification d'établissements pharmaceutiques a augmenté de près de 35 % par rapport à 1998. Ce développement est lié d'une part, à la prise en charge des établissements de distribution en gros et d'autre part aux demandes de modifications déposées pour mettre en conformité des installations à la suite d'inspections. Par contre, le nombre de demandes de mise à jour a fortement diminué, l'essentiel du travail de mise à jour des décisions des établissements de fabrication, d'importation ou d'exportation ayant été réalisé entre 1996 et 1999.

En 1999, 313 dossiers ont été instruits : 289 ont été traités par les services d'inspection de l'Agence et 24 par les services d'inspection déconcentrés du ministère de l'emploi et de la solidarité

Demands	1995	1996	1997	1998	1999
Ouverture	121	82	90	80	110
Modification	185	173	208	230	307
Mise à jour	45	149	163	171	124

Décisions	1995	1996	1997	1998	1999
Ouverture	94	89	90	96	98
Modification	130	122	212	194	199
Mise à jour	77	148	255	171	156
Retrait	47	92	75	80	71

Les décisions de retrait d'autorisation sont intervenues en accord avec les entreprises à la suite de leur demande de fermeture d'un établissement.

19 mises en demeure ont été rédigées à l'issue des inspections menées. Dans 6 cas, elles ont abouti à des suspensions d'activité partielle ou totale en l'attente d'une mise en conformité.

Autres établissements

Hormis les établissements pharmaceutiques, les textes antérieurs à la publication de la loi du 1^{er} juillet 1998 concernent les activités de transfusion sanguine et la fabrication, le conditionnement ou l'importation de produits cosmétiques. Les établissements de transfusion sanguine ont amorcé en 1999 une restructuration profonde, dans le cadre du Schéma Territorial d'Organisation de la Transfusion Sanguine (STOTS). Leurs agréments seront renouvelés en conséquence, à l'échéance prévue par les textes, soit avant le 31 décembre 2001.

Pour les établissements de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques, les déclarations ont fait l'objet d'une vérification visant à s'assurer du respect des obligations imposées par la réglementation : nature de l'activité, qualification des personnels, lieu de dépôt du dossier des produits fabriqués ou importés. Ainsi, sur environ 3500 dossiers détenus par les DDASS avant la création de l'Afssaps, 2440 issus de 85 DDASS et Territoires d'Outre-Mer ont été transmis à l'Agence en 1999. 1000 dossiers ont pu faire l'objet d'une telle vérification.

La veille sanitaire

Une fonction de veille sanitaire est exercée sur la qualité des produits de santé. Elle est assurée par le département accidents qui propose si nécessaire au directeur général les mesures de retraits de lots ou de produits et veille à l'exécution des décisions prises.

Faits marquants en 1999

- Retrait de l'ensemble des médicaments anorexigènes (amphétaminiques)
- A la suite de la réévaluation des performances de l'ensemble des lecteurs de glycémie, suspension de 13 appareils puis retrait du marché de 9 d'entre eux
- A la suite à la réévaluation des performances des réactifs VIH1 / VIH2, retrait du marché pour 17 réactifs
- Rappel de tubes de prélèvement d'échantillons biologiques, à la suite de deux inspections ayant mis en évidence l'absence de maîtrise de la qualité des sites de fabrication.

Veille accidents (médicaments)	1996	1997	1998	1999
Nombre de signalements	140	162	149	182
Nombre de décisions de rappels de lots	54	60	37	36

Répartition des signalements	1999	
	Nombre de signalements	Nombre de retraits
Médicaments	182	36
Réactifs	26	35
Poches de nutrition entérale	23	3
Cosmétiques	1	1
Total	232	75

Les décisions de retrait sont consultables sur le site Internet de l'Agence et sur son serveur Minitel.

L'Agence a par ailleurs été associée aux améliorations apportées au dispositif de diffusion des alertes. Ceci a notamment abouti à la signature d'une nouvelle convention avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens et à la mise en place, dans ce cadre, d'un système de transmission des alertes par fax directement aux pharmacies des établissements de santé. Dans ce domaine, la priorité de l'Afssaps qui ne pourra être mise en œuvre que progressivement en 2000, consistera à améliorer les conditions dans lesquelles l'alerte, pour les produits autres que les médicaments, est diffusée afin de rendre les retraits plus rapides.

L'inspection des produits de santé

Médicaments chimiques

L'année 1999 a été marquée à la fois par l'accroissement des demandes (prise en charge de l'inspection des établissements dépositaires) et le nombre temporairement réduit des inspecteurs chargés d'inspecter ces établissements, du fait du redéploiement nécessaire de certains d'entre eux sur les nouvelles missions de l'Agence (inspection produits biologiques, inspection produits cosmétiques,...). Les délais de traitement de certains dossiers en ont été en conséquence allongés.

L'inspection des médicaments chimiques a été saisie de 319 demandes d'enquête ou d'inspection émanant de l'Agence ainsi que d'organismes externes, notamment de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) dans le cadre de la procédure d'AMM centralisée.

En pratique, 356 inspections ont été réalisées dont 7 à l'étranger à la demande de l'EMA. Près des deux tiers correspondent aux inspections régulièrement réalisées dans les différents établissements pharmaceutiques. 128 correspondent à des demandes d'inspection par le département établissements dans le cadre de demandes d'ouverture ou de modification d'établissement faite en 1998 ou 1999. 14 inspections ont été réalisées en urgence, à la demande du département accidents, pour comprendre un défaut de fabrication sur des médicaments.

Les inspections mobilisent un ou deux inspecteurs pour des inspections d'une durée moyenne d'un jour et demi, pouvant aller d'une demi-journée à une semaine selon le cas.

Les inspecteurs effectuent des inspections régulières approfondies, selon une logique de prévention. Ils réalisent de surcroît les inspections nécessaires à l'instruction des dossiers d'AMM ou des autres demandes déposés à l'Agence.

Compte tenu des contraintes mentionnées plus haut, seuls les thèmes relatifs à la surveillance de la qualité des médicaments génériques et à la prévention des dysfonctionnements potentiellement liés au passage à l'an 2000 ont pu être mis en œuvre, lors des inspections programmées.

121 avis techniques ont par ailleurs été rendus dans le cadre de l'instruction des dossiers transmis par le département établissements.

Matières premières à usage pharmaceutique

Dans l'attente de la publication des textes d'application de la loi du 1^{er} juillet 1998 concernant les matières premières à usage pharmaceutique et de la mise en œuvre d'inspections de routine sur les établissements, 24 inspections ont été menées en 1999, répondant à diverses préoccupations.

11 inspections ont été réalisées chez des fabricants volontaires, dans la poursuite du programme d'inspections réalisées les années précédentes pour tester les différents référentiels réglementaires utilisables ; 3 d'entre elles ont été réalisées pour le compte de la direction européenne de la qualité du médicament (EDQM) du Conseil de l'Europe dans le cadre du programme pilote d'inspection des demandeurs de certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne.

6 inspections ont été réalisées à la demande d'autres pays, pour l'essentiel l'Australie, dans le cadre du schéma de coopération PIC et 7 enquêtes spécifiques ont porté sur certaines matières premières dont 5 conjointement avec l'unité d'inspection du médicament chimique dans des établissements pharmaceutiques.

Ces inspections ont eu une durée moyenne de 2 jours et ont nécessité quasi systématiquement l'intervention de deux inspecteurs.

Plusieurs inspections ont été réalisées sur des sites de distribution et d'importation de matières premières, notamment en vue d'élaborer un référentiel de bonnes pratiques spécifiquement adapté à cette activité. En outre, en perspective de la future directive européenne sur les matières premières, deux inspections ont été réalisées de façon conjointe avec des inspections étrangères (Suède, Pays-Bas, notamment).

Certaines inspections ont porté sur des processus qui n'en avaient jamais fait l'objet : fermentation et fabrication d'un principe actif d'origine biologique, fabrication d'un principe actif apyrogène entrant dans la composition d'un médicament injectable.

Produits sanguins labiles

L'inspection sur les produits sanguins labiles constitue une activité nouvelle issue du rattachement à l'Agence de la structure d'inspection de l'Agence française du sang. 72 inspections ont été réalisées en 1999 dont 65 ont constitué des inspections de routine, principalement dans les établissements de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et dans les établissements situés dans les Départements d'Outre-Mer. 4 inspections ont été menées dans le cadre d'enquêtes spécifiques et 3 à la suite de premières missions. A l'occasion des inspections et de la publication des nouveaux schémas territoriaux d'organisation de la transfusion sanguine, le nombre de sites transfusionnels a été actualisé, passant de 220 à 236.

Les inspections réalisées en 1999 ont fait ressortir dans plusieurs établissements une insuffisance de validation des conditions de congélation des plasmas. De nombreuses inspections se sont focalisées sur les dispositions prises par les établissements pour prévenir le bogue de l'an 2000, en raison notamment des nombreux changements de logiciels à l'occasion de la restructuration de la transfusion sanguine en France. Par ailleurs, un site transfusionnel et la banque de sang rare ont fait l'objet d'un suivi plus particulier. Pour le premier site, de nombreuses améliorations ont été apportées en vue de répondre aux remarques des inspecteurs. Pour ce qui concerne la banque de sang rare, son déménagement sur un autre site est programmé pour l'automne 2000.

Essais cliniques

En 1999, 16 dossiers ont généré 27 missions d'inspection.

Activité d'inspection des Essais cliniques	Nombre de dossiers traités	Nombre d'inspections
Contrôle des données avant mise sur le marché	9	18
Contrôle des données après mise sur le marché	1	1
Protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales	6	8
Total	16	27

De plus, 3 dossiers ont généré 7 missions effectuées à l'étranger en accompagnement des autorités compétentes des pays concernés.

Les 18 missions portant sur le contrôle des données concernaient 2 dossiers de produits nouveaux et 7 de médicaments génériques. Dans le cas des produits nouveaux, il a été conclu que les données des essais n'étaient pas utilisables pour l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour trois dossiers concernant des médicaments génériques, l'inspection a demandé des corrections sur le dossier avant que les données des essais correspondants soient utilisables pour l'évaluation.

Les 8 missions relatives à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales concernaient 6 dossiers, dont l'un a fait l'objet d'une demande de modification de l'activité d'une société. Un autre a fait l'objet d'une demande de suspension de l'essai pour l'un des groupes de patients traités.

Pour la mission de recueil des données après la mise sur le marché de produits, l'inspection a montré que les dispositions du livre II bis du code de la santé publique n'étaient pas applicables au type d'étude réalisée. Par ailleurs, les observations des inspecteurs ont conclu à une bonne corrélation entre les données brutes et les résultats exposés.

Le développement de l'inspection des essais cliniques a nécessité le recrutement de médecins pour réaliser les missions impliquant la consultation de données médicales individuelles.

Activité d'inspection des Essais cliniques	Localisation des sites d'essais
Centres ou pharmacies à usage intérieur	12
Laboratoires d'analyse de biologie ou de pharmacocinétique	8
Sites de promoteurs ou de sociétés de prestation de service en essais cliniques	6
Site de fabrication de médicaments destinés à des essais	1

Essais non cliniques

15 missions ont été réalisées en 1999 en inspections de routine pour l'installation d'essais. La direction n'a reçu aucune demande spécifique dans le cadre de dossiers soumis à l'évaluation.

En matière réglementaire, la transposition des directives européennes 1999/11/CEE et 1999/12/CEE en droit français a donné lieu à l'élaboration de versions actualisées du guide des bonnes pratiques de laboratoire et de l'avis aux expérimentateurs correspondant, qui ont été publiés au début de l'année 2000.

L'inspection des essais non cliniques fait l'objet d'une reconnaissance mutuelle au niveau des pays de l'OCDE, avec pour effet une harmonisation des méthodes d'inspection. Ainsi, la visite de l'inspection grecque a été conduite par l'inspection française, accompagnée des inspections allemandes et suisses. Des représentants des Etats-Unis, du Japon et de l'Italie ont, par ailleurs, été accueillis.

Nouvelles unités d'inspection

Ces nouvelles unités observent une montée en puissance très progressive en raison de la formation indispensable à chaque équipe. Elles sont confrontées à la nécessité de mettre au point des méthodes et des référentiels d'inspection pour appréhender et tester les nouveaux domaines. De ce fait, le nombre d'inspections réalisées par ces nouvelles unités a été limité. Elles ont principalement été axées sur des situations où un risque pour la santé publique était suspecté.

Dispositifs médicaux

3 inspections ont été réalisées concernant des champs opératoires (classe I et IIa), des prothèses endovasculaires périphériques (classe IIb) et des dispositifs utilisés en dentisterie. Dans cette phase de mise en oeuvre, les inspections ont joué un rôle important de formation ou d'information des industriels pour améliorer la qualité des systèmes et contribuer à la prévention des risques sanitaires. Les règles applicables en matière d'assurance qualité semblent en effet encore inégalement connues ou appliquées par ces professionnels.

Par ailleurs, une inspection a été réalisée par une inspection régionale de la pharmacie pour le compte de l'Agence. Elle a abouti au retrait du marché d'une gamme complète de produits.

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV)

L'inspection des réactifs de laboratoire existe depuis l'Agence du médicament mais n'a commencé à se développer qu'à la création de l'Afssaps.

En 1999, 18 missions d'inspection ont été organisées, d'une durée moyenne d'un jour et demi. Il s'est agi soit de vérifier la régularité de l'enregistrement des réactifs, soit de mener des enquêtes spécifiques en cas de non-conformités observées sur certains produits, soit de vérifier la réalité du retrait de réactifs du marché.

2 missions concernant un même établissement ont abouti à la suspension des activités de deux laboratoires et, de fait, à leur arrêt compte tenu de l'absence de maîtrise de la qualité constatée à cette occasion. Il est probable que le constat concernant l'industrie des dispositifs médicaux en matière d'assurance qualité soit transposable à l'industrie des DIV.

Plusieurs missions ont porté sur le retrait du marché des lecteurs de glycémie à la suite de la réévaluation réalisée par l'Agence en 1998-1999. Ces retraits ont correctement été effectués avec le constat, toutefois, de la nécessité de gagner en efficacité dans la diffusion de l'information et la mise en œuvre effective du retrait.

Produits cosmétiques

L'inspection réalisée en 1999 a permis de vérifier les conditions de retrait d'un produit cosmétique. Comme pour les réactifs, cette mission a montré qu'il était possible de gagner en efficacité dans la diffusion de l'alerte et dans l'effectivité du retrait.

Une condition importante de l'efficacité et de la qualité de l'inspection des produits cosmétiques repose sur une bonne coordination avec les services déconcentrés de différents ministères. En effet, l'Agence peut assurer des inspections recourant soit à ses propres inspecteurs, soit aux inspecteurs régionaux de la pharmacie pour le compte de l'Agence soit à l'inspection de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Cette organisation repose sur une parfaite coordination des différentes inspections et sur la mise en place de méthodes harmonisées d'inspection.

Un guide de bonnes pratiques de fabrication ainsi qu'un guide d'inspection commun doivent faire l'objet d'une publication. Une première procédure d'inspection administrative a été mise au point.

Organes, tissus et cellules

Pour l'essentiel, l'activité s'est caractérisée par une forte implication dans la mise en place des textes d'application de la loi du 1^{er} juillet 1998 relatifs aux banques de tissus.

L'instruction des demandes d'autorisation concerne à la fois plusieurs services de l'Agence et les services déconcentrés du ministère. De même que pour les produits cosmétiques, elle nécessite une parfaite coordination de l'ensemble des acteurs concernés. A cette fin, une procédure d'instruction des dossiers a été mise place en collaboration avec la direction générale de la santé. Ont également été élaborés un format de dossier type que doivent fournir les demandeurs à l'appui de leur demande, et un guide d'inspection. Ces documents ont fait l'objet d'une présentation et d'une formation des inspecteurs des services déconcentrés. L'instruction des premiers dossiers a pu être engagée à la fin de l'année 1999.

Produits biologiques transformés

L'inspection des produits biologiques transformés (vaccins, médicaments dérivés du sang,...) est menée en partie dans le prolongement de l'activité d'inspection des établissements pharmaceutiques. Cette inspection a été saisie de 10 demandes d'enquête concernant des établissements pharmaceutiques. 11 inspections ont été réalisées, dont 6 dans le cadre de l'instruction de demandes d'ouverture ou de modification d'établissements. 2 avis techniques ont été émis sur examen de dossier.

Plutôt que des inspections globales d'établissements, ces inspections ont eu pour objectif d'évaluer les contours du nouveau domaine d'inspection et ont porté sur des produits spécifiques, notamment sur certains vaccins.

L'autre partie de cette activité consiste, comme pour les autres nouvelles unités, à participer à la mise au point des textes d'application de la loi du 1^{er} juillet 1998, notamment pour ce qui concerne les allergènes, les produits thérapeutiques annexes, les produits de thérapie génique et les produits de thérapie cellulaire.

Contrôle du marché

Cette inspection spécifique traite, sur dossier, des produits dont le statut n'est *a priori* pas clairement défini (produits frontière notamment). Ces produits peuvent nécessiter la mise en œuvre d'inspections pour recueillir toutes les informations permettant de mieux évaluer la présence d'un risque pour la santé publique ou de faire cesser des agissements illicites.

En 1999, 60 dossiers ont été examinés. 32 ont été transmis par les services déconcentrés, 12 par d'autres directions de l'Agence et les 16 autres émanent de sources diverses comme la DGCCRF, les services des douanes, les Conseils de l'Ordre, des particuliers....

L'instruction de ces dossiers a entraîné 2 inspections : la première pour vérifier les conditions de mise sur le marché d'un allergène, la seconde pour évaluer le risque d'un produit biologique importé de Suisse.

La plupart du temps, après détermination du statut des produits incriminés, les dossiers ont abouti soit à la mise en demeure des sociétés de cesser toute commercialisation jusqu'à la mise en conformité avec la réglementation spécifiquement applicable, soit à la transmission à la DGCCRF pour application des dispositions du code de la consommation.

Dans l'un des cas, la mise sur le marché par une entreprise belge d'une gamme complète de produits homéopathiques a été suspendue à la suite de la transmission d'une inspection régionale de la pharmacie. Dans un autre cas, des produits mis sur le marché en Suisse ont été retirés du marché français : ils contenaient des corticoïdes mais ne disposaient d'aucune autorisation de mise sur le marché. Dans un dernier cas, des dispositions particulières ont été imposées à la mise sur le marché d'un oreiller présenté comme ayant des vertus anti-tabac.

Collaboration avec les services déconcentrés de l'Etat

Cette collaboration a permis de définir de façon concertée les champs d'intervention de l'inspection des services déconcentrés, pour le compte de l'Agence, et de l'inspection de l'Agence. L'Agence a proposé en 1999 pour l'année 2000 des programmes d'inspection correspondant à des priorités de santé publique relevant de son nouveau champ de compétence. Un arbitrage a été rendu sur ces propositions par une commission présidée par l'Inspection Générale des Affaires Sanitaires et sociales (IGAS), à laquelle participent des représentants des services déconcentrés, en fonction du degré de priorité des programmes proposés et des moyens mobilisables par les services déconcentrés.

Ces programmes d'inspections seront mis en œuvre grâce à des procédures finalisées en 1999, décrivant l'articulation entre l'Agence, la direction générale de la santé et les services déconcentrés.

Par ailleurs, un protocole a été élaboré avec la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, dans les domaines de l'inspection et du contrôle des produits. Ce protocole vise l'échange d'information ainsi que la coordination des programmes d'inspection et de contrôle des deux organismes, y compris la réalisation d'inspections conjointes.

Annexes

Implication communautaire et internationale
Compétences de police sanitaire
Interventions financières
Préparation de textes législatifs et réglementaires
Budget
Taxes et redevances perçues en 1999
Données d'activité des laboratoires de contrôle

Les missions européennes

Le bureau des Affaires Européennes, au sein de la direction générale, assure plusieurs missions permanentes.

Défendre et promouvoir les positions de santé publique prises par la France au niveau européen. Ce rôle tout à fait fondamental pour l'Agence en tant qu'autorité sanitaire, s'étend non seulement au secteur harmonisé (médicaments, cosmétiques, dispositifs médicaux), mais également à l'ensemble des produits de santé pour lesquels l'Europe ne dispose pas ou pas encore de cadre réglementaire. Dans ce cadre, l'Afssaps participe pleinement aux comités de l'Union européenne, qu'ils relèvent du Conseil, de la Commission ou de l'Agence européenne (EMA). Les Affaires européennes assurent la coordination des positions des services concernés de l'Agence sur toute question européenne

Développer le conseil interne dans un souci de mettre en adéquation les orientations françaises prises au niveau communautaire avec celles prises au niveau national. Les Affaires Européennes assistent les différentes directions dans le règlement des difficultés juridiques européennes qu'elles rencontrent. De plus, elles travaillent en étroite relation avec le Service des Affaires Juridiques sur tous les textes communautaires en préparation (règlements, directives, décisions) notamment afin d'anticiper le travail de transposition

Participer à la veille contentieuse communautaire. Les Affaires Européennes et le Service des Affaires Juridiques de l'Agence, à la demande de la Direction générale de la santé (DGS), interviennent à tous les stades de la procédure, depuis la plainte devant la Commission jusqu'à la rédaction des parties techniques des mémoires du gouvernement français devant la Cour de Justice des Communautés Européennes. La prise en charge de nouveaux produits par l'Agence fait déjà croître de façon non négligeable le nombre d'affaires dans lesquelles l'Afssaps est partie prenante

Etablir des relations avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) sur tout sujet le nécessitant

Exercer un rôle de veille sur les travaux européens relatifs à des sujets horizontaux, pour lesquels elle n'a pas de compétence directe ou unique, mais sur lesquels soit elle peut être amenée à se prononcer, étant en partie concernée, soit elle exerce un rôle de veille et d'information au sein de l'Agence (notamment normalisation, réglementations techniques, substances dangereuses, biocides, OGM (organismes génétiquement modifiés), sécurité générale des produits, commerce électronique, programmes en matière de santé ou de recherche, création de l'autorité alimentaire européenne).

Assister le Directeur général sur l'environnement européen pour toute question intéressant l'agence. Ainsi, les Affaires européennes participent-elles au Conseil d'Administration de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, au titre de suppléant du Directeur général.

Signés à la fin de 1998, les Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM) entre l'Union européenne et le Canada d'une part et les Etats-Unis d'autre part, sont entrés dans un période dite de « mise en confiance », pour une durée respective de 18 mois et 3 ans. Ces accords portent sur les dispositifs médicaux et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et inspections. A l'Agence, les directions techniques concernées ont mis en place un programme de travail spécifique à cette période de mise en confiance. de cette période. Les Affaires européennes en ont assuré la coordination avec le Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie (Direction des Relations Economiques Extérieures) représentants de la France au Conseil pour la négociation et le suivi des ARM.

De même, pour les accords en cours de négociation (Japon, certains pays dits de l'élargissement), les Affaires Européennes, au vu des avis des directions, a défendu la position de l'Afssaps lors des réunions interministérielles organisées par le Secrétariat Général du Comité interministériel pour les questions de coopération économique européenne (SGCI).

L'année 1999 a également été marquée par l'ouverture de nouvelles discussions par le Conseil sur la proposition modifiée de directive du Parlement et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. En effet, suite aux amendements parlementaires adoptés en première lecture, la Commission a élaboré une proposition modifiée de texte soumise au Conseil et au Parlement européen. Les Affaires européennes ont ainsi été amenées à coordonner à l'intérieur de l'Agence le suivi de ces discussions afin de faire valoir la position de l'Agence auprès de la Direction

Générale de la Santé (DGS). A ce titre, l'Afssaps a été amenée à participer aux réunions du Conseil, en appui technique à la DGS.

Ainsi, à travers le travail de coordination assurée par les Affaires européennes, l'Afssaps est-elle, au même titre que d'autres ministères et d'autres agences nationales, un maillon de l'élaboration de la position française soutenue auprès des instances européennes.

Les missions internationales

La coopération multilatérale

Elle se traduit par une participation aux différents travaux et actions menés par les organisations internationales ou autorités de réglementation pharmaceutique :

le Schéma de coopération PIC réunit les autorités compétentes de la plupart des Etats membres de l'Union européenne, des pays exportateurs de médicaments tels que la Canada ou l'Australie ainsi que de certains pays d'Europe centrale. Il a pour objectif la convergence des méthodologies d'inspection et l'élaboration de recommandations

l'Organe international de contrôle des stupéfiants des Nations Unies (OICS)

l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) pour le thème des bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

la Conférence internationale d'harmonisation (ICH) réunit les 15 Etats de l'Union européenne, le Japon et les Etats-Unis. L'objectif est le rapprochement des systèmes d'enregistrement et l'élaboration de lignes directrices, ainsi que la préparation d'un guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF) des principes actifs à usage pharmaceutique

la Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (ICDRA) organisée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé, et

l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et plus particulièrement le groupe technologie de la santé et produits pharmaceutiques organisé en trois départements (médicaments essentiels et autres, vaccins et produits biologiques, sécurité transfusionnelle et technologie clinique). L'Agence participe aux activités de l'OMS par l'implication de ses représentants dans les groupes d'experts (élaboration de normes et recommandations), la réalisation d'expertises techniques ou de missions d'évaluation dans le cadre de ses actions de soutien aux pays. Par ailleurs, l'Agence a intégré, depuis 1998, le Global training network (GTN), réseau mondial de formation créé par l'OMS pour le contrôle des produits biologiques.

La coopération bilatérale

La politique conventionnelle

Dans le cadre des priorités géographiques gouvernementales, l'Agence participe aux actions menées par les ministères des affaires étrangères et de la santé par le biais d'accords incluant le domaine des produits de santé. Elle établit des relations de coopération bilatérale pouvant aboutir à des conventions et/ou arrangements administratifs liant directement l'Agence aux autorités compétentes des pays concernés dans le domaine des produits de santé (Algérie, Brésil, Chili, Fédération de Russie, République du Bélarus, Madagascar, Sénégal et Tunisie). Leur mise en œuvre et leur suivi sont assurés par le bureau des Affaires Internationales de l'Agence. Cette approche permet de resserrer les liens entre les autorités administratives concernées et assure une connaissance réciproque des réglementations et de leur évolution, ainsi qu'une pérennisation des actions de coopération. En 1999, de nombreux échanges (information, experts, actions de formation, missions...) se sont déroulés dans ce cadre, avec l'Algérie, le Brésil, la Chine, la Russie, le Sénégal et la Tunisie, dans les différents domaines de l'enregistrement, du contrôle des produits biologiques (études portant sur les vaccins), et de la mise en place de laboratoires nationaux de contrôle de la qualité.

Les actions de formation

Il peut s'agir de l'organisation de missions locales de formation. En 1999, le Maroc a bénéficié de ce type de formation pour ses pharmaciens-inspecteurs dans le cadre d'un projet piloté par l'Ecole nationale de la santé publique (ENSP). Il peut s'agir aussi de stages organisés à l'Agence, sur demande. Ces programmes de formation, de durée variable, sont destinés aux personnels d'encadrement participant directement à l'action des autorités sanitaires de leurs pays respectifs, ou aux techniciens de laboratoire. En 1999, l'Agence a accueilli une vingtaine de stagiaires en provenance de l'Algérie, du Burkina-Faso, de Chine, du Gabon, du Maroc et de la Tunisie. Des actions de formation "européennes" destinées à des représentants des autorités nationales des Etats membres sont également programmées. En 1999, le Danemark et l'Espagne ont bénéficié du programme européen Karolus).

La coopération et l'expertise technique et scientifique

La coopération technique et scientifique peut revêtir plusieurs formes telles que l'aide à la mise en place de laboratoires de contrôle (en 1999, Algérie et projet Russie), la participation à des séminaires, colloques,... l'organisation de missions ou de formations. De fait, ce type de coopération peut concerner les différents domaines

de compétence de l'Agence. Ainsi en 1999, des missions ont été effectuées dans le domaine de l'enregistrement en Chine, Egypte et Singapour, dans celui de la sécurité transfusionnelle au Togo, du contrôle des vaccins en Egypte, de la pharmaco-économie dans les pays d'Europe centrale et orientale, et enfin dans le domaine de l'inspection aux Emirats Arabes Unis.

L'Agence peut également opérer des contrôles de produits à la demande de pays ne possédant pas les structures nécessaires, en application de conventions préalablement établies. Les contrôles sont réalisés par la direction des laboratoires et des contrôles de l'Agence.

La diffusion de l'information

Les publications de l'Agence et les textes législatifs et réglementaires sont régulièrement diffusés aux visiteurs, aux stagiaires de l'Agence et en réponse à toute demande. Les Affaires Internationales de l'Agence adressent, en collaboration avec le ministère des affaires étrangères, les dossiers d'information complets aux pays d'Afrique francophone ainsi qu'aux pays tiers avec lesquels une coopération bilatérale est établie. L'information relative à la pharmacovigilance est systématiquement retransmise à l'Organisation mondiale de la santé pour diffusion.

Par ailleurs, dans le cadre d'échanges d'informations, l'unité pharmacopée reçoit certaines pharmacopées étrangères permettant leur mise à disposition de l'Agence et constituant des sources complémentaires pour l'élaboration des monographies.

La réception de délégations étrangères et l'organisation de manifestations à l'étranger.

L'Agence accueille régulièrement un nombre important de délégations étrangères constituées de représentants des autorités ministérielles de la santé, de responsables de l'enregistrement, du contrôle, de l'inspection mais également de représentants universitaires et de l'industrie pharmaceutique. Ainsi, en 1999, 35 délégations ont été reçues en provenance d'Albanie, Algérie, Australie, Brésil, Canada, Chine, Congo Corée du Nord, Japon, Lettonie, Mali, Pays-Bas, Portugal, Roumanie, Suède, Turquie, Vietnam. Des représentants de l'Organisation internationale de contrôle des stupéfiants (OICS) et du MERCOSUR (Argentine – Brésil – Paraguay - Uruguay) sont également venus visiter l'Agence.

Par ailleurs, en Décembre 1999, l'Agence a co-organisé, avec l'Agence chinoise du médicament et l'Administration d'Etat de la médecine traditionnelle chinoise un séminaire à Pékin sur l'enregistrement des médicaments (y compris les médicaments à base de plantes), associant l'industrie pharmaceutique.

Les compétences de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

	Organes, tissus et cellules	Produits sanguins labiles	Produits de thérapie génique et cellulaire	Médicaments	Réactifs
Veille	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques
Evaluation	<p>autorisation préalable des procédés de préparation, conservation, transformation des tissus et cellules</p> <p>autorisation d'établissements et de protocoles pour les essais cliniques sur les cellules</p> <p>autorisation importation/exportation des tissus et cellules</p>	<p>liste et caractéristiques des PSL</p> <p>autorisation à recourir à des PSL issus de collectes hors territoire français</p> <p>autorisation d'importation de PSL et de pâtes plasmatisques</p>	<p>autorisation des produits de thérapie génique et cellulaire après évaluation des procédés</p> <p>autorisation préalable des protocoles d'essais cliniques</p>	<p>déclaration/suspension/autorisations (dans certains cas) d'essais cliniques</p> <p>ATU</p> <p>AMM</p> <p>autorisations d'importation</p>	enregistrement des réactifs
Vigilance	<p>biovigilance retrait d'autorisations (mentionnées aux art. L.671-12, L.672-7 et L.672-13)</p> <p>retrait de produit</p>	<p>avis Afssaps sur décret hémovigilance</p> <p>retrait de produit</p> <p>retrait d'agrément</p>	<p>suspension/interdiction d'activité</p> <p>retrait de produit</p>	<p>pharmacovigilance</p> <p>modification, suspension ou retrait d'autorisation</p> <p>retrait de produit</p> <p>rappel de lots</p> <p>suspension d'essais cliniques</p>	<p>réactovigilance</p> <p>Retrait d'enregistrement</p> <p>retrait de produit</p> <p>rappel de lots</p> <p>suspension activités de ces établissements</p>
Inspection	<p>intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p> <p>autorisations des établissements exerçant des activités de conservation et de distribution</p>	<p>intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p> <p>agrément des ETS et autorisations de certaines activités annexes</p>	<p>autorisation des établissements et organismes effectuant des activités de préparation, conservation, distribution, importation et exportation</p> <p>intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p>	<p>intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p> <p>autorisation d'ouverture, de modification ou de fermeture d'établissement</p>	<p>intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)</p> <p>déclaration pour les établissements de fabrication, importation, distribution de réactifs</p>
Contrôle en laboratoire	contrôle technique	contrôle technique	contrôle technique	certificats d'analyse	certificats d'analyse
Norme sanitaire	<p>proposition au ministre de la santé</p> <p>avis Afssaps pour les règles de bonnes pratiques organes</p> <p>préparation Afssaps pour les règles de bonnes pratiques tissus et cellules</p>	<p>réglementation de l'utilisation et de la distribution des PSL</p> <p>bonnes pratiques des ETS</p> <p>conditions techniques, médicales et sanitaires d'agrément des ETS : avis Afssaps</p>	proposition au ministre de la santé	proposition au ministre de la santé	bonnes pratiques de fabrication, importation et distribution des réactifs : proposition Afssaps pour les réactifs

Les compétences de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

	Dispositifs médicaux	Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales	Produits thérapeutiques annexes	Cosmétiques	Matières premières à usage pharmaceutique
Veille	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques	recueil et analyse de données scientifiques et techniques
Evaluation	<p>mise en oeuvre d'essais cliniques pour les DM à risque particulier : délai de deux mois après information Afssaps</p> <p>déclaration/suspension d'essais cliniques</p> <p>certification de conformité</p> <p>déclaration pour DM à risque particulier</p>	déclaration avant mise sur le marché	autorisation de produit	<p>déclaration/suspension d'essais cliniques</p> <p>dossier à détenir et dépôt de formule (centre anti-poison)</p>	spécifications de la pharmacopée
Vigilance	<p>matéiovigilance</p> <p>retrait ou restriction d'utilisation</p> <p>contrôle de qualité pour DM dont la liste est fixée par arrêté du ministre</p> <p>rappel de lots</p> <p>suspension d'essais cliniques</p>	<p>suspension ou retrait du produit</p> <p>suspension activité de l'établissement</p> <p>rappel de lots</p> <p>suspension d'essais cliniques</p> <p>obligation de signalement des effets indésirables (fabricants, prescripteurs)</p>	<p>modification, suspension ou retrait d'autorisation</p> <p>suspension activité de l'établissement</p> <p>rappel de lots</p>	<p>cosmétovigilance</p> <p>suspension / interdiction d'activité</p> <p>retrait du produit</p> <p>suspension d'essais cliniques</p>	<p>suspension/interdiction d'activité</p> <p>retrait du produit</p>
Inspection	<p>intervention sur place/ prélevement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p>	<p>intervention sur place/ prélevement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p>	<p>intervention sur place/ prélevement (consignation/saisie)</p>	<p>intervention sur place/ prélevement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p> <p>déclaration des établissements</p>	<p>intervention sur place/ prélevement (consignation/saisie)</p> <p>déclaration de l'activité d'importation, fabrication, distribution</p>
Contrôle en laboratoire	contrôle technique	contrôle technique	contrôle technique	contrôle technique	contrôle technique
Norme sanitaire	proposition au ministre de la santé	proposition au ministre de la santé	proposition au ministre de la santé	proposition au ministre de la santé	bonnes pratiques de fabrication, importation ou distribution : arrêté ministre sur proposition Afssaps

Participation à l'élaboration de textes législatifs et réglementaires

- projet de décret pour les modalités de contrôle de qualité des dispositifs médicaux (obligation de contrôle instaurée par la loi du 1^{er} juillet 1998)
- projet de décret pour les modalités de contrôle de qualité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (transposition de la directive n°98/79/CE)
- projet de décret pour les modalités de déclaration des dispositifs médicaux à risques sanitaires particuliers (principe de précaution introduit par l'article 21 de la directive n°98/79/CE)
- projet de décret relatif à l'enregistrement des fabricants, distributeurs et importateurs (transposition de l'article 21 de la directive 98/79/CE, modifiant la directive 93/42/CEE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux et à la création d'une base de données européenne)
- projet de décret relatif aux produits cosmétiques (transposition de la directive 93/35/CEE modifiant la directive européenne 76/768/CEE relative aux produits cosmétiques)
- décret d'application du 30 août 1999 relatif aux banques de tissus (premiers dossiers de demande reçus fin 1999)
- projet de décret relatif aux nouvelles modalités d'agrément des établissements de transfusion sanguine
- projet de décret relatif au format de déclaration des établissements cosmétiques ;
- projet de décret relatif au format de déclaration pour les activités relatives aux matières premières à usage pharmaceutique, aux réactifs et aux dispositifs médicaux.

Concernant les organes, tissus, cellules, la thérapie génique cellulaire ainsi que les produits thérapeutiques annexes, l'élaboration des textes réglementaires correspondants a été initiée en 1999 et sera achevée en 2000. Ces textes sont écrits en collaboration entre l'Afssaps, la Direction générale de la santé, l'Etablissement français du sang et pour certains textes l'Etablissement français des greffes. La biovigilance (vigilance des produits de santé d'origine biologique hors produits sanguins labiles) sera mise en place en 2000 à la suite de la parution du décret correspondant.

Les interventions financières

L'article R. 793-2 du code de la santé publique prévoit que l'Agence peut : « attribuer sur son budget propre des subventions, prêts ou avances aux personnes publiques ou privées qui réalisent des études, recherches, travaux ou ouvrages concourant à l'accomplissement de ses missions (...) coopérer en particulier par la voie de conventions ou de participations à des groupements d'intérêt public avec toute personne publique ou privée, française ou étrangère, et notamment avec les établissements d'enseignement, de recherche et de santé qui ont des missions complémentaires des siennes ou lui apportent leur concours ». Le versement de fonds à des tiers dans le cadre des missions de l'Agence peut donc revêtir la forme de subventions ou de conventions.

Selon la nature et l'objet de la demande de subvention ou de convention, les directions techniques de l'Agence centralisent les demandes et effectuent un examen scientifique et technique afin de donner un avis au directeur général sur l'opportunité de donner suite à celle-ci ; puis il est procédé à un examen de la faisabilité budgétaire et comptable ainsi qu'à un examen sur le plan juridique du contenu de la convention.

La demande est ensuite examinée par le Conseil Scientifique. Le Conseil Scientifique s'attache plus particulièrement à l'examen de l'intérêt médico-scientifique de la demande, à la cohérence de celle-ci avec la politique scientifique de l'établissement et, enfin à son opportunité. Le Conseil d'Administration délibère ensuite quant à la demande, au vu de l'avis du Conseil Scientifique. La délibération est soumise à l'approbation des ministres de tutelle, avant son exécution par le directeur général puis est visée par le contrôle financier.

Les interventions financières de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, ont été réalisées dans la continuité de celles de l'Agence du médicament selon trois axes.

Le financement des réseaux sanitaires compétents en matière de médicament

Il concerne les centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP), les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les centres de pharmacologie clinique.

Les centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances

Les six centres de pharmacodépendance ont bénéficié, depuis 1994, de deux sources de financement : crédits en provenance de la mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) et participation directe de l'Agence. L'Afssaps est, par conséquent, destinataire d'une subvention annuelle de la MILDT (5,17MF en 1999 dont 865 000 F pour le projet SINTES). Elle a, par ailleurs, maintenu son soutien propre aux centres par une participation directe à leur financement de 0,2 MF sur le budget 1998-99. En outre, un financement a été apporté par l'OFDT pour la réalisation du projet SINTES (143.400 F au titre de 1999).

Ainsi, une subvention de base de 598 333 F a été fixée pour chaque centre. Une dotation complémentaire a été accordée au :

- CEIP de Bordeaux (réalisation des journées européennes de pharmacodépendance - 100 000 F)
- CEIP de Marseille (gestion du système "OPPIDUM" relatif à l'observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicale - 210 000 F, conduite d'une étude de faisabilité sur l'analyse tridimensionnelle moléculaire - 200 000 F)
- CEIP de Paris (conception du système d'information du réseau - 400 000 F)

En 1999 a été initiée la participation du réseau au projet SINTES (système d'identification national des toxiques et substances) qui a pour objet la surveillance des drogues de synthèse.

Des financements ont été accordés à ce titre au CEIP de Marseille (47 400 F) et au CEIP de Paris (961 000 F).

Les centres régionaux de pharmacovigilance

L'Agence du médicament avait accru considérablement les moyens du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Les financements accordés à ces centres sont passés de 5,4 MF en 1994 à 10 MF en 1995, puis à 11 MF en 1997 et 1998, témoignant ainsi de l'importance que l'Agence accorde à leur activité.

En 1999, le financement des centres s'est élevé à 14,98 MF. Dans le cadre de la politique de l'Agence en matière de vigilances, il permet d'accompagner la progression d'activité notamment en matière européenne et de favoriser l'activité régionale.

Les 31 centres ont ainsi bénéficié depuis la création de l'Agence d'une forte progression de moyens. Toutefois, la réforme de la pharmacovigilance et le nouveau système européen entré en application en 1995 ont dans le même temps considérablement accru les besoins de ces centres.

L'Agence a, en outre maintenu le financement en faveur du centre de renseignements sur les agents tératogènes (CRAT). Ce centre contribue à la pharmacovigilance en effectuant tous travaux de recherche, d'information, de documentation, de recueil et d'exploitation des données cliniques en matière d'effets tératogènes de toute nature. Une subvention de 350 000 F a été votée par le Conseil d'administration au titre de 1999.

Les centres de pharmacologie clinique

Un financement global 763 180 F a été consacré au réseau pour la poursuite de 4 projets de recherche sélectionnés dans le cadre de l'appel d'offre 1998.

Cette politique de développement d'un réseau de pharmacologie clinique a pour objectifs de promouvoir des recherches au niveau national dans le domaine de la pharmacologie et de la thérapeutique mais aussi de développer des liens opérationnels entre les services ou départements hospitalo-universitaires de pharmacologie et de favoriser la coopération entre ces services et les laboratoires de l'INSERM ou du CNRS concernés.

Le Secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale par lettre du 19 septembre 1996 a demandé à l'Agence du médicament de mener une réflexion sur le renforcement du réseau de pharmacologie clinique et thérapeutique et en particulier sur l'orientation de ses activités dans le domaine des médicaments psychotropes, et d'organiser dès 1996 le réseau autour des missions suivantes :

- conduite d'études de pharmacologie clinique, répondant à des questions de santé publique ;
- appui méthodologique aux pouvoirs publics, notamment dans le domaine de l'évaluation des médicaments ;
- contribution au développement et à la diffusion de l'information en pharmacologie clinique et thérapeutique, notamment auprès du corps médical

En application de ces instructions, le comité technique de pharmacologie clinique a été remplacé par un comité d'orientation présidé par une personnalité scientifique et bénéficiant de l'appui du Conseil scientifique, chargé de proposer les axes annuels de travail et d'études et de sélectionner les équipes.

La réalisation d'études scientifiques d'intérêt national

Des subventions ont été accordées pour des études portant sur :

- les effets indésirables des antirétroviraux chez l'enfant après exposition in utéro (461 500 F pour la poursuite de l'étude initiée en 1998)
- les travaux de normalisation sur les dispositifs médicaux réalisés par l'AFNOR (1,7 MF) et l'UTE (0,5 MF).

Par ailleurs, des financements ont été votés pour une opération de réévaluation concernant : la sensibilité des trousse de dépistage des anticorps anti VIH (18 laboratoires participants, 295 000 F).

La participation active à la diffusion de l'information relative aux médicaments et aux réactifs de laboratoire

A ce titre une subvention de 100 000 F a été octroyée à l'association ARCAT SIDA pour la réalisation d'un guide sur la gestion d'une base de données des essais conduits en France sur le sida, accessible sur son site Internet.

La participation financière a également concerné l'organisation de colloques :

- journées de pharmacologie clinique de Giens pour lesquelles un financement a été voté à hauteur de 70 000 F
- ateliers nationaux de la pharmacovigilance pour l'organisation desquels une subvention de 70 000 F a été accordée à l'association française pour la recherche thérapeutique

Les ressources humaines

Les effectifs

En 1999, l'Afssaps compte 738 agents. Depuis 1998, les personnels scientifiques et techniques de laboratoires et les pharmaciens inspecteurs de santé publique constituent les principaux corps de fonctionnaires inscrits au budget.

L'évolution des effectifs réels de l'Agence a permis de répondre aux nouvelles activités.

	Agence du médicament 1998	Afssaps 1999
Fonctionnaires	178	144
Contractuels	380	467
Personnels non permanents	114	127
TOTAL	672	738

Répartition des effectifs permanents par site

Paris	Montpellier	Lyon
561	79	32

Répartition des effectifs par catégorie

	Personnel scientifique	Personnel technique	Personnel administratif
1998	-49%	15%	36%
1999	45%	10%	45%

La formation

En 1999, le montant des dépenses consacrées à la formation a été de 1.098.105 francs. Certaines formations non inscrites dans le plan de formation ont été mises en place pour répondre aux besoins ayant émergé au sein des directions dans le cadre des champs de compétences élargies. 51 % des dépenses ont été affectées aux formations technologiques qui regroupent :

- des formations techniques (ex : économie de la santé, rédaction de textes juridiques/réglementaires)
- les formations informatiques/bureautique
- les formations plus spécifiques au laboratoire (formation en biologie, formation HPLC)

24 % des dépenses ont été affectées à des formations aux techniques administratives de l'Afssaps (secrétariat, notes de synthèse...). La formation sur les aspects réglementaires représente 10 % des dépenses. Par ailleurs, des formations ont été réalisées par le service des affaires juridiques de l'Agence, notamment des formations au droit administratif et au droit du médicament.

469 stages ont été suivis par les agents au cours de l'année 1999, parmi lesquels majoritairement les personnels des directions ayant mis en place une procédure qualité nécessitant des actions de formation.

L'action sociale

Les dépenses d'action sociale se sont élevées à 725 703 francs (hors frais de restauration). 485 004 francs ont été affectés au versement de prestations pour les fêtes de fin d'année (bons d'achats). Des bons d'achat ont par ailleurs été accordés à l'occasion d'événements familiaux (naissance, mariage, départ à la retraite).

Le remboursement des séjours d'enfants (crèches, centres aérés, colonies de vacances) représente 9 % des dépenses.

Le total des dépenses consacrées au suivi médical professionnel des personnels de l'Agence s'est élevé à 164 151 francs.

Le budget de l'Agence

RECAPITULATIF DES DEPENSES						
COMPTES	INTITULES	COMPTE FINANCIER 1997	BUDGET PRIMITIF 1998	BUDGET APRES DM3 1998	BUDGET PRIMITIF 1999	ECART BUDGET PRIMITIF
	<u>1^{ere} SECTION</u>					
60	Achats et variations des stocks	9 015 326,89	12 639 000	12 889 000	13 710 000	1 071 000
61	Achats de Sous-traitance et Services Extérieurs	23 142 975,75	31 474 803	31 051 103	35 938 833	4 464 030
62	Autres services Extérieurs	30 566 037,15	42 550 800	44 713 654	47 991 582	5 440 782
63	Impôts, Taxes et Versements Assimilés	10 396 106,14	14 643 233	15 210 363	21 043 370	6 400 137
64	Charges de Personnel	126 055 976,50	183 186 379	183 602 954	229 606 952	46 420 573
65	Autres Charges de Gestion Courante	20 343 476,68	22 210 000	31 325 154	26 051 800	3 841 800
66	Charges Financières	5 590 176,59	7 600 000	7 600 000	7 400 000	-200 000
67	Charges Exceptionnelles	184 043,04	600 000	600 000	400 000	-200 000
68	Dotations aux Amortissements et aux Provisions	13 595 645,61	19 801 079	19 801 079	16 100 000	-3 701 079
653	Dépenses d'Informatique, Bureautique et Télématique	3 260 289,02	3 325 000	6 325 000	4 425 000	1 100 000
69	Autres Dépenses Budgétaires (provisions)		1 974 896	638 699	2 495 103	520 207
	TOTAL DES DEPENSES	242 150 053,37	340 005 190	353 757 006	405 162 640	65 157 450
	EXCEDENT DE L'EXERCICE	66 157 169,60	1 807 710	18 356 055	51 431	-1 756 279
	TOTAL DE LA 1 ERE SECTION	308 307 222,97	341 812 900	372 113 061	405 214 071	63 401 171
	<u>2^{eme} SECTION</u>					
	DEFICIT DE L'EXERCICE					
695.2	Acquisitions d'Immobilisations	142 859 252,52	57 817 833	78 175 590	48 065 208	-9 752 625
695.4	Quote Part de Subvention d'Investissement inscrite au Compte de Résultat	1 039 335,36	635 000	635 000	635 000	
695.6	Remboursement des Emprunts et Dettes Assimilés	1 605 689,04	3 365 000	3 365 000	3 580 000	215 000
	Equilibre par le Fonds de roulement	59 069 538,29				
	TOTAL DE LA 2EME SECTION	204 573 815,21	61 817 833	82 175 590	52 280 208	-9 537 625
	TOTAL BRUT DES DEPENSES	512 881 038	403 630 733	454 288 651	457 494 279	53 863 546
	OPERATIONS INTERNES (VIREMENTS ENTRE LES SECTIONS)	-66 157 169,60	-1 807 710	-18 356 055	-51 431	1 756 279
	TOTAL NET DES DEPENSES	446 723 868,58	401 823 023	435 932 596	457 442 848	55 619 825

Le budget de l'Agence

RECAPITULATIF DES RECETTES						
COMPTES	INTITULES	COMPTE FINANCIER 1997	BUDGET PRIMITIF 1998	BUDGET APRES DM3 1998	BUDGET PRIMITIF 1999	ECART BUDGET PRIMITIF
	<u>1^{ère} SECTION</u>					
70	Ventes de Produits Fabriqués, Prestations de Services et Marchandises	11 764 130,25	21 000 000	21 000 000	21 300 000	300 000
71	Production Stockée					
72	Production Immobilisée					
74	Subventions d'Exploitation	56 822 185,65	83 177 900	103 519 421	129 719 071	46 541 171
75	Autres Produits de Gestion Courante (Taxes et Redevance)	233 598 131,48	232 350 000	240 850 000	247 300 000	14 950 000
76	Produits Financiers	4 919 303,09	4 500 000	5 500 000	6 010 000	1 510 000
77	Produits Exceptionnels	1 203 472,50	785 000	1 243 640	885 000	100 000
78	Reprise sur Amortissements et Provisions					
79	Autres Recettes Budgétaires					
	TOTAL DES RECETTES	308 307 222,97	341 812 900	372 113 061	405 214 071	63 401 171
	DEFICIT DE L'EXERCICE					
	TOTAL DE LA 1ERE SECTION	308 307 222,97	341 812 900	372 113 061	405 214 071	63 401 171
	<u>2^{ème} SECTION</u>					
	EXCEDENT DE L'EXERCICE	66 157 169,60	1 807 710	18 356 055	51 431	-1 756 279
795-2	Aliénations d'Immobilisations					
795-4	Subventions d'Investissements Reçues					
795-6	Emprunts et Dettes Assimilés	124 821 000,00				
795-7	Aliénation de Valeurs Mobilières					
795-8	Amortissements et Provisions	13 595 645,61	19 801 079	19 801 079	16 100 000	-3 701 079
	Equil.:Diminution du Fonds de Roulement		40 209 044	44 018 456	36 128 777	-4 080 267
	TOTAL DE LA 2EME SECTION	204 573 815,21	61 817 833	82 175 590	52 280 208	-9 537 625
	TOTAL BRUT DES RECETTES	512 881 038,18	403 630 733	454 288 651	457 494 279	53 863 546
	OPERATIONS INTERNES (VIREMENTS ENTRE LES SECTIONS)	-66 157 169,60	-1 807 710	-18 356 055	-51 431	1 756 279
	TOTAL NET DES RECETTES	446 723 868,58	401 823 023	435 932 596	457 442 848	55 619 825

Taxes et redevances perçues au profit de l'Agence en 1999

Type de taxe ou redevance	Fondement législatif et réglementaire	Montants
Taxe annuelle sur les spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (plafond législatif 20.000 F)	Article L.602-1 et L.602-2 du code de la santé publique Décret n°93-1323 du 20 décembre 1993	Cette taxe est calculée suivant le montant des ventes HT réalisées durant l'exercice précédent : * 500.000 F 0 F * > 500.000 F et 2.500.000 F 5.000 F * > 2.500.000 F et 5.000.000 F 8.000 F * > 5.000.000 F et 10.000.000 F 12.000 F * > 10.000.000 F 20.000 F
Taxe perçue sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché (plafond législatif 150.000 F)	Article L.602 du code de la santé publique Décret n°96-653 du 16 juillet 1996 (fixant les taux à sa date de parution)	Selon la demande : 150.000 F (75.000 F par dosage ou forme supplémentaire) 100.000 F (50.000 F par dosage ou forme supplémentaire) 60.000 F 40.000 F 6.000 F (demande de modification d'AMM) 4.000 F (renouvellement quinquennal)
Redevance perçue pour toute demande d'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables ou sur la liste des médicaments pris en charge et utilisés par les collectivités publiques (plafond législatif 30.000 F)	Article 33 de la Loi de finances pour 1968 (Loi n°67-1114 du 21 décembre 1967) modifié par l'article 20 (Loi n° 93.5 du 4 janvier 1993) modifié par l'article 8 II (Loi n°98-535 du 1 ^{er} juillet 1998) Arrêté du 20 décembre 1993	15.000 F pour les demandes initiales 3.000 F pour les demandes de modification d'inscription
Redevance perçue lors du dépôt des demandes de visas GP de publicité pharmaceutique et dépôt des publicités destinées aux professionnels (plafond législatif 3.000 F)	Article L. 551-13 du code de la santé publique Décret n°95-1040 du 22 septembre 1995	3.000 F
Redevance forfaitaire perçue pour l'enregistrement des réactifs destinés aux analyses de biologie médicale (plafond législatif 1.500 B)	Article 19 de la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 modifié par l'article 32 IV et 33 V de la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 modifié par l'article 8 II (Loi n°98-535 du 1 ^{er} juillet 1998) Avenant à l'accord du 22 décembre 1993	montant par dossier (1100 B) : 1980 F

Données d'activité des laboratoires de contrôle

Site de Montpellier

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	1999
Médicaments chimiques	646
Matières premières chimiques	108
Médicaments immunologiques (vaccins)	531
Réseau Européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	15
Pharmacopée Européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	60
Produits divers (chimiques sans AMM)	106
Cosmétiques	55
Dispositifs médicaux	41
Total	1562

**médicaments chimiques ; contrôles in vivo de médicaments biologiques ou biotechnologiques*

Thérapie génique (essais mis au point en laboratoire)	1999
Qualité des préparations	9
Cytotoxicité	6
Efficacité de transfert et d'expression	17
Total	32

Site de Lyon

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	1999
Médicaments immunologiques (vaccins)	1653
Expertises OMS vaccins (convention Afssaps-OMS)	59
Pharmacopée Européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	12
Mise au point de méthodes de contrôle (rapports de validation)	7
Total	1731

Activités technico-réglementaires	1999
Certificats de libération de lots Europe (EBRP)	360
Agréments OMS	416
Attestations pour l'export	275
Evaluation dossiers AMM (partie II)	85
Total	1136

Site de Saint-Denis

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	1999
Médicaments issus des biotechnologies	58
Médicaments dérivés du sang	126
Matières premières (plasmas pour fractionnement)	30
Produits sanguins labiles	690
Allergènes	112
Produits de thérapie cellulaire (rapports d'essais)	73
Aliments diététiques	19
Réseau Européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	13
Pharmacopée Européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	25
Total	1146

** médicaments issus des biotechnologies*

Activités technico-réglementaires	1999
Certificats de libération de lots Europe EBRP (MDS)	16
Agréments OMS (MDS)	88
Evaluation dossiers AMM (biotechnologies et allergènes)	27
Total	131

Activités Pharmacopée Européenne (Unité Pharmacopée)	1999
Etude de monographies**	181
Coordination Essais inter-laboratoires**	20
Réunions Pharmacopée Européenne	19

** ces activités sont conduites en collaboration avec les laboratoires de la DLC (Lyon, Montpellier, Saint-Denis)

Activités « cosmétiques » technico-réglementaires pour l'année 1999	1999
Décisions du Directeur Général concernant les produits cosmétiques	2
Signalements d'incidents ou d'accidents (effets indésirables)	5
Arrêtés élaborés	6
Groupe de Travail "cosmétiques" (réunions)	3
Dossiers d'essais cliniques traités	0
Réunions de la Commission européenne	3
Réunions du Conseil de l'Europe / Accord Partiel	2
Groupes de travail de l'Afssaps (participation)	3