



## RAPPORT D'ACTIVITE

2000

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

## SOMMAIRE

---

<b>LE DISPOSITIF DE SÉCURITÉ SANITAIRE .....</b>	<b>4</b>
<b>LES MISSIONS DE L'AGENCE .....</b>	<b>4</b>
<b>L'ORGANISATION .....</b>	<b>4</b>
Les organes délibérants .....	4
<i>Le conseil d'administration</i> .....	4
<i>Le conseil scientifique</i> .....	5
L'organisation administrative .....	5
<i>La direction générale</i> .....	5
<i>La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques</i> .....	5
<i>La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux</i> .....	5
<i>La direction des études médico-économiques et de l'information scientifique</i> .....	5
<i>La direction des laboratoires et des contrôles</i> .....	5
<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 .....	6
<i>Les commissions siégeant auprès de l'Agence</i> .....	6
<i>Les commissions dont l'Agence assure le secrétariat</i> .....	7
<b>TEMPS FORTS .....</b>	<b>8</b>
Le risque de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits sanguins .....	8
La Présidence Française du Conseil de l'Union Européenne .....	8
La coordination des vigilances .....	9
<b>LES ACTIVITÉS TRANSVERSALES .....</b>	<b>10</b>
Les structures de coordination pour l'évaluation .....	10
<i>Sécurité virale centralisée</i> .....	10
<i>Guichet unique pour les essais cliniques</i> .....	10
<i>Coordination des vigilances</i> .....	10
L'activité juridique .....	10
<i>Participation à l'élaboration et suivi des textes législatifs ou réglementaires</i> .....	10
<i>Activité de conseil</i> .....	10
<i>Veille et traitement des contentieux</i> .....	10
<i>Traitement des questions émanant des parlementaires et des citoyens</i> .....	11
<i>Procédure de fonctionnement des commissions</i> .....	11
<b>L'AGENCE DANS SON ENVIRONNEMENT EUROPÉEN .....</b>	<b>12</b>
L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments .....	12
Le système européen d'enregistrement des médicaments .....	12
<i>Procédure centralisée</i> .....	12
<i>Procédure de reconnaissance mutuelle</i> .....	12
La participation de l'Afssaps au système européen .....	13
<i>Conseil d'administration de l'EMA</i> .....	13
<i>Comité des spécialités pharmaceutiques</i> .....	13
<i>Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG)</i> .....	13
<i>Les réunions des chefs des Agence européennes du médicament</i> .....	13
<i>Le comité pharmaceutique</i> .....	13

	2
<b>L'ÉVALUATION TECHNIQUE ET SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>14</b>
Médicaments .....	14
<i>Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché</i> .....	14
<i>Procédures européennes</i> .....	15
<i>Autorisations temporaires d'utilisation</i> .....	16
<i>Autorisations d'importation et d'exportation</i> .....	17
<i>Pharmacovigilance</i> .....	18
<i>Préparations hospitalières</i> .....	19
<i>Avis scientifiques</i> .....	20
<i>Essais cliniques</i> .....	20
<i>Stupéfiants et psychotropes</i> .....	21
Produits biologiques .....	23
<i>Produits sanguins labiles</i> .....	23
<i>Hémovigilance</i> .....	24
Autres produits biologiques .....	26
<i>Thérapie génique, thérapie cellulaire et cellules</i> .....	26
<i>Produits thérapeutiques annexes (PTA)</i> .....	27
<i>Tissus</i> .....	27
<i>Biovigilance</i> .....	27
Produits cosmétiques .....	27
<i>Commission de cosmétologie</i> .....	27
<i>Groupes de travail</i> .....	27
Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro .....	27
<i>Matéiovigilance</i> .....	28
<i>Réactovigilance</i> .....	29
<i>Enregistrement des réactifs</i> .....	29
<i>Contrôle national de qualité des laboratoires d'analyses de biologie médicale</i> .....	30
<b>L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE .....</b>	<b>33</b>
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 .....	33
La réévaluation du service médical rendu .....	33
L'expertise des études médico-économiques .....	34
Le contrôle de la publicité .....	34
<i>Publicité pour les médicaments destinée aux professionnels de santé</i> .....	34
<i>Publicité destinée au grand public</i> .....	35
L'observatoire national des prescriptions et consommations .....	36
L'observatoire des commercialisations .....	36
L'information scientifique .....	36
<i>Références médicales opposables</i> .....	36
<i>Recommandations de bonne pratique sur le médicament</i> .....	37
<i>La veille scientifique</i> .....	37
<i>La diffusion de l'information</i> .....	37
<b>LE CONTRÔLE .....</b>	<b>38</b>
Bilan des contrôles en laboratoire .....	38
Médicaments .....	39
<i>Médicaments génériques</i> .....	39
<i>Vaccins</i> .....	39
<i>Médicaments d'origine biologique</i> .....	39
<i>Positionnement européen</i> .....	39
Dispositifs médicaux .....	40
Produits biologiques .....	40
Produits de thérapies génique et cellulaire .....	40
Cosmétiques .....	40
Pharmacopée .....	41
Données d'activité des contrôles en laboratoire (par site) .....	41
<i>Site de Montpellier</i> .....	41

	3
Site de Lyon .....	41
Site de Saint-Denis.....	42
<b>L'INSPECTION .....</b>	<b>43</b>
Le contrôle des établissements .....	43
<i>Etablissements pharmaceutiques</i> .....	43
<i>Autres établissements</i> .....	44
La veille sanitaire .....	45
L'inspection des produits de santé .....	46
<i>Médicaments chimiques</i> .....	46
<i>Matières premières à usage pharmaceutique</i> .....	46
<i>Produits sanguins labiles</i> .....	47
<i>Essais cliniques</i> .....	47
<i>Essais non cliniques</i> .....	48
Nouvelles unités d'inspection .....	48
<i>Dispositifs médicaux</i> .....	48
<i>Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV)</i> .....	48
<i>Produits cosmétiques</i> .....	49
<i>Organes, tissus et cellules</i> .....	49
<i>Produits biologiques transformés</i> .....	49
<i>Contrôle du marché</i> .....	49
Collaboration avec les services déconcentrés de l'Etat.....	50
<b>ANNEXES .....</b>	<b>51</b>
Les compétences de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.....	52
Les missions européennes .....	54
Les missions internationales.....	56
La participation à l'élaboration de textes législatifs et réglementaires .....	58
La diffusion de l'information .....	59
Les ressources humaines .....	62
Organigrammes (janvier 2000) .....	64
Les interventions financières .....	68
Le budget de l'Agence .....	69
Taxes et redevances perçues au profit de l'Agence en 2000.....	71

## **Le dispositif de sécurité sanitaire**

---

La loi du 1<sup>er</sup> 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 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 déléguée 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 assure 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 7 fois en 2000.

### ***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 5 fois en 2000.

## **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, des systèmes 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 produit également le répertoire des médicaments génériques. La direction assure aussi les missions de pharmacovigilance, l'hémovigilance, biovigilance et 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 cosmétiques et alimentaires (visa PP), 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 des médicaments.

### ***La direction des laboratoires et des contrôles***

La DLC est chargée du contrôle en laboratoire de l'ensemble des produits de santé, en urgence ou de façon programmée. La DLC est chargée de participer à l'élaboration de la pharmacopée. Elle est également chargée des produits cosmétiques (réglementation, vigilance, contrôle). 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'Afssaps et au bon fonctionnement de ses activités.

**Les commissions**

Dix 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 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.

**La commission de cosmétologie** est chargée d'émettre des avis sur la fixation des listes concernant les substances interdites ou limitées dans les produits cosmétiques. Elle peut, sur demande du ministre chargé de la santé, du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou de sa propre initiative, formuler des avis sur la sécurité des produits cosmétiques, leur composition, la toxicité d'ingrédients entrant ou susceptibles d'entrer dans leur composition.

Elle peut également, à la demande du directeur général de l'Agence, formuler un avis sur les demandes présentées en application de l'article R. 5263-7 du code de la santé publique ainsi que sur les informations relatives aux effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques dont l'Agence française de sécurité sanitaire des produits santé a connaissance.

Le ministre chargé de la santé peut solliciter l'avis de la commission sur toute question ayant trait au domaine de compétence de cette commission.

**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'experts donne notamment des avis sur la réalisation de recherches biomédicales et les lieux de recherche, examine les lettres d'intention 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 des médicaments contenant des produits biologiques, au regard des virus et autres agents transmissibles, ou sur la surveillance des produits pour lesquels les méthodes de fabrication font appel à de tels produits. Sont concernés tous les produits 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 relatifs aux 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 risque de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits sanguins**

L'analyse du risque de transmission du variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) par les produits sanguins et des moyens de réduire ce risque a fait l'objet de deux rapports d'experts rendus publics en février et décembre 2000. Ces expertises ont tout d'abord montré que la population française a été exposée à l'agent bovin (ESB), principalement par la consommation de produits bovins britanniques importés entre 1980 à 1996 ; cette exposition pourrait expliquer l'émergence de cas de v-MCJ en France. Elle conduit à envisager qu'il y aurait dans la population française des sujets incubant actuellement la maladie. Les rapports d'experts ont aussi tenté d'estimer, à partir d'hypothèses maximalistes, la charge infectieuse potentielle et le niveau de risque des produits sanguins labiles (PSL) et des médicaments dérivés du sang (MDS).

Pour les PSL, même après déleucocytation, l'existence d'un risque de transmission du v-MCJ ne peut être écartée. Toutefois, ce risque, s'il existe, serait faible.

Pour les MDS, les procédés de fabrication apportent une marge de sécurité qui, même dans les hypothèses les plus pessimistes, permet de considérer le risque théorique de transmission du v-MCJ par les MDS préparés à partir du plasma français comme extrêmement faible s'il existe.

Sur cette base, les autorités sanitaires ont décidé des principales mesures suivantes :

- l'information des prescripteurs de produits sanguins, sur l'existence de ce risque théorique et la nécessité du strict respect des indications pour restreindre l'utilisation de ces produits aux seules situations où le recours est incontournable ;
- l'exclusion du don de sang des donneurs ayant séjourné plus d'un an au Royaume-Uni entre 1980 et 1996. Cette mesure, dont le bénéfice reste limité en terme de réduction globale du risque, n'a pas fait l'objet de position consensuelle des experts, tant en février qu'en décembre. Elle a toutefois été adoptée par les autorités sanitaires, à titre d'extrême précaution, pour augmenter la marge de sécurité des PSL ;
- l'extension de la déleucocytation, déjà effective pour les produits cellulaires depuis 1998, à l'ensemble des plasmas (thérapeutiques et destinés au fractionnement)
- les médicaments dérivés du sang préparés en France restent disponibles, les produits préparés à partir de plasmas prélevés dans des pays à moindre risque d'exposition à l'ESB que la France, ainsi que les produits recombinants sont aussi accessibles à la prescription. Ainsi, les prescripteurs pourront informer leurs patients des différentes alternatives thérapeutiques disponibles et faire le choix avec eux du traitement le plus adapté à leur situation.

Au sein des Etats de l'Union, 5 pays ont adopté à ce jour des mesures d'exclusion des donneurs ayant séjourné en Grande-Bretagne (Allemagne, Autriche, Italie, Finlande, France), 6 ont mis en place la déleucocytation systématique des PSL cellulaires (Grande-Bretagne, Irlande, France, Autriche, Portugal, Luxembourg). La Belgique a décidé de déleucocyter spécifiquement les PSL préparés à partir de donneurs ayant séjourné plus de 6 mois en GB. Enfin, seule la Grande-Bretagne a décidé de d'arrêter, fin 1998, le fractionnement du plasma issus de donneurs britanniques, pour la préparation de MDS. La prise en compte de critères aussi variés que l'exposition des donneurs à l'ESB au sein des différents pays, l'appréciation de la proportionnalité des mesures de précaution à prendre, les attentes du public et des patients, sont autant d'éléments qui pèsent sur les mesures de gestion de ce risque au sein de l'Europe.

### **La Présidence Française du Conseil de l'Union Européenne**

La présidence du Conseil de l'Union européenne par la France s'est déroulée de juillet à décembre 2000. L'Agence a exercé un rôle d'impulsion sur plusieurs dossiers importants de son champ de compétence. Au cours de la Présidence Française, onze réunions ont été organisées par l'Afssaps.

Deux réunions des chefs d'agences européennes ont été consacrées aux enjeux de la révision du système européen d'enregistrement des médicaments. Pour la première fois, les chefs d'agence ont adopté des positions communes et souligné la nécessité de renforcer le réseau d'expertise des agences nationales, sur lequel se fonde le système européen d'enregistrement. Des objectifs à six mois ont été définis et adoptés par les chefs d'agence sur l'amélioration du fonctionnement de la procédure décentralisée. Par ailleurs, la mise en place d'audits croisés des inspections a été proposée, en vue d'une homogénéisation progressive des pratiques d'inspection sur toute l'Europe. Cette proposition a reçu l'accord des homologues européens et devrait être mise en œuvre sous l'impulsion des Présidences successives.

Un séminaire consacré aux dispositifs médicaux, a permis à l'Agence d'expliquer sa position en matière de sécurité sanitaire dans le cadre de la nouvelle approche.

Dans le domaine de la pédiatrie, le Conseil de l'Union a adopté en décembre 2000, sur proposition de la France, une résolution qui prévoit la mise en place d'une réglementation sur ces médicaments. L'organisation par l'Agence d'un séminaire, au cours du mois de décembre 2000, a eu pour objectif d'organiser un réseau de correspondants européens afin de favoriser le développement et l'évaluation de médicaments à usage pédiatrique.

Sous la présidence française, a par ailleurs été adoptée la directive sur l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, pour laquelle l'Agence s'implique depuis 1996.

La présidence française a marqué le point de départ du positionnement important de l'agence dans l'informatique européenne du médicament. Dans ce cadre, l'agence a présidé, au titre de la France, le comité directeur informatique européen (Telematic Steering Committee).

Cette période a constitué une charnière au niveau européen avec la mise en œuvre des nouvelles modalités d'organisation et de travail entre les Etats-membres, la commission européenne et l'Agence européenne du médicament (EMA), rendues nécessaires par les difficultés connues antérieurement.

A partir de la réunion du comité directeur informatique qui s'est tenue à Lisbonne en juin 2000, la France a pris la présidence du groupe technique pour la soumission électronique des autorisations de mise sur le marché des médicaments (Electronic submission Telematic implementation group). Cette présidence lui confère une place essentielle et des obligations de réussite vis-à-vis des autres Etats-membres et de ses partenaires industriels.

### **La coordination des vigilances**

En 2000, plusieurs réunions ont été organisées à l'initiative de l'Afssaps, avec la participation de l'Afssa, des représentants du ministère de l'environnement et de l'Institut national de la recherche scientifique, pour évaluer les risques des phtalates et de l'aluminium. D'autres sujets font l'objet d'une expertise transversale tels que les éthers de glycol et la dioxine. L'objectif poursuivi est l'analyse et la gestion de risques sanitaires communs pour les différents produits.

Le comité de coordination des vigilances définit également des outils pour faciliter la compréhension et augmenter l'adhésion de l'ensemble des notificateurs d'effets indésirables ou de défauts de fonctionnement. Une procédure de communication en cas d'alerte et un glossaire des vigilances sont en cours d'élaboration.

En 2000, le comité de coordination des vigilances a posé les bases d'une action d'information et de formation destinée aux réseaux locaux de vigilances avec la création d'un bulletin diffusé toutes les 6 semaines sur le site Internet de l'Agence ainsi qu'aux établissements de santé et aux correspondants locaux et régionaux des vigilances.

## 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.

#### ***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 ont été intégrés au cours de l'année 2000.

#### ***Coordination des vigilances***

Le comité de coordination des vigilances, mis en place en août 1999, regroupe les représentants de chaque activité de vigilance conduite à l'Agence (pharmacovigilance, pharmacodépendance, matériovigilance, cosmétovigilance, hémovigilance) ainsi que le département accident, la veille toxicologique et la cellule épidémiologique de la DEMEB, en collaboration avec chacun des réseaux de vigilance sur le territoire national. 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.

### 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 (décisions de police sanitaire, publication du répertoire des génériques, contrôle de la publicité), rédige et transmet à la direction de la sécurité sociale (DSS) des projets de réponse aux contentieux concernant le fonctionnement de la commission de la transparence. En 2000, le service des affaires juridiques a traité 35 recours contentieux contre 15 en 1999. 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 est 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, assurée par le service des affaires juridiques, demeure soutenue. Sur un total de 299 courriers, 36 sont des réponses à des parlementaires, 162 des courriers aux citoyens et 101 portent sur la définition du médicament. Les questions ont concerné des demandes d'information sur les décisions prises par l'Afssaps (suspension ou retrait d'AMM, effets indésirables, ATU cohortes...) ou des aspects spécifiques liés à la sécurité sanitaire (ESB, anorexigènes, sécurité virale, iatrogénie médicamenteuse). De nombreuses questions ont porté sur la définition du médicament et notamment sur les produits 'frontière' ainsi que sur la commercialisation de la DHEA.

***Procédure de fonctionnement des commissions***

En 1999 et 2000, 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 diffusé en 2000.

## **L'Agence dans son environnement européen**

---

Le système européen d'évaluation du médicament résultant du règlement et de la directive du 22 juillet 1993 prévoit l'utilisation de toutes les ressources scientifiques disponibles dans l'Union européenne pour une évaluation de très haut niveau afin de mettre à disposition des patients les médicaments, le plus rapidement possible, dans les meilleures conditions d'efficacité et de sécurité.

### **L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments**

L'Agence européenne a été créée en février 1995. Elle est localisée à Londres. Elle est dirigée par Thomas LÖNNGREN, directeur exécutif, nommé en octobre 2000.

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments est un organisme à vocation scientifique chargé principalement de formuler des avis pour la Commission européenne. Les décisions exécutoires sont prises par la Commission qui assure parallèlement son rôle d'élaboration de la législation communautaire, l'interprétation des textes de loi relevant de la Cour de justice européenne. La Commission est en outre responsable, en tant qu'organe de décision, de la délivrance des autorisations de mise sur le marché communautaires dans le cadre de la procédure centralisée d'enregistrement.

### **Le système européen d'enregistrement des médicaments**

#### ***Procédure centralisée***

Le système d'évaluation de l'Agence européenne est basé sur les capacités d'évaluation des Etats membres qui sont mises à sa disposition dans l'intérêt de la communauté européenne. Il repose donc sur un dispositif d'évaluation externe.

Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) est l'instance scientifique chargée de donner un avis scientifique du plus haut niveau sur les dossiers et demandes d'avis soumis à l'Agence européenne. Nommé pour trois ans, il est composé de deux membres par Etat.

La procédure centralisée est obligatoirement suivie en Europe pour les produits de biotechnologies (liste A) ; elle est optionnelle, pour les produits innovants (liste B). Pour cette procédure, un dossier est déposé à l'EMA et le Comité des Spécialités Pharmaceutiques, chargé de donner un avis, désigne un rapporteur et un co-rapporteur parmi ses membres.

Dans tous les cas, les rapporteurs et co-rapporteurs s'appuient sur les structures d'évaluation nationales pour élaborer les rapports d'évaluation.

L'avis scientifique est rendu par le CSP. La décision administrative est prise par la Commission européenne ; elle est contraignante pour l'ensemble des 15 Etats membres (une seule AMM).

#### ***Procédure de reconnaissance mutuelle***

La procédure de reconnaissance mutuelle vise la reconnaissance par les Etats membres d'une première AMM octroyée par l'Etat membre, dit de référence. Elle peut concerner tous les produits sauf les produits homéopathiques et les produits issus de procédés biotechnologiques (liste A).

Cette procédure était optionnelle jusqu'en 1997 car elle co-existait avec les procédures nationales. Elle est devenue obligatoire à partir du 1er janvier 1998 pour les produits introduits dans au moins deux Etats membres. Ces

derniers sont choisis par le demandeur. Les AMM sont ensuite délivrées par les autorités compétentes des Etats membres concernés. En cas de désaccord, il existe une procédure d'arbitrage rendue par le Comité des spécialités pharmaceutiques.

## **La participation de l'Afssaps au système européen**

### ***Conseil d'administration de l'EMA***

Le système de coopération entre l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et les Etats membres appelle une participation très active de l'Afssaps. La France est représentée au conseil d'administration, pour le médicament humain, par le Directeur général de l'Afssaps en tant que membre titulaire. La responsable des affaires européennes assiste au conseil d'administration en tant que membre suppléant.

### ***Comité des spécialités pharmaceutiques***

L'Afssaps participe activement aux groupes permanents du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (qualité, biotechnologie, efficacité, sécurité et pharmacovigilance) ainsi qu'aux différents groupes de travail ad hoc qui ont également été mis en place sur des sujets de santé publique : immunoglobulines, encéphalopathie bovine spongiforme, sida, contraceptifs oraux...

### ***Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG)***

Le groupe de travail MRFG est un groupe informel créé en 1995 par les autorités nationales chargé de suivre les procédures de reconnaissance mutuelle et d'en faciliter l'achèvement. L'Afssaps y est représentée par les évaluateurs internes et les agents chargés de la coordination des procédures européennes ainsi que par le président de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

### ***Les réunions des chefs des Agence européennes du médicament***

Depuis plusieurs années, un groupe des Chefs d'Agences s'est constitué auquel se sont joints des représentants de la Commission européenne ainsi que le directeur exécutif de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Les réunions régulières du groupe offrent une réelle opportunité pour échanger des informations, engager une réflexion commune et une concertation entre autorités compétentes sur tout sujet d'intérêt communautaire, notamment sur le système européen d'enregistrement des médicaments.

### ***Le comité pharmaceutique***

Le comité pharmaceutique, institué auprès de la commission européenne, a été créé en 1975 pour examiner toute question relative à la création, la modification ou l'application des directives européennes concernant le domaine des médicaments.

## L'évaluation technique et scientifique

L'évaluation technique et scientifique, soit l'évaluation du bénéfice et du risque, est menée par la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB), par la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM) et, pour les produits cosmétiques, par la direction des laboratoires et des contrôles (DLC).

### Médicaments

#### *Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché*

1532 décisions concernant des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été prises en 2000, procédures nationales et européennes confondues. Ce chiffre d'activité globale sur les décisions d'AMM a légèrement baissé par rapport aux années antérieures. Le nombre de modifications d'AMM (de toute nature, administrative, pharmaceutique ou médicale) est de 8 590, soit de 1 % par rapport à 1999 confirmant ainsi la forte progression de l'année précédente (+41%).

AMM	Procédure nationale							
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Nouvelles demandes d'AMM déposées	926	732	760	860	1185	847	950	982
Rapports d'évaluation	-	-	-	54	95	119	178	252
Décisions sur AMM	764	1272	1534	1784	1507	1765	1751	1532
- octrois	388	501	732	754	812	806	782	683
- autres notifications	376	671	708	941	585	867	690	611
- refus	nc	95	9	89	110	72	279	238
Modifications d'AMM (dont transferts)	1828	3298	3842	3900	6691	6022	8480	8590
Renouvellement quinquennal	1017	1638	1420	1428	1899	1666	1364	1927
Notification de validations	70	102	281	912	1067	331	19	1
Notification de retraits	-	-	718	1099	697	1455	1235	357

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 2000, le délai moyen observé pour l'évaluation des nouvelles demandes d'AMM (1<sup>er</sup> tour) a été maintenu à 118 jours contre 220 en 1998. Cet objectif avait pu être atteint en 1999 grâce aux moyens mis en œuvre et à 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 après 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 2000, l'Agence a publié au Journal Officiel cinq mises à jour du répertoire des génériques, et a délivré plus de 400 autorisations de mise sur le marché pour des médicaments génériques. La dernière version du répertoire des génériques comprend 243 spécialités de référence et 972 spécialités génériques correspondant à 105 principes actifs et associations.

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, s'est poursuivie en 2000 dans le cadre du délai de deux ans fixé pour la mise en application du décret.

### **Procédures européennes**

#### *Procédure de reconnaissance mutuelle*

Le nombre de procédures incluant la France continue d'augmenter puisque 144 procédures ont pu être finalisées en 2000 (+ 41% par rapport à 1999). La France a participé en tant qu'état de référence pour 26 d'entre elles et état concerné pour 118 procédures.

AMM	Procédure de reconnaissance mutuelle						
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Nombre de procédures	5	45	83	91	102	144	470
France Etat de référence	3	8	9	18	22	26	85(17%)
France Etat concerné	2	37	74	74	80	118	385
Nombre de retraits <sup>(1)</sup>	0	16(43%)	33(45%)	22(30%)	22(28%)	57(38%)	150(38%)
Nombre d'AMM octroyées	1	24	60	90	98	79	352

<sup>(1)</sup> *Retrait de la France comme Etat membre concerné par la reconnaissance mutuelle. Le retrait intervient en cours de procédure ou à l'initiative du demandeur.*

Contrairement à la procédure centralisée, le choix de l'état de référence appartient à la firme qui prend sa décision en fonction d'un certain nombre de facteurs, notamment le délai d'obtention de l'AMM nationale, de finalisation du rapport d'évaluation avant le démarrage de la procédure ou lorsqu'il s'agit de génériques, l'état des lieux de l'information (indications...) dans les divers pays où la demande sera déposée.

L'augmentation du nombre de retraits de dossiers de demande en France, en 2000, s'explique en partie pour les génériques en raison de problèmes posés par des différences d'information entre le princeps français et les spécialités génériques via la procédure de reconnaissance mutuelle. Un suivi spécifique des procédures vient d'être mis en place afin d'améliorer cette situation.

Enfin, dans le cadre de la Présidence de l'Union européenne, la France a présidé les réunions mensuelles du Groupe de Facilitation de la Reconnaissance Mutuelle et coordonné le lancement de réflexions sur l'harmonisation de l'information et les améliorations possibles de la procédure de reconnaissance mutuelle.

#### *Procédure centralisée*

Dans le cadre de la procédure centralisée, la France a été choisie comme rapporteur ou co-rapporteur dans 20 à 25 % des dossiers soumis entre 1995 et fin 2000. En ce qui concerne les modifications et les mesures de suivi, il faut noter l'importante augmentation du nombre de documents (rapports d'évaluation, commentaires...) envoyés par la France (400 en 1999, 558 en 2000, soit 40% d'augmentation).

AMM	Procédure centralisée						
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis	32	29	55	52	57	53	278
France rapporteur ou co-rapporteur	10 (31%)	6 (20%)	11 (20%)	13 (25%)	12 (21%)	12 (22%)	64 (23%)
France destinataire (non rapporteur ni co-rapporteur)	22	23	44	39	45	41	214

### **Autorisations temporaires d'utilisation**

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), prévue par l'article L.5121.12 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 (L5121-12-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 permettent le traitement d'un groupe de patients. Elles 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.5121-12-b) concernent des médicaments prescrits à des malades nommément désignés, sous la responsabilité du médecin prescripteur, 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 2000 par un niveau stable.

ATU cohorte	Autorisation temporaire d'utilisation						
	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Nouvelles demandes	3	83	14	6	15	14	12
. Octrois	2	72	11	5	11	9	10
. Refus	1	11	3	1	4	1	2
Modifications ou renouvellements	0	13	36	48	35	26	21
Retrait	0	0	0	0	0	1	0

ATU nominatives	Autorisation temporaire d'utilisation						
	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Nbre de médicaments (cumulé)	91	229	318	375	447	496	511
Octrois	747	15642	24012	23289	28077	26926	26833
Refus	6	797	438	430	435	624	488
Nombre d'AMM	0	8	25	6	19	27	15

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 de l'ordre de trois semaines à six mois.

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 5121-12 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 L5121-12 b), les effets indésirables graves ou inattendus dus aux médicaments doivent être immédiatement déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le notificateur professionnel de santé.

### **Autorisations d'importation et d'exportation**

Les activités dans ce domaine (autorisations, certificats, attestations et déclarations) ont été caractérisées par un niveau stable. Les déclarations d'exportation ont légèrement diminué (un peu plus de 16 000 documents émis en 2000). L'activité a été compensée par une augmentation sensiblement de même ampleur pour les autorisations d'importations, confirmant ainsi le doublement de cette activité depuis 1997.

Activité	Autorisations d'importation				
	1996	1997	1998	1999	2000
Autorisation d'importation	5716	6 802	10032	11151	12230
Ampliation d'AMM	2602	2342	2863	6320	6805
Autorisation d'importation de produits sanguins labiles				24	36
Autorisation de collecte de produits sanguins labiles				2	2
Total importation	8318	9144	12 895	17495	19073

Activité	Autorisations d'exportation				
	1996	1997	1998	1999	2000
Déclaration d'exportation	2569	2912	1597	1787	968
Certificats et attestations délivrés à la demande des différents opérateurs ou Etats importateurs :					
- certificat de libre vente	14 465	16 458	13509	13855	12767
- attestation d'exportation	184	412	556	370	162
- Certificat OMS			497	2068	2184
- autres certificats	1509	1083	962	135	184
Total exportation	18727	20865	17 121	18215	16265

Importation + Exportation	Autorisations d'importation et d'exportation				
	1996	1997	1998	1999	2000
<b>Total</b>	<b>27045</b>	<b>30009</b>	<b>30016</b>	<b>35710</b>	<b>35338</b>

Depuis 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'Établissement de Transfusion Sanguine.

Le délai de traitement de 24 à 48 heures a été respecté pour les dossiers d'importation. Les dossiers d'exportation ont été examinés dans un délai se situant entre 4 à 6 semaines. Ces statistiques ne prennent en compte ni les demandes d'importation émanant de particuliers, ni les demandes d'informations provenant des services des douanes au sujet de produits importés (962 demandes en 2000 en croissance de 20 % par rapport à 1999), ni les demandes d'informations émanant d'homologues étrangers au sujet des produits exportés paral-

lèlement en provenance de France, en progression de 15 % en 2000 par rapport à 1999 (296 demandes traitées).

En juillet 2000, a été diffusé un avis aux industriels relatif au stockage de médicaments à usage humain sous le régime d'entrepôt national d'exportation et, depuis cette date, des autorisations valables pour une série d'opérations envisagées pendant une période d'une durée maximale d'un an pour une quantité donnée ont été ainsi été délivrées.

### **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. Dans le cadre européen, 3878 observations d'effets graves (correspondant à 6 411 médicaments) ont été transmises à l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA), qui de son côté, a retransmis 8886 observations d'effets graves provenant des Etats membres. Ainsi en 2000, l'activité française a représenté 43,6 % de l'activité européenne, contre 40 % en 1999.

8 alertes rapides, 75 infofax (informations non urgentes) ont été reçus, et 25 infofax ont été diffusés dans le cadre des échanges d'information avec les Etats membres de la Communauté européenne. Cette activité représente 23 % de l'activité européenne en matière d'information et d'alerte.

Activité européenne	Pharmacovigilance					
	1997	1998	1999	2000	98/99	99/00
<b>Transmission effets graves / procédures centralisées</b>						
France vers EMA	700	1600	2751	3878	71,9%	41,0%
EMA vers France	2100	5000	8000	8886	60,0%	11,1%
<b>Evaluation après AMM</b>						
à la demande des Etats membres	9	11	8	16	-27,3%	100,0%
à la demande du CSP	2	13	20	7	53,8%	-65,0%
<b>Evaluation avant AMM</b>						
France rapporteur ou Etat Membre de Référence (RMS)	6	9	7	14	-22,2%	100,0%
France destinataire	11	29	14	48	-51,7%	242,9%
<b>Mesures de suivi/Obligations spécifiques</b>						
France rapporteur	1	1	9	24	800,0%	166,7%
France destinataire	5	4	19	24	375,0%	26,3%
<b>Rapports périodiques de Pharmacovigilance (PSUR)</b>						
France rapporteur	19	28	45	60	60,7%	33,3%
France destinataire	33	107	161	200	50,5%	24,2%
<b>Variations type II</b>						
France rapporteur	10	14	21	37	50,0%	76,2%
France destinataire	9	34	62	87	82,4%	40,3%
<b>Renouvellements quinquennaux (RQ)</b>						
France rapporteur	1	4	4	8	0,0%	100,0%
France destinataire	2	12	19	21	58,3%	10,5%
<b>Alertes rapides</b>	3	1	0	8	-100,0%	-
<b>Infofax</b>	6	9	10	25	11,1%	150,0%

Enfin, le contrôle de l'application de la réglementation par les laboratoires pharmaceutiques s'est traduit par l'élaboration d'un échéancier pour le dépôt des rapports périodiques portant sur les produits de chaque laboratoire, la participation à l'élaboration de la nouvelle Directive européenne 2000/38/CE, relative à la conduite de la pharmacovigilance. Plusieurs lettres de recommandations ont été adressées aux industriels, notamment à la suite de la transmission de rapports périodiques ou de fiches de déclaration non conformes.

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 (17 063 effets indésirables recueillis dont 7853 graves) dont une partie est transmise à l'Europe.

Par ailleurs, 29 lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé concernant des mesures de pharmacovigilance. 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 a été poursuivie en l'an 2000 avec notamment la parution d'un bulletin de pharmacovigilance. Par ailleurs, 51 réponses à des professionnels de santé et 128 réponses à des lettres de particuliers ont été rédigées.

Activité nationale	Pharmacovigilance					
	1997	1998	1999	2000	98/99	99/00
Suspensions	11	3	10	9	233,3%	-10,0%
Nombre de principes actifs	6	3	7	1	133,3%	-85,7%
Enquêtes	186	195	124	116	-36,4%	-6,5%
Dossiers présentés en Comité Technique	86	84	61	59	-27,4%	-3,3%
Dossiers présentés en Commission Nationale	62	37	30	21	-18,9%	-30,0%
Demandes nationales d'AMM			4	12		200,0%
Demande d'extensions d'indications			9	11		22,2%
Avis/Points pour les autres unités			66	77		16,7%
Demandes de Modification de l'information médicale (DMI)						
- traitées par les CRPV	28	72	56	80	-22,2%	42,9%
- traitées par l'unité	31	14	21	16	50,0%	23,8%
Lettres aux prescripteurs	13	19	13	29	-31,6%	123,1%
Effets CRPV	16799	16305	16548	17063	1,5%	3,1%
- dont effets graves	7254	7590	7835	7853	3,2%	0,2%
Effets graves industriels	22507	35963	49628	53237	38,0%	7,3%
- France	8261	10889	13699	13845	25,8%	1,1%
- Europe	1047	2532	3494	1894	38,0%	-45,8%
- hors Europe	13199	22542	32435	37498	43,9%	15,6%
Observations Médicaments Dérivés du Sang (MDS)	396	424	360	297	-15,1%	-17,5%

### Préparations hospitalières

Les préparations hospitalières se définissent comme tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5 (en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9). Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur, et doivent

faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé.

L'arrêté précisant les modalités de déclaration, est en cours d'élaboration à la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques. Les préparations magistrales (c'est-à-dire effectuées extemporanément pour un patient déterminé) ne sont pas concernées par ces dispositions.

### **Avis scientifiques**

Cette activité est en croissance. Depuis 1994, 495 avis ont été donnés à l'industrie, dont 91 en 2000. Ces statistiques sont en concordance avec celles de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA). Au plan européen, la France a été nommée rapporteur à l'EMA à 34 reprises, assurant ainsi la première place.

Les médicaments anti-cancéreux et de traitement du Sida restent les motifs les plus fréquents de demande d'avis scientifiques en France compte tenu de la place de l'expertise française qui apparaît innovante dans ces deux domaines.

	Avis scientifiques							Total
	1994(sep.déc)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
<b>Nombre demandes</b>	12	64	72	76	84	96	91	495

	Avis scientifiques par domaines pathologiques					
	Anti-rétroviraux	Anti-cancéreux	Systémeneux central	Maladies osseuses	Anti-infectieux	Cardio-vasculaire
<b>Demandes (%)</b>	16 %	22 %	9 %	8 %	9 %	9 %

### **Essais cliniques**

Dans le cadre de la loi Huriet du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, les compétences de l'Agence pour les essais cliniques relatifs aux médicaments regroupent : la gestion et l'évaluation des lettres d'intention et des déclarations d'effets indésirables graves susceptibles d'être liés à ces recherches, l'instruction des dossiers de sécurité virale relatifs à ces essais, le recueil et le suivi des avis défavorables des CCPPRB, l'instruction et la préparation des autorisations de lieux de recherches sans bénéfice individuel direct.

Plusieurs directions techniques sont à ce titre concernées :

- la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB),
- la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM),
- la direction des laboratoires et des contrôles (DLC).

Les informations de toute nature adressées à l'Agence dans le cadre d'essais cliniques sont recueillies par la DEMEB au sein d'une unité faisant fonction de guichet unique. L'unité essais cliniques et Loi Huriet :

- instruit tous dossiers relatifs à ces essais (qui font ensuite l'objet d'une évaluation technique par les directions concernées),
- coordonne le suivi de la réglementation en matière d'essais cliniques (Loi Huriet),
- assure le secrétariat du groupe d'experts compétent en matière de recherche biomédicale portant sur le médicament.

Dossiers	Essais cliniques portant sur le médicament						
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Dossiers de sécurité virale				130	125	66	98
Autorisations de lieux de recherches (sans bénéfice individuel direct) <sup>(1)</sup>	143	110	150	210	229	166	237
Lettres d'intention d'essais cliniques	1519	1393	1467	1460	1479	1391	1333
Suspensions d'essais	18	10	22	20	19	12	31
Déclarations obligatoires d'effets indésirables au cours des essais	4867	9500	13000	23768	31907	33963	41905

<sup>(1)</sup> tous produits de santé confondus (médicaments, dispositifs, produits cosmétiques)

## Stupéfiants et psychotropes

### Activités administratives et réglementaires

L'Agence est chargée du contrôle de l'emploi licite de stupéfiants et de substances psychotropes (production, mise sur le marché et emploi). Elle constitue, au regard de la convention universelle sur les stupéfiants de 1961 amendée en 1972 et de la convention sur les psychotropes de 1971, l'administration spéciale prévue par ces textes. Elle assure, avec la Direction Générale de la Santé, une fonction de proposition et d'application de la réglementation relative aux substances stupéfiantes et psychotropes, qu'elles soient médicamenteuses ou non. Elle assure également l'application des conventions internationales de l'ONU sur les stupéfiants et psychotropes et notamment la surveillance du commerce international.

Elle assure la relation avec l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS), organe spécialisé de l'ONU, et les relations avec le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS.

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'importation ou d'exportation pour chaque opération réalisée.

Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Commerce intérieur : total	393	602	550	860	632	616	1058	1096
- fabricants	33	81	105	224	136	70	97	88
- façonniers	14	30	66	34	57	42	111	78
- dépositaires	4	6	22	33	24	11	4	31
- transitaires	23	15	18	19	8	12	42	53
- scientifiques	319	470	339	550	407	481	602	686
- grossistes							183	127
- psychotropes							19	33
Export / import : total	1158	1293	1560	1610	1323	1610	6491	10922
- permis d'importation de stupéfiants	286	292	396	446	409	552	3089	718
- permis d'exportation de stupéfiants	872	1001	1164	1164	914	1058	1191	1155
- permis d'importation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	1120	2050
- permis d'exportation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	650	6999
- attestations d'import. de psychotropes (tab. IV)	328	287	307	462	569	651	174	s.o
- attestations d'export. de psychotropes (tab. IV)	122	142	165	239	588	607	196	s.o
- déclarations préalables à l'exportation (tab. III)	180	155	206	414	239	291	71	

(s.o : sans objet)

### *Pharmacodépendance*

La pharmacodépendance a pour objet la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

La création d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance repose sur des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. L'Organisation Mondiale de la Santé et l'Organisation des Nations Unies appellent les Etats à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives et du danger qu'il représente pour la santé publique (*articles 38 et 38 bis de la convention unique des stupéfiants de 1961*). Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 et a reçu en 1999 une définition réglementaire (décret n°99-249 du 31 mars 1999). Il repose sur la déclaration obligatoire des cas d'abus et de pharmacodépendance graves par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens, dentistes ou sages-femmes) ou par tout organisme exploitant un médicament. Il repose également sur d'autres systèmes de recueil particulièrement adaptés à la toxicomanie (cf. site Internet - plaquette d'information sur le dispositif national d'évaluation de la pharmacodépendance mise à la disposition des professionnels de santé par l'Afssaps). Six centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) sont, comme leurs centres correspondants, implantés dans les principales villes françaises au sein de centres hospitalo-universitaires. Ils sont chargés du recueil et de l'évaluation. Les CEIP préparent également les travaux de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et doivent favoriser les échanges d'information et le développement des connaissances sur la pharmacodépendance. La coordination de ce réseau de déclaration est assurée par l'Afssaps où siège la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, commission consultative, à laquelle est adjointe un comité technique. La fiche de déclaration ainsi que l'application informatique, permettant le recueil et l'exploitation des données, sont en cours d'élaboration. A titre expérimental, une fiche est disponible sur le site Internet de l'Afssaps.

Ce dispositif participe à la mise en œuvre de la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la mission Interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT). Il est en relation avec les services de répression du trafic illicite des stupéfiants et des psychotropes (OCRTIS), la mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC) et la commission nationale du dopage. Il dispose d'une capacité d'expertise et constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social (alerte sanitaire, classement de nouveaux produits, réduction des risques et prévention). Il représente également un instrument d'information rapide et dispose de systèmes de recueil, particulièrement adaptés à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances ainsi que sur les données analytiques, les contextes d'usage et les risques encourus pour la santé publique.

Au cours de l'année 2000 la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a examiné 16 dossiers portant sur des spécialités pharmaceutiques psychotropes. Ses travaux ont conduit aux dispositions réglementaires suivantes :

- 1 modification de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- 3 recommandations pour modification de conditionnement
- 1 sursis à statuer pour une autorisation de mise sur le marché (AMM)
- 9 arrêtés relatifs aux conditions de prescription et de délivrance

Par ailleurs, au niveau national, plus de 6000 cas ont été analysés dans le cadre du dispositif TREND/SINTES (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues/Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) de l'Observatoire Français des drogues et des Toxicomanies (OFDT), par transmission de données validées issues de l'exploitation des outils des CEIP (TREND) et 745 échantillons ont fait l'objet d'une expertise analytique et toxicologique des drogues de synthèse circulant dans les lieux festifs (SINTES).

Au niveau européen, dans le cadre de l'action commune sur les drogues de synthèse mise en place par la Commission européenne en juin 1997, deux rapports d'évaluation sur la kétamine et l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) ont été communiqués à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT). Des répon-

ses ont également été apportées à deux questionnaires du Groupe Pompidou (groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicites des stupéfiants), le premier sur les aspects réglementaires concernant les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et le deuxième sur la consommation des benzodiazépines. L'unité stupéfiants et psychotropes participe également à la réflexion sur la mise en place d'un réseau européen d'information sur les nouveaux comportements et usages de drogues dans le cadre du Groupe Horizontal Drogues.

Au niveau international, en 2000, l'Afssaps a transmis cinq rapports d'évaluation de substances psychoactives au Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), qui rend des avis scientifiques à l'Organisation des Nations-Unies (ONU) sur le classement éventuel de ces produits. La décision d'inscrire ces substances sur l'un des tableaux définis par les conventions internationales sur les stupéfiants (1961) et sur les psychotropes (1971) est alors prise par la Commission des Stupéfiants de ONU.

Plusieurs actions d'information ou de communication ont été conduites notamment par la participation au colloque sur les "Toxicomanies en Europe : nouveaux défis, nouveaux enjeux de santé publique, en partenariat avec la MILDT, le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, organisé sous l'égide de la Commission européenne dans le cadre de la présidence française de l'Union européenne. Les objectifs de cette manifestation étaient de développer une réflexion commune sur les évolutions de la situation dans le champ de la toxicomanie et de proposer la mise en place d'un réseau européen d'évaluation et d'information sur les nouveaux comportements et usages de drogues ainsi que la dangerosité des produits et risques qu'ils font encourir. Une plaquette d'information sur le système de pharmacodépendance réalisée par l'Afssaps est mise à la disposition des professionnels de santé. Un dossier sur l'ecstasy réalisé par le réseau des CEIP a été mis en consultation sur le site Internet de l'Afssaps en janvier 2000.

### **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 génique, les produits de thérapie cellulaire, les cellules, les tissus, les organes et les produits thérapeutiques annexes (PTA).

#### ***Produits sanguins labiles***

Au cours de l'année 2000, le groupe de travail « Evaluation des produits sanguins labiles » créé le 22 novembre 1999 a examiné 18 dossiers de demande d'autorisation de préparation, de distribution et d'utilisation de PSL provenant de l'établissement français du sang (EFS). 16 d'entre eux ont donné lieu à des autorisations, parmi lesquelles 9 concernaient des plasmas. Les autres produits sanguins autorisés sont une colle biologique autologue, 4 concentrés de globules rouges déleucocytés et 3 mélanges de plaquettes standard déleucocytés.

Par ailleurs, dans le cadre de la révision des Bonnes Pratiques de Prélèvement conduite par la direction de l'inspection des établissements, ce groupe a revu les règles de prélèvement des donneurs (volume ou quantité maximum prélevée par don, limites d'âge, fréquence annuelle maximale des dons, normes d'aptitude clinique et biologique au don). Le groupe a également rendu un avis sur un projet de monographie de la Pharmacopée Européenne : « Plasma humain (mélange de) traité pour viro-atténuation ».

Dans le cadre de sa mission de veille en matière de sécurité sanitaire pour les produits sanguins, l'unité a participé à l'élaboration de trois rapports d'experts rendus publics. Les deux premiers concernent l'analyse du risque potentiel de transmission des ESST par les produits sanguins et des mesures de réduction de ce risque (février et décembre 2000). Le troisième est consacré à la place du dépistage de l'antigène du virus de l'hépatite C dans la qualification biologique des dons de sang, par rapport aux techniques de dépistage génomique virale (juillet 2000).

### 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 à l'Afssaps par décret 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 a été réalisée au cours de l'année 2000 et les examens de dossiers ont débuté en collaboration avec la direction de l'inspection et des établissements.

Les systèmes de transmission d'informations et la gestion informatisée des incidents transfusionnels ont été restructurés et sont aujourd'hui supportés par une technologie Internet sécurisée et le Réseau Santé Social. La restructuration de la base de données informatisées des incidents transfusionnels est programmée pour la fin 2001.

Fiches d'incidents transfusionnels (FIT) 'alerte' de 1998 à 2000						
	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	1695	191	30	2147
Pourcentage		10,8%	78,9%	8,9%	1,4%	100,0%
Fit "alerte" 2000		296	1597	166	44	2103
Pourcentage		14,1%	75,9%	7,9%	2,1%	100,0%

Les fiches d'incidents graves dites « alerte », transmises par courrier-télécopie sont sensiblement du même niveau en 2000 qu'en 1998 et 1999, avec cependant une répartition légèrement différente.

L'ensemble des fiches transmises à l'Afssaps par voie électronique s'élève à 40.589 début mars 2001. Les données selon l'année de survenue et l'année de déclaration sont réparties comme suit :

Année de déclaration de l'incident selon l'année de sa survenue										
		Année de survenue								
		Autres années	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Année de déclaration	Autres années	554	1	1	1	4	5	3	34	603
	1994	5	497							502
	1995	18	49	2659	1					2727
	1996	143	26	98	5554	1				5822
	1997	189	30	49	169	7332	1			7770

<b>1998</b>	187	57	40	62	237	7565			8148
<b>1999</b>	142	37	43	36	35	172	7442		7907
<b>2000</b>	69	22	12	11	17	32	168	6779	7110
<b>Total</b>	1307	719	2902	5834	7626	7775	7613	6813	40 589

Un certain tassement dans le rythme des déclarations est observé. Cette diminution (-10%) est plus marquée que les années précédentes qui se caractérisaient par un plateau correspondant à un ratio de 3 incidents déclarés pour 1000 PSL distribués. Cette tendance est sans doute liée à une sous-déclaration des incidents, en particulier de faible gravité. Trois éléments sont à retenir dans cette évolution : la baisse régulière annuelle de prescription des PSL (-3%) qui est un facteur constant et connu, la création de l'Etablissement Français du Sang (EFS) et les restructurations qui ont suivi, la mise en place du nouveau système de messagerie (réseau national d'hémovigilance RNHV opérationnel en octobre 2000).

Répartition des déclarations (toutes années)	Type de gravité				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Nombre de FIT	29 190	9 902	1 244	253	40 589
Pourcentage	71,9%	24,4%	3,1%	0,6%	100,0%

Source GIFIT

Répartition par type de produits et imputabilités >= 2					
Année de survenue	CGR	Pla-quettes	Plasma	Autres	Total
1998	4072	1746	138	135	6091
1999	4094	1615	141	109	5959
2000	3629	1484	131	79	5323

Source GIFIT

En 2000, les incidents par incompatibilité ABO restent constants avec deux décès signalés. Ils font l'objet d'études particulières au sein d'un groupe de travail spécifique qui étudie la mise en place de mesures préventives sur les dispositifs de contrôle de l'acte transfusionnel.

Répartition des incidents de type ABO par grade					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
1995	8		8	3	19
1996	19		11		30
1997	26	4	6		36
1998	27	1	3	2	33
1999	21	2	9	5	37
2000	23		7	2	32

Source GIFIT

Les Incidents par contamination bactériologique des produits sont également une préoccupation du fait de la gravité persistante de ces incidents, même si leur nombre a légèrement régressé en 2000. Une commission spécifique de validation et d'étude de ces incidents sera mise en place au premier semestre 2001.

<b>Répartition par grade des incidents avec culture positive et imputabilités &gt;= 2</b>					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
1995	21		5	3	29
1996	48	1	11	3	63
1997	40		7	3	50
1998	30		5	3	38
1999	29		6		35
2000	16		3	2	21

Source GIFIT

Concernant les incidents par surcharges volémiques, 72 % sont de grade 1 (sans menace vitale immédiate), mais ils peuvent également être sévères. L'année 2000 a permis de dénombrer 50 incidents de ce type de grades 3 et 4 et d'imputabilité 2 à 4. Ils vont aussi faire l'objet de suivi et de recherche systématiques.

<b>Répartition des incidents de type surcharges volémiques par grade et imputabilités &gt;= 2</b>					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
1995	51		17	4	72
1996	111	1	25	4	141
1997	130		45	5	180
1998	112	2	47	5	166
1999	141	1	51	6	199
2000	113	1	47	3	164

Source GIFIT

### **Autres produits biologiques**

La mise en place de leur cadre réglementaire s'est poursuivie sur l'année 2000 pour les produits suivants :

#### **Thérapie génique, thérapie cellulaire et cellules**

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

Concernant la thérapie cellulaire, à ce jour, 60 essais ont été évalués dont 33 pendant l'année 2000 parmi lesquels 19 ont reçu un avis favorable, 14 sont en cours d'évaluation. Sur l'ensemble des essais, 85 % concernent des cellules autologues (70 % de cellules souches hématopoïétiques et 30 % d'autres types de cellules) et 15 % des cellules allogéniques (30 % des cellules souches hématopoïétiques 70 % d'autres types cellulaires).

Concernant les produits de thérapie génique, pour les essais cliniques, la procédure actuelle fait intervenir l'Afssaps comme guichet unique pour la commission de génie génétique (CGG) et la commission de génie biomoléculaire (CGB). 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).

De 1993 à 2000, 45 dossiers ont été reçus, 28 ont obtenu l'accord de l'Agence, 4 sont en cours d'évaluation. 14 n'ont pas reçu d'autorisation. Parmi ces essais, la plupart sont en phase I et II et 2 essais sont en phase III.

### **Produits thérapeutiques annexes (PTA)**

Le décret réglementant les PTA, et leur condition d'autorisation et d'inspection, est en cours de finalisation. Un état des lieux a été conduit en vue d'identifier et de ré-évaluer 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 n°98.535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle des produits de santé destinés à l'homme a étendu le champ de compétence de l'Afssaps et a notamment celui de la vigilance concernant les organes, les tissus, les cellules et les produits thérapeutiques annexes ou « biovigilance ». Un décret est en cours d'élaboration dont l'objectif est de mettre en place un système de biovigilance.

20 signalements ont été adressés à l'Afssaps en 2000. Ils montrent une grande diversité des problèmes rencontrés et la nécessité de mettre en place des procédures d'échanges entre les différents acteurs concernés et sur le partage de responsabilité.

## **Produits cosmétiques**

### **Commission de cosmétologie**

La commission de cosmétologie a été créée par arrêté du 23 juin 2000 et ses membres nommés par arrêté du 29 juin 2000. La commission s'est réunie deux fois en 2000. Les principaux sujets traités ont été :

- l'évaluation des substances autorisées ou interdites par arrêté dans les produits cosmétiques (transposition des 25 directives de la Commission portant adaptation au progrès technique des annexes de la directive 76/768/CEE et projet de 26<sup>ème</sup> directive) ;
- l'évaluation de la sécurité de produits cosmétiques anti-âge ;
- l'évaluation de la sécurité des éthers de glycol ;
- l'initiation de la réflexion sur les ingrédients d'origine animale.

### **Groupes de travail**

Trois groupes de travail auprès de la commission ont été créés en 2000 : ingrédients, essais cliniques, cosmétovigilance. Deux groupes ad hoc sur la toxicité de l'aluminium et sur les éthers de glycol se sont réunis dans le cadre d'une évaluation conjointe Afssaps/Afssa.

Une participation active aux groupes Afssaps de coordination des vigilances, de qualification des produits de santé et de contrôle de la publicité est également exercée par le département des produits cosmétiques soit 36 participations sur 2000. La structuration d'un système national de cosmétovigilance reste une priorité pour 2001.

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

Pour les dispositifs médicaux, l'année 2000 a été dominée par la mise en place progressive des travaux de réévaluation et de surveillance du marché des endoprothèses aortiques et des implants mammaires. Le dossier des endoprothèses aortiques avait déjà été traité sur le fond par l'ANAES et a été complété par une évaluation produit par produit. La réévaluation des implants mammaires a été motivée par la forte croissance des demandes de dérogation et par la nécessité de reconsidérer, en fonction des connaissances récentes, les arrêtés d'interdiction reconduits depuis 1995.

La conduite de ces travaux a mis en évidence la complexité de mise en œuvre du contrôle a posteriori des dispositifs médicaux marqués CE et a nécessité l'élaboration de méthodologies adaptées à chacun de ces sujets. Ces deux opérations ont mobilisé globalement une équipe pluridisciplinaire de 4 évaluateurs et la mise en place de deux groupes de travail. Au cours de 2001, les méthodologies de travail seront consolidées, prenant en compte la diversification des travaux programmés pour 2002.

#### *Endoprothèses aortiques*

A partir des référentiels disponibles, le groupe de travail sur les endoprothèses aortiques a élaboré une grille d'analyse destinée à évaluer les dossiers techniques. L'analyse des données d'évaluation précliniques et cliniques concernant une dizaine d'endoprothèses a mis évidence des différences significatives en terme de sécurité et de rapport bénéfice/risque. Cette analyse a conduit notamment à l'élaboration d'un protocole d'utilisation. Ces travaux seront poursuivis en 2001 et sont susceptibles de conduire à l'encadrement de l'utilisation de ces implants et le cas échéant, à des mesures de suspension.

#### *Prothèses mammaires internes*

Les PMI faisant appel à un produit de remplissage autre que le sérum physiologique étaient interdites en France depuis 1995. En l'absence d'éléments nouveaux sur la dangerosité de ces implants et compte tenu de la forte demande médicale en particulier pour la reconstruction, la mesure de suspension générale n'a pas été reconduite et un contrôle du marché a été mis en place. A l'issue de cette opération, certaines prothèses ont été réautorisées. Par ailleurs des mesures générales interdisant la publicité grand public et imposant une information des utilisateurs et des patientes sur les risques résiduels ont été prises. Parallèlement, 7 suspensions individuelles ont été prononcées dans l'attente d'évaluations complémentaires. Ces travaux seront poursuivis en 2001.

En 2000, ont par ailleurs été menés des travaux plus ponctuels parmi lesquels l'interdiction des amalgames dentaires autres que prédosés et l'interdiction des dispositifs destinés à l'administration de l'insuline U-40 lors du passage aux insulines U-100 en mars 2000.

#### **Matériorvigilance.**

La matériorvigilance a connu un rapide développement ces dernières années pour atteindre en 2000 un niveau de déclaration d'incidents ou de risques d'incidents de 5 581 en progression de 9 % par rapport à 1999. 685 mesures de sécurité sanitaire ont été prises.

Type de dispositif médical	Répartition du nombre de signalements			
	1999	%	2000	%
Matériels	1166	23	1236	22,1
Dispositifs à usage unique			2912	52,2
Dispositifs réutilisables			149	2,7
Consommables	2553	51		
Implantables	1294	25	1252	22,4
Autres	71	1	32	0,6
Total	5084	100,0	5581	100,0

Type de mesure	Nombre	
	1999	2000
Rappel	86	84
Interdiction ou limitation de mise sur le marché Interdiction, restriction ou recommandation d'utilisation ou d'exploitation	156	158
Mise à niveau ou réparation	134	148
Modification de la conception ou du SAV	342	243
Modification de la fabrication	0	48
Action de normalisation	5	0
Mise à niveau du parc	0	4
Total	723	685

### **Réactovigilance**

La réactovigilance mise en place en 1997 sur la base des dispositions prévues par le décret n° 96-351 du 19 avril 1996, a vu son champ d'action s'élargir à l'ensemble des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro par la création de l'Afssaps.

L'activité de la réactovigilance croît régulièrement depuis sa création. Au cours de l'année 2000, le nombre de déclarations a doublé par rapport à l'année précédente puisque 131 signalements d'incidents ou risques d'incidents ont été notifiés à l'unité de réactovigilance.

La grande majorité de ces signalements (95) concernaient des réactifs de biologie médicale enregistrés auprès de l'Agence. Les 36 signalements concernant d'autres types de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ont mis en cause essentiellement des dispositifs de prélèvement, des dispositifs d'autosurveillance du diabète et des automates de biologie médicale.

Quatre évaluations d'incidents ont nécessité le recours à une expertise technique coordonnée par l'Afssaps pour authentifier ou éliminer un défaut de performance.

En outre, 2000 est marquée par un développement significatif des signalements des biologistes et autres utilisateurs qui, pour la première fois, ont été plus nombreux (72) que les signalements émis par les industriels (60).

### **Enregistrement des réactifs**

En 2000, 1109 réactifs ont été enregistrés. L'actuelle réglementation d'enregistrement des réactifs avant leur mise sur le marché sera remplacée par une réglementation fondée sur le marquage CE. Entre 2000 et 2003, est prévue une période transitoire de coexistence des deux réglementations.

Type d'activité	Enregistrement des réactifs							
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Dépôts de dossiers	1785	1455	1210	1139	1365	1270	1400	827
Enregistrement de réactifs	1208	1854	3130(*)	1569	1211	1760	1780	1109
Radiations ou retraits de dossiers	135	3533	1940	508	910	895	383	306
Dossiers à instruire au 31.12.00	5338	3412	868	180	195	210	250	117

(\*) dont rattrapage 1220

488 dossiers ont été examinés en commission consultative d'enregistrement des réactifs, 117 restent à instruire.

961 fiches de contrôle ont été adressées par les industriels, 212 certificats de vente ou de fabrication ont été délivrés.

Discipline	Répartition des dossiers déposés		
	1998	1999	2000
Biochimie	423	486	261
Bactériologie	128	170	122
Parasitologie	25	18	15
Virologie	96	128	71
Hématologie cellulaire	55	44	17
Groupes sanguins	75	50	51
RAI	16	10	6
Coagulation	45	30	19
Allergie	59	110	57
Oncologie	53	42	21
Hormonologie	90	118	32
Immunopathologie	76	118	40
Toxicologie	29	17	43
Dosage de médicaments	25	17	21
Cultures cellulaires	8	4	0
Etude de population lymphocytaire	17	12	0
HLA	48	24	46
Anomalies génétiques	2	2	5
Total	1270	1400	827

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

Le Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale a concerné environ 5300 structures privées et publiques.

Type de laboratoires	Laboratoires inscrits au contrôle de qualité	
	1999	2000
Laboratoires privés ou assimilés	4221	4180
Laboratoires hospitaliers	952	948
Laboratoires ETS (étab. transfusion sanguine)	123	126
Laboratoires de centres anticancéreux	37	36
Laboratoires des armées	25	23
Laboratoires «empreintes génétiques»		22
Total	5358	5335

Bien que le nombre de laboratoires inscrits dans le fichier soit sensiblement le même qu'en 1999, environ 1000 mises à jour ont été effectuées en 2000 du fait des restructurations, des créations ou des fermetures des laboratoires.

<b>Laboratoires inscrits au contrôle de qualité</b>	
<b>Type de mise à jour</b>	<b>Nombre</b>
Créations	49
Modifications	847
Radiations	89
<b>Total</b>	<b>985</b>

En 2000, 47 opérations ont été organisées. Les domaines de la biologie concernés par le contrôle national de qualité sont les mêmes qu'en 1999. Une catégorie d'analyses, le typage lymphocytaire, n'a pas pu faire l'objet d'une opération, faute d'approvisionnement en échantillons par l'industriel.

Ces opérations représentent environ 78 000 dossiers à traiter pour une année d'opérations.

<b>Les opérations de contrôle en 1999 et 2000</b>				
<b>Nature des opérations</b>	Nombre d'opérations en 1999	Nombre d'opérations en 2000	Nombre moyen de LABM (*) contrôlés en 1999	Nombre moyen de LABM (*) contrôlés en 2000
Allergie	1	1	2610	2510
ARN-VHC plasmatique	1	1	121	150
Autoimmunité	1	1	2028	3009
Bactériologie	2	2	4493	4488
Biochimie	4	4	4411	4227
Blot VIH	2	2	220	295
CD34	1	1	49	63
Charge virale VIH	1	1	121	131
Dépistage néo-natal	1	4	35	35
Empreintes génétiques	2	2	22	22
Gazométrie sanguine	1	1	951	983
Hématologie	3	4	4740	4622
HLA	5	5	55	49
HLA B27	1	1	87	85
Hormones de croissance	4	4	88	126
Immuno-dosages	2	2	3036	3010
Marqueurs trisomie 21	2	2	64	68
Médicaments	1	1	2053	2058
Mycobactéries	1		242	
Parasitologie	2	2	4501	4426
Plombémie	4	4	73	73
Sérologie virale	2	2	3566	3633
Typage lymphocytaire	1		215	

*(\*) Laboratoires d'analyse de biologie médicale*

De plus, pour tenir à jour le fichier des analyses pratiquées par les laboratoires en vue de l'organisation des opérations du contrôle national de qualité, après la mise à jour globale réalisée par le questionnaire expédié en 1999 à environ 5300 laboratoires, environ 1000 mises à jour ponctuelles ont été traitées.

## L'évaluation médico-économique

La direction des études médico-économiques et de l'information scientifique (DEMEIS) est en charge de l'évaluation médico-économique, de l'analyse des prescriptions et des consommations, 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 par l'ensemble des spécialités remboursables initié en 1999, s'est poursuivi en 2000 et s'achèvera en 2001.

### 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 constituent 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 pour les patients en ambulatoires.

Inscription sur la liste des médicaments	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Dossiers examinés en transparence (nouvelles demandes d'inscription et réinscription)	260	450	550	690	738	770	1360	1400	1370 <sup>(1)</sup>	1240 <sup>(2)</sup>
Spécialités remboursables <sup>(3)</sup>										
* inscriptions	213	124	133	183	223	301	534	414	489	597
* réinscriptions	129	45	53	74	130	69	222	324	297	547
* radiations	989	111	213	43	131	890 <sup>(4)</sup>	225 <sup>(4)</sup>	105 (4)	251 <sup>(4)</sup>	206 <sup>(4)</sup>
* modifications	294	181	248	264	346	247	350	576	247	254
Agrément collectivités <sup>(3)</sup>										
* inscriptions	326	448	394	568	503	576	869	760	777	555
dont inscriptions collectivités seules	127	301	262	369	307	252	291	299	307	288
* radiations	263	57	81	32	205	422 <sup>(4)</sup>	173 <sup>(4)</sup>	178 (4)	207 <sup>(4)</sup>	202 <sup>(4)</sup>
* modifications	193	181	375	630	450	286	615	748	248	388

(1) Y compris les génériques

(2) Les génériques ne sont pas examinés par la commission de la transparence

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

(4) 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.

Le 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.

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 ( cardiologie, psychiatrie, rhumatologie et nutrition-métabolisme). En juillet 2000, ce travail s'est poursuivi par l'examen de 1600 spécialités (hépatogastro-entérologie, infectiologie, oto-rhino-laryngologie et pneumologie).

### **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 consiste en une 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 du contrôle de la publicité ainsi qu'à l'observatoire national des prescriptions peuvent être expertisés. Une dizaine de dossiers ont été expertisés respectivement en 1999 et en 2000.

### **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 également 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 2000, 8 087 dossiers ont été traités (8 369 en 1999).

Les supports les plus utilisés sont les documents légers d'information (27 %), les aides de visite (18 %), les fiches signalétiques (10 %), les annonces dans la presse (8 %). Le nombre de sites Internet déposés est en progression : 49 en 2000 contre 5 en 1999.

L'activité de contrôle a généré 406 mises en demeure directes et 55 mises en demeure après passage en Commission chargée du contrôle de la publicité. Par ailleurs, 27 interdictions ont été prononcées. La commission de publicité a adopté 7 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 (1036 en 2000 contre 1116 en 1999). 220 ont fait l'objet d'un avis favorable, 745 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections et 71 ont été refusés. Il est à noter que le nombre de refus est passé de 5 % en 1999 à 6,9 % en 2000.

*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 2000 s'est élevé à 190, 48 ont fait l'objet d'un avis favorable, 125 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections et 17 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.

Pour l'année 2000, le nombre de décisions d'interdiction a été de 74; sachant que la commission s'est réunie 10 fois.

<b>Contrôle de la publicité</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Publicité médicale			
dossiers déposés	8369	8087	7831
mises en demeure	354	418	461
interdictions	81	39	27
suspensions	2		
Publicité grand public (Visa GP)			
dossiers déposés	1351	1116	1036
refus	116	52	71
Publicité Produits (Visa PP)			
Dossiers déposés	Mission encore à la DGS	A partir de juin	190
Refus		87	17
		4	
Objets, Appareils et Méthodes (OAM)			
Pas de dépôt de dossiers	Mission encore à la DGS	A partir d'octobre	
Interdictions		34	74

*Internet* : le département publicité a rédigé une charte de qualité pour les sites Internet des laboratoires, en collaboration avec différentes institutions (Direction générale de la santé, Direction de la sécurité sociale, Conseils de l'ordre,...) et les industriels, les représentants des professionnels et des consommateurs. Cette charte a été signée fin décembre 2000 par le directeur général de l'Afssaps et le président du syndicat national de l'industrie pharmaceutique. Dans le même temps, une veille structurée d'Internet a été mise en œuvre.

## **L'observatoire national des prescriptions et consommations**

La direction des études médico-économiques 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.

Le mandat du premier comité d'orientation de l'observatoire s'est achevé le 9 janvier 2000 et le nouveau comité a été nommé le 17 octobre 2000. En conséquence, les réalisations de l'observatoire sur l'année 2000 sont limitées. Cependant, dans l'attente du nouveau comité d'orientation, les travaux en cours ont été poursuivis par le secrétariat scientifique (unité observatoire) durant l'année 2000.

Deux rapports sont en cours d'élaboration :

- Analyse de l'évolution des prescriptions et des consommations des antiasthmatiques en France en ambulatoire et en milieu hospitalier,
- Analyse des ventes des médicaments en ville et aux hôpitaux en France de 1988 à 1999.

L'enquête sur l'état des lieux dans les établissements de santé français de l'existence de recommandations pour la prescription des antibiotiques et des modalités de dispensation des antibiotiques est en cours d'analyse. Le protocole d'une étude des déterminants de la prescription des antidépresseurs au long cours est en cours de finalisation.

A la demande de la Direction générale de la santé, l'observatoire a exercé un suivi sur la mise en place de l'étude des prescriptions des Interférons  $\alpha$ , utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques pendant les deux premières années. En 2000, le carnet de suivi des prescriptions de 2 à 4 ans a été finalisé.

## **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 a mené un travail d'actualisation de l'ensemble des références médicales opposables (RMO) concernant les médicaments. Des propositions de nouvelles RMO seront faites en 2001 pour les thèmes ayant fait l'objet de recommandations de bonne pratique (RBP) en 2000 et 2001.

**Recommandations de bonne pratique sur le médicament**

En 2000, l'Agence a élaboré des recommandations relatives la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Le texte des recommandations sur l'utilisation des antibiotiques dans les otites, sinusites, les exacerbations des bronchites chroniques, les infections respiratoires basses de l'enfant, a été finalisé. Les textes des recommandations sur le traitement de l'ostéoporose ménopausique, sur les traitements inducteurs d'ovulation et celui sur la prescription des antibiotiques en odontologie et en stomatologie sont en cours d'élaboration.

**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.

**La diffusion de l'information**

En 2000, la diffusion dans la presse médicale des documents scientifiques élaborés par l'Afssaps (recommandations de bonne pratique) a été poursuivie. Ainsi, les recommandations de bonne pratique relatives à l'antibiothérapie par voie générale en pratique courante (infections ORL et respiratoires basses de l'adulte), les recommandations sur le traitement de l'acné par voie générale et les recommandations sur les antiulcéreux ont fait l'objet de nouvelles publications.

## 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.

### Bilan des contrôles en laboratoire

Les contrôles en laboratoire conduits par la DLC se sont répartis en 2000 de la façon suivante :

Catégorie de produits	Nombre de rapports d'analyse	%
Médicaments chimiques, biologiques, biotechnologiques (avec AMM)	3403	70,4%
Matières premières (chimiques et biologiques)	514	10,6%
Produits sanguins	574	11,9%
Cosmétiques	100	2,1%
Dispositifs médicaux	35	0,7%
Produits divers (non classés)	103	2,1%
Thérapies génique et cellulaire	109	2,2%
Total	4838	100%

Le contrôle des médicaments (chimiques, biologiques, biotechnologiques) et de leurs matières premières reste à ce jour largement majoritaire.

Les contrôles des cosmétiques et dispositifs médicaux représentent 8,4% de l'activité du site de Montpellier (135 BA sur 1597), l'objectif fixé à court terme étant de 10%. A ce jour, des difficultés sont liées au recueil des échantillons nécessaires aux analyses.

Les contrôles des produits sanguins représentent une part notable de l'activité de la DLC, localisée sur le site de Saint-Denis.

La majorité des contrôles demandés en urgence (incident ou accident) porte sur des médicaments chimiques, qui sont également le plus souvent la source des non conformités détectées.

La DLC produit également une expertise hors laboratoire, notamment par l'évaluation des parties II des dossiers d'AMM (163 sur l'année 2000), l'étude de monographies pour la pharmacopée (200 sur l'année 2000) et l'activité de cosmétologie. Ces activités ont représenté en 2000 environ 12% des activités de la direction et emploient environ 10% du personnel de la direction.

## Médicaments

### **Médicaments génériques**

Entre 1996 et 2000, 818 spécialités ont été analysées sur le site de Montpellier-Vendargues, dans le cadre du contrôle programmé des génériques. Certaines spécialités ont été analysées plusieurs fois (lots différents). Les contrôles systématiques des spécialités inscrites au répertoire des génériques sont désormais complétés par des contrôles ciblés à la fois sur les produits et les analyses effectuées. La qualité des matières premières utilisées dans la fabrication des spécialités génériques fait notamment l'objet d'une attention particulière. Pour 2000, sur 215 spécialités contrôlées, 11 spécialités (5%) présentaient des non-conformités produit tandis que 43 dossiers de spécialités (20%) requéraient des actualisations concernant notamment les méthodes analytiques de contrôle.

### **Vaccins**

Les contrôles d'identité, activité et sécurité microbiologique et virale des vaccins et médicaments immunologiques sont effectués sur le site de Lyon, avec le concours du site de Montpellier-Vendargues pour les contrôles physico-chimiques et les tests *in vivo*. En 2000, est observée une hausse importante des délivrances de certificats, agréments et attestations de qualité en raison de la généralisation de la procédure de certification des vaccins recommandée par l'OMS dans le monde, soit 1568 certificats, agréments et attestations.

Des alertes ont été émises pour 6 types de vaccins différents et des questions ont été soulevées sur la caractérisation de nouvelles combinaisons vaccinales complexes.

### **Médicaments d'origine biologique**

#### *Médicaments dérivés du sang (MDS)*

L'année 2000 a été marquée par une montée en puissance du contrôle du plasma matière première destinée au fractionnement des médicaments dérivés du sang. Tous les pools du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) ont été contrôlés au plan de la sécurité virale, qu'ils aient conduit à la fabrication de médicaments dérivés du sang utilisés en France ou qu'ils aient été exportés. Ont également été contrôlés au plan de la sécurité virale, les pools adressés par des firmes étrangères en vue d'obtenir des certificats de libération de lots pour l'export. Au total, 283 pools ont été contrôlés. Ces activités ont abouti à la production de 197 bulletins d'analyse et à la délivrance de 110 certificats de libération type européen ou OMS ou attestations de qualité export.

#### *Médicaments issus des biotechnologies*

L'année 2000 a notamment été marquée par la réalisation d'une campagne de contrôle des hormones de croissance recombinantes disponibles sur le marché français (25 lots issus de 6 producteurs) et par le contrôle de 20 lots de spécialités disposant d'une AMM communautaire.

### **Positionnement européen**

L'orientation européenne et internationale du site de Lyon est confirmée par une hausse d'activité liée à la procédure européenne de libération de lots (+70%) et de manière plus générale à la certification des vaccins destinés à l'exportation, aboutissant ainsi à la délivrance de 613 certificats européens et 955 agréments et attestations de qualité.

La participation du site de Lyon aux travaux des groupes d'experts européens et internationaux en standardisation biologique (réseau européen des laboratoires officiels de contrôle (OMCL) et réseau mondial de l'OMS) est confirmée par la participation à de nombreux travaux collaboratifs.

Les sites de Montpellier et Saint-Denis poursuivent leur implantation au sein du réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments par les activités de surveillance du marché des médicaments chimiques et biotechnologiques ayant une AMM centralisée et par la participation aux études collaboratives du service européen de la qualité du médicament (133 rapports d'analyse en 2000). Cette implantation européenne s'oriente également vers les contrôles des produits bénéficiant d'une AMM dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle.

## **Dispositifs médicaux**

En 2000, une première enquête concernant les pansements primaires non stériles a été mise en place en concertation avec la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux. Cette enquête, effectuée sur le site de Montpellier, a pour objectif de déterminer le niveau moyen de contamination microbiologique de ces dispositifs, essentiellement destinés à un usage hospitalier, après stérilisation dans les services concernés. Le but de cette enquête est la fixation d'un seuil limite de contamination acceptable. En 2000, 35 rapports d'analyse ont été émis.

## **Produits biologiques**

En 2000, le site de Saint-Denis a poursuivi le contrôle externe de qualité des produits sanguins labiles : 7 tours de contrôle des établissements de transfusion sanguine ont été effectués contre 5 en 1999. 574 pools de concentrés de globules rouges, de plaquettes et de plasmas frais congelés ont été contrôlés. 14 poches ont été examinées dans le cadre d'incidents bactériens notifiés à l'unité d'hémovigilance.

## **Produits de thérapie génique et cellulaire**

Le développement de méthodes applicables au contrôle des produits de thérapie génique initié en 1999 sur le site de Montpellier-Vendargues a été poursuivi notamment par la mise au point de méthodes de biologie cellulaire et moléculaire applicables aux vecteurs synthétiques et aux plasmides. Cette activité de laboratoire a été complétée par la mise en place d'un groupe de travail réunissant experts extérieurs et scientifiques de l'Afssaps. Pour chaque type de vecteur (viral, plasmide, cellule...) les réflexions ont porté sur les contrôles préconisés dans une approche de sécurité sanitaire et les investissements qui doivent en découler. Cette approche fera l'objet d'un rapport de synthèse qui sera disponible en 2001, sur le plan national et européen.

L'activité de contrôle des produits de thérapie cellulaire s'est poursuivie en 2000. Pour les 35 sites producteurs répertoriés en France, 69 échantillons de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont été contrôlés au plan de la viabilité et de la fonctionnalité. Une bonne corrélation a été mise en évidence entre les résultats des sites et ceux de la DLC (0,95 en moyenne). Un référentiel de contrôle bactériologique de ces produits est en voie d'élaboration.

## **Cosmétiques**

Le contrôle en laboratoire des cosmétiques est réalisé sur le site de Montpellier-Vendargues. Ce contrôle a donné lieu en 2000 à l'émission de 83 bulletins d'analyse dont 19 dans un contexte d'urgence, ainsi que 17 rapports de synthèse. Une enquête spécifique a été menée sur 33 shampoings bébé et les résultats ont été présentés à la commission de cosmétologie. Suite à ces contrôles, quatre produits doivent faire l'objet d'une modification d'étiquetage et trois d'une reformulation. Une deuxième enquête sur les laits de toilette bébé a été initiée fin 2000. Les premiers contrôles ont conduit au retrait du marché de six produits de mauvaise qualité microbiologique.

En juillet 2000, les laboratoires ont participé à la première réunion du comité technique CT 217 de l'ISO dans le cadre d'une démarche de normalisation des produits cosmétiques, initiée au niveau international.

L'Agence a poursuivi en 2000 son effort de recherche et développement dans le cadre des méthodes alternatives à l'utilisation de l'animal de laboratoire. Ces travaux, soutenus par le ministère chargé de la recherche, ont notamment concerné les méthodes applicables à la détermination de la tolérance locale et cutanée, l'absorption cutanée et l'hypersensibilité de contact.

## Pharmacopée

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire qui définit, par le biais de monographies, les critères de pureté des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'essentiel de l'activité de l'unité est à vocation européenne. Au cours des 3 sessions annuelles de la Pharmacopée européenne, 299 textes ont été adoptés.

En 2000, 185 experts français regroupés en 26 groupes de travail ont participé aux travaux de la Pharmacopée. 28 réunions ont été organisées et 200 projets de monographies européennes ont été étudiés afin de consolider les commentaires consensuels (industries, enregistrement, inspection, contrôle) des autorités nationales.

La gestion des échantillons et des résultats expérimentaux de 22 projets de monographies, en enquête dans le cadre du réseau européen des laboratoires, ont été réalisés.

### Données d'activité des contrôles en laboratoire (par site)

#### Site de Montpellier

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	1999	2000
Médicaments chimiques	646	632
Matières premières chimiques	108	119
Médicaments immunologiques (vaccins)	531	472
Réseau Européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	15	11
Pharmacopée Européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	60	76
Produits divers (chimiques sans AMM)	106	100
Cosmétiques	55	100
Dispositifs médicaux	41	35
Vérifications appareillages		52
Total	1562	1597

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

Thérapie génique (essais mis au point en laboratoire)	1999	2000
Qualité des préparations	9	28
Efficacité de transfert et d'expression	17	4
Amplification		8
Cytotoxicité	6	
Total	32	40

#### Site de Lyon

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	1999	2000
Médicaments immunologiques (vaccins)	1653	1971
Expertises OMS vaccins (convention Afssaps-OMS)	59	54
Pharmacopée Européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	12	13
Mise au point de méthodes de contrôle (rapports de validation)	7	10
Total	1731	2048

Activités technico-réglementaires	1999	2000
Certificats de libération de lots Europe (EBRP)	360	613
Agréments OMS	416	493
Attestations pour l'export	275	462
Evaluation dossiers AMM (partie II)	85	163
Total	1136	1731

**Site de Saint-Denis**

<b>Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Médicaments issus des biotechnologies	58	43
Médicaments dérivés du sang	126	197
Matières premières (plasmas pour fractionnement)	30	283
Produits sanguins labiles	690	574
Allergènes	112	
Produits de thérapie cellulaire (rapports d'essais)	73	69
Aliments diététiques	19	3
Réseau Européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	13	23
Pharmacopée Européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	25	23
<b>Total</b>	<b>1146</b>	<b>1215</b>

\* médicaments issus des biotechnologies

<b>Activités technico-réglementaires</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Certificats de libération de lots Europe EBRP (MDS)	16	57
Agréments OMS (MDS)	88	24
Evaluation dossiers AMM (biotechnologies et allergènes)	27	
Attestations pour l'export		29
<b>Total</b>	<b>131</b>	<b>110</b>

<b>Activités Pharmacopée Européenne (Unité Pharmacopée)</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Etude de monographies**	181	200
Coordination Essais inter-laboratoires**	20	22
Réunions Pharmacopée Européenne	19	28

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

<b>Activités « cosmétiques » technico-réglementaires pour l'année 1999</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Décisions du Directeur Général concernant les produits cosmétiques	2	1
Signalements d'incidents ou d'accidents (effets indésirables)	5	19
Arrêtés élaborés	6	6
Commission de cosmétologie, Groupe de Travail "cosmétiques" (réunions)	3	4
Dossiers d'essais cliniques traités	0	109
Réunions de la Commission européenne	3	2
Réunions du Conseil de l'Europe / Accord Partiel	2	2
Groupes de travail de l'Afssaps (participation)	3	36

## L'inspection

---

La direction de l'inspection et des établissements (DIE) est chargée de la police des établissements et des relations avec les inspections des autres autorités. Elle est également chargée de la mise en œuvre de la plupart des alertes sanitaires de l'Agence.

Dès la création de l'Afssaps, plusieurs unités ont été créées pour assurer l'inspection de l'ensemble des produits de santé entrant dans son champ de compétence. En 2000, ces nouvelles unités d'inspection ont accordé leur priorité à la mise en place des systèmes d'inspection (élaboration des référentiels réglementaires, guides d'inspection,...) pour chaque type de produit. A l'occasion de leurs premières inspections, elles ont ainsi pu tester les outils qu'elles ont développés.

En parallèle, la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 confère à l'Agence la possibilité de faire appel à l'inspection des services déconcentrés. L'organisation des relations avec l'inspection de ces services a été définie, pour l'essentiel, en 1999. Néanmoins, ce travail d'organisation a été poursuivi et achevé en 2000. Désormais, l'Afssaps fait appel à ces services dans le cadre de programmes annuels thématiques, ainsi que dans le cadre d'inspections ponctuelles sous réserve de l'accord de la Direction générale de la santé.

Par ailleurs, l'inspection de l'Agence poursuit ses programmes de surveillance des établissements pharmaceutiques et des établissements de transfusion sanguine, à la fois dans le cadre de réinspections programmées ou d'inspections en urgence.

La phase de mise en confiance de l'accord de reconnaissance mutuelle entre le Canada et l'Union européenne pour ce qui concerne l'inspection des établissements pharmaceutiques s'est achevée sur la reconnaissance de l'équivalence des inspections française et canadienne. Les seules réserves résiduelles portent sur quelques points d'harmonisation des réglementations européenne et canadienne, les auditeurs canadiens n'ayant recensé aucune réserve spécifique au système français. Par ailleurs, sous l'impulsion de la présidence française, les chefs des Agences européennes du médicament ont approuvé le principe de la mise en place d'un système qualité européen en matière d'inspection, visant notamment à une homogénéisation des pratiques des inspections européennes et, dans ce cadre, sur la mise en place d'audits réguliers des inspections de chaque pays par leurs homologues.

Pour se positionner favorablement dans ce double contexte, la DIE a développé et mis en œuvre, dès 1998, une démarche qualité interne se référant à la norme ISO 9002. La publication récente de la norme ISO 9001 nécessite une inflexion importante de sa démarche initiale, notamment en terme de qualification et de formation des inspecteurs.

Par ailleurs, un important travail a été fourni pour développer des outils de diffusion des alertes concernant les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*, qui devraient voir le jour en 2001 et pour disposer d'une base de données complète des établissements cosmétiques désormais sous le contrôle de l'Agence. Enfin, la direction a participé à l'élaboration des textes internationaux (notamment le guide ICH de bonnes pratiques de fabrication pour les matières premières à usage pharmaceutique) et a fortement contribué à l'adoption définitive de la directive européenne sur les essais cliniques.

### Le contrôle des établissements

#### ***Etablissements pharmaceutiques***

Les demandes d'ouverture et de modification se stabilisent désormais respectivement autour de 120 et de 250-300 par an. En particulier, le nombre soutenu de demandes de modification s'explique par la mise en conformité progressive d'un nombre croissant d'établissements aux bonnes pratiques de fabrication. A ce titre, 27 mises en

demeure ont été adressées à certains établissements en 2000, dont 4 ont abouti à une suspension partielle ou totale d'activité.

Un nouveau format de décision d'autorisation a été adopté en 2000, selon un modèle agréé au niveau européen. Ainsi, les décisions de l'ensemble des établissements pharmaceutiques de l'Union européenne auront désormais une structure homogène. De fait, la mise à jour des décisions existantes a été engagée dès l'été, au fur et à mesure des réinspections des établissements.

En 2000, 304 dossiers ont été instruits : 273 ont été traités par les services d'inspection de l'Agence et 31 par les services d'inspection déconcentrés du ministère de l'emploi et de la solidarité. Globalement, ces chiffres sont stables par rapport à 1999. Il y a lieu de noter néanmoins que les saisines des services déconcentrés ont augmenté de près de 30 %.

<b>Demandes</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Ouverture	82	90	80	110	120
Modification	173	208	230	307	271
Mise à jour	149	163	171	124	58

<b>Décisions</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Ouverture	89	90	96	98	64
Modification	122	212	194	199	171
Mise à jour	148	255	171	156	36
Abrogation	92	75	80	71	53
Mises en demeure	12	4	17	19	27
Suspensions/fermetures	3	0	1	9	4

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

### **Autres établissements**

Hormis les établissements pharmaceutiques, les textes antérieurs à la publication de la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 concernent les activités de transfusion sanguine et la fabrication, le conditionnement ou l'importation de produits cosmétiques. Un décret du 30 août 1999 a soumis à autorisation l'activité de « banque de tissus ». Par ailleurs, les textes relatifs aux établissements cosmétiques ont été mis à jour par un décret du 23 juin 2000.

#### *Banques de tissus*

41 dossiers de demande d'autorisation de banques de tissus ont été déposés en 2000. De fait, la publication du décret a eu pour effet de limiter le nombre de sites à 1 ou 2 par région. 32 dossiers ont pu être instruits, en s'appuyant à la fois sur l'expertise de l'Agence et de l'EFG et sur les inspections réalisées par les services déconcentrés. 2 demandeurs ont finalement retiré leur demande. 16 décisions ont été rendues en 2000, dans la mesure où les autres dossiers nécessitent encore d'être complétés.

En parallèle, 8 demandes d'autorisation pour des activités d'importation de tissus ont été déposées. Néanmoins, la prise en compte progressive des nouvelles contraintes imposées à ces activités a justifié là également des demandes de compléments ayant entraîné un décalage dans l'instruction de ces dossiers sur l'année 2001.

L'instruction de l'ensemble de ces demandes devrait être terminée en juin 2001. Ces établissements feront ensuite l'objet de réinspections régulières, comme c'est le cas pour les établissements pharmaceutiques et les établissements de transfusion sanguine.

*Etablissements de transfusion sanguine*

Les textes d'application de la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 concernant les agréments des établissements de transfusion sanguine n'ont pas été publiés en 2000. Il en est de même pour le décret relatif aux activités de thérapies génique et cellulaire. Les autorisations et agréments correspondants seront donc instruits en 2001.

*Etablissements « cosmétiques »*

L'Agence a désormais récupéré la quasi-totalité des déclarations des établissements de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques, ces dossiers ayant été transmis par les DDASS qui les instruisaient auparavant. Ces déclarations sont systématiquement examinées, au regard des textes en vigueur et font l'objet, soit de demandes de compléments, soit d'une acceptation validée par sceau sec. Suite à la publication du décret du 23 juin 2000, elles seront toutes remises à jour selon un nouveau format.

L'ensemble des informations ainsi recueillies a été enregistré dans une base de données permettant de disposer d'une information complète sur ces établissements présents sur l'ensemble du territoire national. Ainsi, l'Agence a connaissance d'environ 2800 établissements, dont 40 % sont situés en Ile de France, 10 % en Rhône Alpes et 10 % en Provence Alpes Côte d'Azur. 568 dossiers ont été instruits en 2000. 138 déclarations pour des nouveaux établissements ont fait l'objet d'une autorisation.

**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 2000**

Retrait de l'ensemble des insulines U 40, à l'occasion du changement de conditionnement (U 40 → U 100) décidé en mars 2000

Retrait de l'ensemble des lots d'Ercefuryl 4% en suspension buvable, suite à des problèmes de contamination relevés au cours de contrôles réalisés par la direction des laboratoires et des contrôles et suite à une inspection du site de fabrication

Retrait du Prodafalgan (1g et 2g en solution injectable), suite à des problèmes d'instabilité du produit

Retrait du sirop Codenfan, suite à la détection de morceaux de verre dans plusieurs lots

<b>Veille accidents (médicaments)</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Nombre de signalements	162	149	182	254
Nombre de décisions de rappels de lots	60	37	36	47

<b>Répartition</b>	<b>Signalements et retraits en 2000</b>	
	Nombre de signalements	Nombre de retraits
Médicaments	254	47
DIV-Réactifs	63	42
Poches de nutrition entérale	4	-
Cosmétiques	1	-
<b>Total</b>	<b>232</b>	<b>75</b>

Les décisions de retrait sont aussitôt consultables sur le site Internet de l'Agence et sur son serveur Minitel. Après les améliorations apportées au système de diffusion des alertes concernant les médicaments, l'année 2000 a été marquée par la définition et la mise en place de dispositifs similaires pour les dispositifs médicaux et les DIV – réactifs. La transposition d'un tel système se heurte néanmoins à la grande diversité des circuits de distribution de ces produits, les médicaments étant, quant à eux, intégralement distribués sous monopole pharmaceutique. Un dispositif d'ensemble a ainsi été élaboré en liaison avec les principaux syndicats professionnels concernés. Une première série de conventions avec un prestataire de service a été préparée. Ces conventions seront mises en œuvre au début d'année 2001, et permettront d'informer rapidement tous les interlocuteurs concernés des établissements de santé, en cas de retrait de dispositifs médicaux.

## **L'inspection des produits de santé**

### ***Médicaments chimiques***

L'année 2000 a été marquée par l'accroissement des demandes d'avis ou d'inspections relatifs à des sites étrangers, notamment en raison de la saisine systématique de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques en cas de fabrication envisagée dans un pays tiers. Elle est également caractérisée par le nombre conjoncturellement réduit des inspecteurs chargés d'inspecter ces établissements, en raison du redéploiement nécessaire de certains d'entre eux sur les nouvelles missions lors de la création 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 315 demandes d'enquête ou d'inspection émanant d'autres services de l'Agence ainsi que d'organismes externes, notamment de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMEA) dans le cadre de la procédure centralisée d'AMM.

261 inspections ont été réalisées, dont 14 à l'étranger à la demande de l'EMEA et de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques. Près des deux tiers correspondent aux inspections régulièrement réalisées dans les différents établissements pharmaceutiques. 106 correspondent à des demandes d'inspection par le département établissements dans le cadre de demandes d'ouverture ou de modification d'établissement faite en 1999 ou en 2000. 16 inspections ont été réalisées en urgence, à la demande du département accidents pour évaluer les causes de défauts 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 pour veiller à l'amélioration constante de la qualité. Ils réalisent de surcroît les inspections nécessaires à l'instruction des dossiers d'AMM ou des autres demandes déposés à l'Agence. Pour 2000, seuls les thèmes relatifs à la surveillance de la qualité des médicaments génériques, des médicaments homéopathiques et des produits injectables ont pu être mis en œuvre lors des inspections programmées.

134 avis techniques ont par ailleurs été rendus dans le cadre de l'instruction des dossiers transmis par le département établissements (104) et par la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (30).

### ***Matières premières à usage pharmaceutique***

Dans l'attente de la publication des textes d'application de la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 concernant les matières premières à usage pharmaceutique et de la mise en œuvre d'inspections de routine sur les établissements, 35 inspections ont été menées en 2000, répondant à diverses préoccupations.

Notamment, 7 inspections ont porté sur des sites fabricants ou utilisateurs de gélatine d'origine animale entrant sous différentes formes (gélules, capsules,..) dans la composition de médicaments, pour garantir la traçabilité des matières premières utilisées. 5 inspections ont été réalisées à la demande d'autres pays, pour l'essentiel l'Australie, dans le cadre du schéma de coopération PIC afin de garantir la qualité des matières premières utilisées dans la fabrication de médicaments en Australie. Par ailleurs, 2 inspections ont été réalisées à la demande de l'EMEA, dans le cadre d'une demande d'AMM en procédure centralisée.

3 inspections ont été réalisées suite à des signalements sur des médicaments pouvant impliquer la qualité des matières premières utilisées. Enfin, des inspections ont été réalisées chez des fabricants de principes actifs, ayant fait en parallèle l'objet de contrôles par la direction des laboratoires et des contrôles.

Le programme d'inspection test du futur guide de bonnes pratiques de fabrication s'est achevé en 2000. Un programme similaire a été engagé chez les distributeurs de matières premières à usage pharmaceutique, en vue de la mise au point d'un guide de bonnes pratiques opposable pour la distribution et l'importation de matières premières.

### **Produits sanguins labiles**

81 inspections ont été réalisées en 2000, pour l'essentiel dans le cadre de la réinspection régulière des établissements. Le nouveau site de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris) a été agréé. L'agrément d'un autre établissement a été modifié, suite à l'ajout d'un autre site de prélèvement. En parallèle, la mise en conformité des dépôts de sang des établissements de santé a été engagée en liaison avec les services déconcentrés. Ainsi, sur plus de 600 dépôts de sang, 140 dossiers ont été instruits et ont donné lieu à des avis favorables, avec ou sans réserve, ou à des avis défavorables.. Les autorisations sont, par la suite, accordées par les préfets de département.

### **Essais cliniques**

En 2000, 23 dossiers ont généré 47 missions d'inspection.

<b>Activité d'inspection des Essais cliniques</b>	<b>Nombre de dossiers traités</b>	<b>Nombre d'inspections</b>
Contrôle des données avant mise sur le marché	10	21
Contrôle des données après mise sur le marché	1	1
Protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales	12	25
Total	23	47

5 dossiers ont nécessité des missions à l'étranger dans le cadre de l'évaluation de demandes d'AMM, soit déposées en France (3 dossiers, 5 missions), soit déposées à l'EMA en procédure centralisée (2 dossiers, 6 missions). De plus, un dossier comportant un médicament autorisé selon une procédure centralisée a donné lieu à une mission d'inspection à l'étranger portant sur le système de pharmacovigilance.

Par ailleurs, une inspection du GMED, organisme notifié pour l'évaluation des dispositifs médicaux, a été conduite en collaboration avec les autres unités d'inspection de l'Afssaps.

Les 21 missions portant sur le contrôle des données concernaient 5 dossiers de produits nouveaux ou de modification d'AMM et 3 dossiers de médicaments génériques. Pour 6 de ces 8 dossiers, il a été conclu que les données des essais présentaient des anomalies majeures à prendre en compte lors de l'évaluation de la demande d'AMM.

Les 25 missions relatives à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales concernaient 12 dossiers, dont un dispositif médical et 11 médicaments. L'inspection concernant le dispositif médical n'a pas révélé de problème majeur dans la conduite de l'investigation clinique. Pour les dossiers de médicaments, deux transmissions au Procureur de la République ont été réalisées à la suite des inspections. Par ailleurs, deux dossiers ont conduit à une réflexion avec la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques afin de définir des recommandations de l'Afssaps concernant la conduite des essais de phase IV et la possibilité de dérogation à l'article R. 2038 du code de la santé publique (fourniture des produits destinés à l'essai à titre gratuit par le promoteur) pour certains essais. Ces travaux seront poursuivis en 2001 notamment dans le cadre du projet de révision de la loi Huriet. Enfin, la poursuite du programme engagé en 1999 sur l'inspection des sites médicaux organisés a permis de définir les grands principes à respecter dans ce domaine, en concertation avec l'Ordre national des médecins.

<b>Activité d'inspection des Essais cliniques</b>	<b>Localisation des sites d'essais</b>
Centres ou pharmacies à usage intérieur	26
Laboratoires d'analyse de biologie ou de pharmacocinétique	5
Sites de promoteurs ou de sociétés de prestation de service en essais cliniques	13
Organisme notifié chargé de l'évaluation des dispositifs médicaux	2
Site de fabrication de médicaments destinés à des essais	1

### ***Essais non cliniques***

28 missions ont été réalisées en 2000 dans le cadre d'inspections de routine des installations d'essais. Des études spécifiques ont fait l'objet d'un examen approfondi dans 6 installations en prolongeant sensiblement la durée des inspections sur site. Ce programme d'inspection a abouti à la dégradation de A à B de l'appréciation générale apportée à 2 laboratoires et à la classification de 4 laboratoires en B, lors de leur première inspection.

Le guide des bonnes pratiques de laboratoire et le guide sur l'avis aux expérimentateurs résultant de la transposition en droit français des directives européennes 1999/11/CEE et 1999/12/CEE ont été publiés au début de l'année 2000. Des guides similaires ont été préparés et soumis à la consultation des professionnels concernés pour les essais de laboratoire portant sur des produits cosmétiques. C'est pour assurer la reconnaissance mutuelle des données des essais non cliniques que les textes des bonnes pratiques cliniques de laboratoire ont été élaborées par des groupes de travail internationaux, organisés au sein de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE). Des réunions régulières de ces groupes, auxquels la DIE participe, permettent d'actualiser les textes existants et d'élaborer de nouveaux documents portant adaptation au progrès technique dans ce domaine.

### **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 reste limité. Elles ont principalement porté sur des situations où un risque pour la santé publique était suspecté.

### ***Dispositifs médicaux***

Une part majeure de l'activité de l'unité a été consacrée, pour la première fois, au contrôle du GMED, seul organisme notifié français à ce jour. Une inspection approfondie des deux structures qui constituent le GMED (LNE et LCIE) a été réalisée en mars 2000. En outre, l'Agence a suivi un audit de fabricant réalisé par le LNE. Ces inspections ont fait ressortir la nécessité de mieux prendre en compte la dimension « santé publique », dans la certification de ces produits, que ce soit au stade de l'évaluation préalable à la mise sur le marché ou à celui de la surveillance des fabricants après la mise sur le marché. Les constats de l'inspection vont ainsi nécessiter des efforts importants dans l'organisation générale de cette activité.

Les autres 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.

Plusieurs inspections ont été réalisées suite à des signalements de matériovigilance. L'une d'entre elles a entraîné le retrait du marché d'endoprothèses aortiques. Toutes ces inspections ont mis en évidence que les contraintes de la « nouvelle approche » en terme de traçabilité et de documentation sont souvent méconnues ou incomplètement prises en compte, bien que ces dispositions soient indispensables pour garantir la qualité des produits.

### ***Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV)***

L'inspection des réactifs de laboratoire se développe depuis la création de l' Afssaps. En 2000, 20 missions d'inspection ont été organisées. La plupart a notamment porté sur les conditions de recueil, d'enregistrement et

de traitement des signalements transmis par les utilisateurs. Ce programme est le premier d'une série de programmes, engagés en 2000, relatifs à la mise au point de guides d'inspection, ciblés sur certaines activités : vigilance, distribution, fabrication, conception...

D'autres inspections ont également été réalisées à la suite du signalement de défauts de qualité sur certains réactifs. En particulier, quelques signalements ont fait l'objet d'inspections de type « accidents ».

### **Produits cosmétiques**

En 2000, les inspections ont principalement porté sur les produits solaires, mis sur le marché en France et également destinés à l'exportation au Canada où ces produits ont le statut de médicaments. Bien que les exigences de qualité ne soient pas aussi élevées que dans le domaine du médicament, le statut particulier de ces produits a incité les sites inspectés à s'engager dans les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments.

En 2000 ont été par ailleurs préparés de nombreux éléments en vue de la mise en place d'un programme d'inspection des établissements utilisant des matières premières d'origine animale. 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). La mise en œuvre d'un tel programme, prévu pour 2001, nécessite une parfaite coordination des différentes inspections et la préparation d'outils communs.

Quelques inspections ont par ailleurs été réalisées suite au signalement d'une contamination microbienne de produits.

### **Organes, tissus et cellules**

Les demandes d'autorisation des banques de tissus ont été, pour l'essentiel, instruites en 2000. Les inspections ont été réalisées par les services déconcentrés du ministère. L'unité d'inspection, au même titre que la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, a évalué les dossiers déposés et émis des avis techniques. Elle a accompagné certaines inspections et réalisé d'autres inspections à la suite de signalements de biovigilance. Elle a également inspecté des sites de prélèvements d'organes.

### **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 35 demandes d'enquête ou d'avis par le département établissements. 27 inspections ont été réalisées, dont 20 dans le cadre de l'instruction de demandes d'ouverture ou de modification d'établissements. 13 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 des produits thérapeutiques annexes, en vue de l'élaboration du futur guide de bonnes pratiques qui leur sera applicable.

En outre, plusieurs missions lourdes ont été diligentées sur des produits dérivés du sang, à la suite d'une dénonciation ou à la demande de la Direction générale de la santé. Ces missions ont fait l'objet de transmissions au Procureur de la République. Toutefois, elles n'ont nécessité aucun rappel de produits.

### **Contrôle du marché**

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

En 2000, 81 dossiers ont été examinés. Ces dossiers proviennent en majorité des services déconcentrés. Ils peuvent également être transmis par d'autres directions de l'Agence, par la DGCCRF, par les services des douanes, par les Conseils de l'Ordre, par des particuliers,....

4 inspections lourdes ont été réalisées. Pour la plupart, elles ont concerné des fabricants ou des distributeurs de produits à base de plantes et ont posé à la fois des problèmes liés au statut des produits (médicament, complé-

ment alimentaire, statut non défini) et des problèmes de qualité pouvant entraîner un risque pour la santé des consommateurs.

Après détermination du statut des produits incriminés, 20 dossiers ont abouti à la mise en demeure des sociétés leur demandant de cesser toute commercialisation jusqu'à leur mise en conformité avec la réglementation. Dans d'autres cas, fréquents, les dossiers ont été transmis à la direction de l'évaluation médico-économique et de l'information scientifique afin que les éventuelles allégations thérapeutiques des produits soient supprimées, ou encore à la DGCCRF pour application des dispositions du code de la consommation, lorsque les produits étaient en réalité des compléments alimentaires.

Dans un des cas, l'Afssaps a été saisie par plusieurs inspections régionales de la pharmacie. Il a été décidé de suspendre la mise sur la marché d'une gamme de médicaments homéopathiques pouvant présenter potentiellement des risques pour la santé.

### **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 pour les années 2000 et 2001 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 au fur et à mesure de la mise en place de ces programmes, 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 (DGCCRF), 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

---

1. Les compétences de police sanitaire
2. Les missions européennes
3. Les missions internationales
4. La participation à l'élaboration de textes législatifs et réglementaires
5. La diffusion de l'information
6. Les interventions financières
7. Les ressources humaines
8. L'organigramme
9. Le budget
10. Les taxes et redevances perçues en 2000
11. Les déclarations d'intérêt des experts

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

	<b>Organes, tissus et cellules</b>	<b>Produits sanguins labiles</b>	<b>Produits de thérapie génique et cellulaire</b>	<b>Médicaments</b>	<b>Réactifs</b>
<b>Veille</b>	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
<b>Evaluation</b>	<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
<b>Vigilance</b>	<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>
<b>Inspection</b>	<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>
<b>Contrôle en laboratoire</b>	contrôle technique élaboration de normes	contrôle technique	mise au point de méthodes	contrôle technique	certificats d'analyse
<b>Norme sanitaire</b>	<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

	<b>Dispositifs médicaux</b>	<b>Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales</b>	<b>Produits thérapeutiques annexes</b>	<b>Cosmétiques</b>	<b>Matières premières à usage pharmaceutique</b>
<b>Veille</b>	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
<b>Evaluation</b>	<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
<b>Vigilance</b>	<p>matériorvigilance</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>
<b>Inspection</b>	<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>	intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)	<p>intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p> <p>déclaration des établissements</p>	<p>intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)</p> <p>déclaration de l'activité d'importation, fabrication, distribution</p>
<b>Contrôle en laboratoire</b>	contrôle technique	contrôle technique	contrôle technique	contrôle technique et établissement de méthodes alternatives	contrôle technique
<b>Norme sanitaire</b>	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

## **Les missions européennes**

### **Défendre et promouvoir les positions de santé publique prises par la France au niveau européen**

Ce rôle 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. L'Afssaps participe pleinement aux comités de l'Union européenne, qu'ils relèvent du Conseil, de la Commission ou de l'EMA. Dans ce contexte, le rôle des affaires européennes est d'assurer la coordination des positions des services de l'Agence sur toute question européenne et de participer aux réunions européennes.

### **Développer le conseil interne dans le souci de mettre en adéquation les orientations françaises prises au niveau communautaire avec celles prises au niveau national**

Les affaires européennes jouent un rôle d'assistance aux directions pour toute difficulté juridique européenne rencontrées. De plus, elles travaillent en étroite relation avec les affaires juridiques sur tous les textes en préparation, notamment afin d'anticiper le travail de transposition.

### **Participer à la veille contentieuse communautaire**

Les affaires européennes et les affaires juridiques interviennent, à la demande de la Direction générale de la santé, 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.

### **Les dossiers européens actuels**

Outre la participation à différents groupes de travail européens (Comité pharmaceutique, Comité permanent, groupes ad hoc) ainsi qu'au Conseil d'administration de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, les travaux des affaires européennes s'organisent principalement autour des dossiers suivants.

Projets de propositions de règlement/directives sur :

- le système européen d'enregistrement des médicaments,
- les matières premières à usage pharmaceutique,
- les médicaments d'usage traditionnel,
- les dispositifs médicaux incorporant des tissus,
- le sang et les dérivés sanguins,
- l'autorité alimentaire européenne.

Projet de directives sur :

- l'interdiction des tests sur animaux pour les cosmétiques,
- les compléments alimentaires.

Différentes mesures communautaires relatives aux encéphalopathies spongiformes transmissibles.

**Accords de reconnaissance mutuelle (ARM) entre l'Union européenne et certains pays tiers pour ce qui concerne les inspections en matière de Bonnes Pratiques de Fabrication et les dispositifs médicaux**

- mise en œuvre des ARM avec le Canada et les Etats-Unis,
- négociations avec le Japon, la Hongrie et la République tchèque.

**Veille contentieuse et contribution aux mémoires du gouvernement français dans différentes plaintes de la Commission et dans certaines affaires portées devant la Cour de Justice des Communautés européennes**

- pourvois de la Commission contre diverses ordonnances du tribunal de première instance accordant le sursis à l'exécution de la décision de la Commission du 9 mars 2001 concernant le retrait des autorisations de mise sur le marché de médicaments anorexigènes,
- plainte de la Commission contre la France dans le cadre de la réglementation française relative à l'importation de médicaments par les particuliers,
- mise en demeure de la Commission à l'encontre de la France concernant la commercialisation de compléments alimentaires à base de millepertuis.

## Les missions internationales

**Gestion et suivi des questions internationales** entrant dans les compétences de l'Afssaps, gestion des relations avec les pays tiers à l'Union européenne, dans un cadre multi ou bilatéral.

**Intervention dans les activités menées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** et réponse aux sollicitations directes des pays tiers, en relation avec la délégation aux affaires européennes et internationales du Ministère de l'emploi et de la solidarité et avec la direction générale de la coopération internationale et du développement du Ministère des affaires étrangères.

**Etablissement de liens** avec les postes diplomatiques, consulaires et d'expansion économique et avec les administrations des produits de santé des pays concernés.

### *L'activité de coopération multilatérale*

Coopération avec l'OMS, notamment par une participation :

- aux travaux du groupe « Technologie de la santé et produits pharmaceutiques »,
- aux actions mises en œuvre par les trois départements de ce groupe (Médicaments essentiels, Vaccins et produits biologiques, Sécurité transfusionnelle et technologie clinique),
- aux activités menées par les bureaux régionaux de l'OMS.

Interface et coordination entre les directions de l'Agence et l'OMS en matière de :

- diffusion de l'information,
- élaboration et mise en place de projets d'aide aux pays sur certains thèmes spécifiques,
- représentation de l'Afssaps dans les travaux des groupes d'experts de l'OMS.

Par ailleurs, depuis 1998, l'Agence a intégré le Global Training Network (Réseau mondial de formation de l'OMS pour les produits biologiques), comprenant un volet « audit des autorités nationales de contrôle », un volet « enseignement » et un volet « formation ». Dans ce cadre, des experts de l'Agence effectuent des missions coordonnées par les affaires internationales.

### *L'activité de coopération bilatérale*

En relation avec les orientations gouvernementales, l'Afssaps participe à différentes actions de coopération avec de nombreux pays. Les actions s'articulent autour de cinq axes :

- la politique conventionnelle (Algérie, Brésil, Chine, Chili, Madagascar, Maroc, Russie, Sénégal, Tunisie),
- les actions de formation à l'Agence (stagiaires accueillis chaque année), et/ou in situ,
- la coopération et l'expertise techniques et scientifiques (évaluation médico-économique, enregistrement, pharmacovigilance, inspection, contrôle, etc.) dans le domaine du médicament, des dispositifs médicaux ou des cosmétiques,
- la diffusion de l'information et l'envoi des publications (textes législatifs et réglementaires, Cahiers de l'Agence, Bonnes pratiques, etc.),
- la réception de très nombreuses délégations étrangères et l'organisation de manifestations à l'étranger.

### *Les actions en 2000*

#### *Coopération multilatérale*

Participation au **Global Training Network de l'OMS** – Réseau mondial de formation pour les produits biologiques : missions prévues ou effectuées pour cette année : **Egypte, Maroc, Pologne et Sénégal,**

Participation au projet **OMS** de création de centres de formation en **Pologne** (mission effectuée en Février 2000 en Pologne et en **Tunisie** (février 2001) dans le domaine du contrôle des produits biologiques)

**Kosovo** : aide à la mise en place de l'Autorité de réglementation du médicament kosovare (Kosovo Drug Regulatory Authority – KDRA), en relation avec le Bureau Régional Europe de l'**OMS** et l'Administration des **Nations Unies** au Kosovo –UNMIK). Trois missions ont été effectuées en 2000. En janvier 2001, les responsables kosovars sont venus en stage de formation en France à Afssaps et à la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales – DRASS – d'Alsace)

**Madagascar** : aide à la mise en place du laboratoire national de contrôle auprès de l'Agence malgache du médicament, en relation avec l'**OMS** Genève (mission effectuée en janvier)

#### *Coopération bilatérale*

**Algérie** coopération avec le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques

**Maroc** quatre projets en cours (formation des pharmaciens-inspecteurs, contrôle des anticancéreux et des laboratoires d'analyse, cosmétiques)

**Tunisie** projet d'arrangement administratif avec l'Agence nationale de contrôle sanitaire et environnemental des produits (ANCSEP)

**Russie** projet de création d'un laboratoire fédéral de contrôle des médicaments à Moscou (financement tripartite ministère français de l'économie, des finances et de l'industrie / ministère russe de la santé / industrie pharmaceutique française) dans le cadre du Conseil économique financier et commercial – CEFIC)

**Chine** coopération avec l'Agence chinoise du médicament (State Drug Administration -SDA) dans les domaines de l'enregistrement des médicaments (notamment des médicaments à base de plantes) et des dispositifs médicaux

**Brésil** coopération avec l'Institut national du contrôle de la qualité en santé (INCQS) et projet avec l'Agence nationale de vigilance sanitaire (ANVS)

**Egypte** projet de convention de coopération avec l'organisme national chargé de l'enregistrement et du contrôle des médicaments (NODCAR)

## La participation à l'élaboration de textes législatifs et réglementaires

1. projet de décret pour les modalités de contrôle de qualité des dispositifs médicaux (obligation de contrôle instaurée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998)
2. 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)
3. 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)
4. décret du 23 juin 2000 relatif aux produits cosmétiques (transposition de la directive 93/35/CEE modifiant la directive européenne 76/768/CEE relative aux produits cosmétiques)
5. décret d'application du 30 août 1999 relatif aux banques de tissus (premiers dossiers de demande reçus fin 1999)
6. projet de décret relatif aux nouvelles modalités d'agrément des établissements de transfusion sanguine
7. 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, les thérapies génique cellulaire ainsi que les produits thérapeutiques annexes, l'élaboration des textes réglementaires correspondants a été initiée en 1999. 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 dès la parution du décret correspondant.

## La diffusion de l'information

### *Les décisions de sécurité sanitaire*

En 2000, l'Afssaps a émis 116 informations d'alerte sanitaire dont 28 concernent des retraits définitifs de produits de santé du marché français.

<b>Mesures de sécurité sanitaire de l'année 2000</b>			
	Médicaments	Réactifs de diagnostic in vitro	Dispositifs médicaux
Retrait de produits	3	0	25
Retrait de lots	47	41	0

Dans le cadre de conventions, les alertes concernant les médicaments sont également diffusées par les industriels soit par le biais des grossistes-répartiteurs auprès des pharmacies d'officine, soit grâce à un système de télécopie «viafax» auprès des pharmacies à usage intérieur des hôpitaux.

Pour les autres produits de santé, un dispositif d'alerte similaire est à l'étude pour mettre en place des systèmes de diffusion de l'alerte, adaptés au circuit de distribution de chaque produit de santé.

### *Site Internet*

Le site actuel [<http://afssaps.sante.fr>] rend accessibles les alertes de sécurité sanitaire à l'initiative de l'Afssaps, les communiqués de presse ainsi que les lettres d'information diffusées aux prescripteurs. Le site assure aussi la diffusion de documents techniques et scientifiques tels que le répertoire des médicaments génériques, la liste des autorisations temporaire d'utilisation de cohortes, les fiches de transparence, les références médicales opposables, des guides de bonne pratique ou les publications destinées aux réseaux de vigilance. Des dossiers thématiques sont également accessibles (iatrogénie et antivitaminés K, Creutzfeldt-Jakob et produits sanguins,...)

Ce site, créé en décembre 1998, est en cours de restructuration pour mieux refléter les missions et les orientations de l'Afssaps, avec notamment un renforcement de l'information sur les vigilances. Au cours de l'année 2001, une évolution progressive du site est prévue avec l'intégration de données comme les décisions de l'Agence, les nouvelles AMM notifiées et le renforcement de l'information sur les vigilances. Il est prévu, également, de mettre en œuvre des listes de diffusion permettant un abonnement et la réception électronique des informations mises à disposition sur le site. La restructuration totale du site est programmée pour 2002.

### *Les publications*

Depuis 2000, l'Agence réalise des bulletins d'information destinés aux réseaux de vigilances. Ces bulletins (Vigilances, Hémo-vigilance, Pharmacovigilance) permettent d'assurer un retour d'information et de répondre aux attentes de ces réseaux, en rendant plus lisibles certaines des actions menées ou des décisions prises par l'Agence. L'information sur les vigilances sera poursuivie avec la diffusion d'un bulletin destiné au réseau de matériovigilance. En 2000, ont également été publiées 4 annales du Contrôle national de qualité des laboratoires d'analyses de biologie médicale.

Enfin, l'Agence a élaboré des recommandations sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Les textes des recommandations sur le traitement de l'ostéoporose ménopausique, sur les traitements inducteurs d'ovulation et celui sur la prescription des antibiotiques en odontologie et en stomatologie sont en cours d'élaboration.

**Bulletin PharmacoVigilance****Bulletin trimestriel**

20 000 exemplaires

*Diffusion : Réseaux de vigilants (CRPV, CEIP, Etablissements de Santé, ARH, (Commissions : réactifs, pharmacovigilance, stupéfiants, AMM, matériovigilance), DRASS, Facultés, UFR, ministères, Agences de sécurité sanitaire*

**Bulletin Vigilances****Bulletin bimestriel**

7 000 exemplaires

*Diffusion : Réseaux de vigilants (CRPV, CEIP, Etablissements de Santé, (Commissions : réactifs, pharmacovigilance, stupéfiants, AMM, matériovigilance), DRASS, Facultés, UFR, ministère, Agences de sécurité sanitaire.*

**Bulletin Hémovigilance****Bulletin trimestriel**

13 000 exemplaires

*Diffusion : Centres hospitaliers – Correspondants d'hémovigilance – Etablissements Français du Sang – ministère, Agences de sécurité sanitaire.*

### *Organisation de manifestations et de réunions de travail*

#### *Présidence française*

Dans le cadre de la Présidence française du conseil de l'Union européenne (juillet à décembre 2000), 11 manifestations ont été organisées (dispositifs médicaux, hémovigilance, pédiatrie, questions réglementaires ou réflexions sur les procédures européennes d'enregistrement des médicaments,...) :

- Autorités compétentes en matière de dispositifs médicaux, 5, 6, 7 juillet (Saint-Denis)
- Troïka (Portugal – France – Suède), 28 juillet (Saint-Denis)
- Séminaire européen d'hémovigilance, 28, 29 septembre (Montpellier)
- Telematic Steering Committee, 11 octobre (Saint-Denis)
- Chefs d'Agence, 12, 13 octobre (Saint-Denis)
- EMACOLEX, 20, 21 novembre (Montpellier)
- MRFG informel, 28 novembre (Saint-Denis)
- CSP informel, 28, 29 novembre (Saint-Denis)
- Chefs d'Agence, 7 décembre (Saint-Denis)
- Colloque pédiatrie, 15 décembre (Saint-Denis)

#### *Séminaire PICS*

L'Afssaps a été chargée de l'organisation du séminaire du schéma de coopération PIC/S destiné aux inspecteurs des autorités compétentes membres du PIC/S et qui concerne le domaine des bonnes pratiques de fabrication relatives aux principes actifs pharmaceutiques et aux médicaments. Il s'est déroulé à Strasbourg du 25 au 27 octobre 2000 et a accueilli environ 110 participants. Ce séminaire est également ouvert aux inspecteurs d'autres autorités compétentes non-membres comme la Food and Drug Administration. En 2000, le programme scientifique a porté sur l'inspection des produits issus des biotechnologies.

#### *Groupes de travail*

Parmi les activités d'expertise portant sur le médicament, deux rapports ont été produits à la suite de la réunion, par l'Agence, de groupes d'experts chargés d'analyser le risque potentiel de transmission du V-MCJ par les produits sanguins labiles.

Par ailleurs, un troisième rapport a été consacré à la place du dépistage de l'antigène du virus de l'hépatite C dans la qualification biologique des dons de sang, par rapport aux techniques de dépistage génomique virale

## Les ressources humaines

### Les effectifs

En 2000, les emplois budgétaires sont au nombre de 843 qui se répartissent de la manière suivante :

Emplois fonctionnels : 9  
Titulaires administratifs : 3  
Pharmaciens inspecteurs : 26  
Personnel scientifiques : 74  
Personnels techniques : 80  
Personnels contractuels : 651

L'évolution des effectifs de l'établissement a permis de répondre aux nouvelles activités, un effort important ayant été consenti dans le cadre des budgets de 1998 à 2000 puisque durant cette période, 203 postes budgétaires ont été accordés à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

### La formation

Au titre de l'année 2000, le budget formation s'est élevé à 5 980 371 francs et a permis de mettre en place plus de 380 actions de formation individuelle et collective. Ces actions ont été organisées afin de répondre à l'émergence de besoins spécifiques des directions : procédures d'accréditation et de certification, professionnalisation des personnels tant dans les domaines techniques, scientifiques qu'administratifs.

Les principales actions de formation collective ont concerné principalement le management, la qualité, l'informatique et la langue anglaise.

Parallèlement des formations individuelles ont aussi été organisées soit avec des prestataires externes, soit avec des intervenants internes (formations juridiques au droit administratif ou au droit pénal, formations service public ou encore formations aux procédures européennes).

A ce titre, 104 formations individuelles ont été programmées pour un total de 268 jours de formation. Ces formations s'inscrivent directement dans le cadre professionnel des agents et sont généralement très techniques. La ventilation par thème révèle une forte prédominance des formations liées aux métiers des laboratoires.

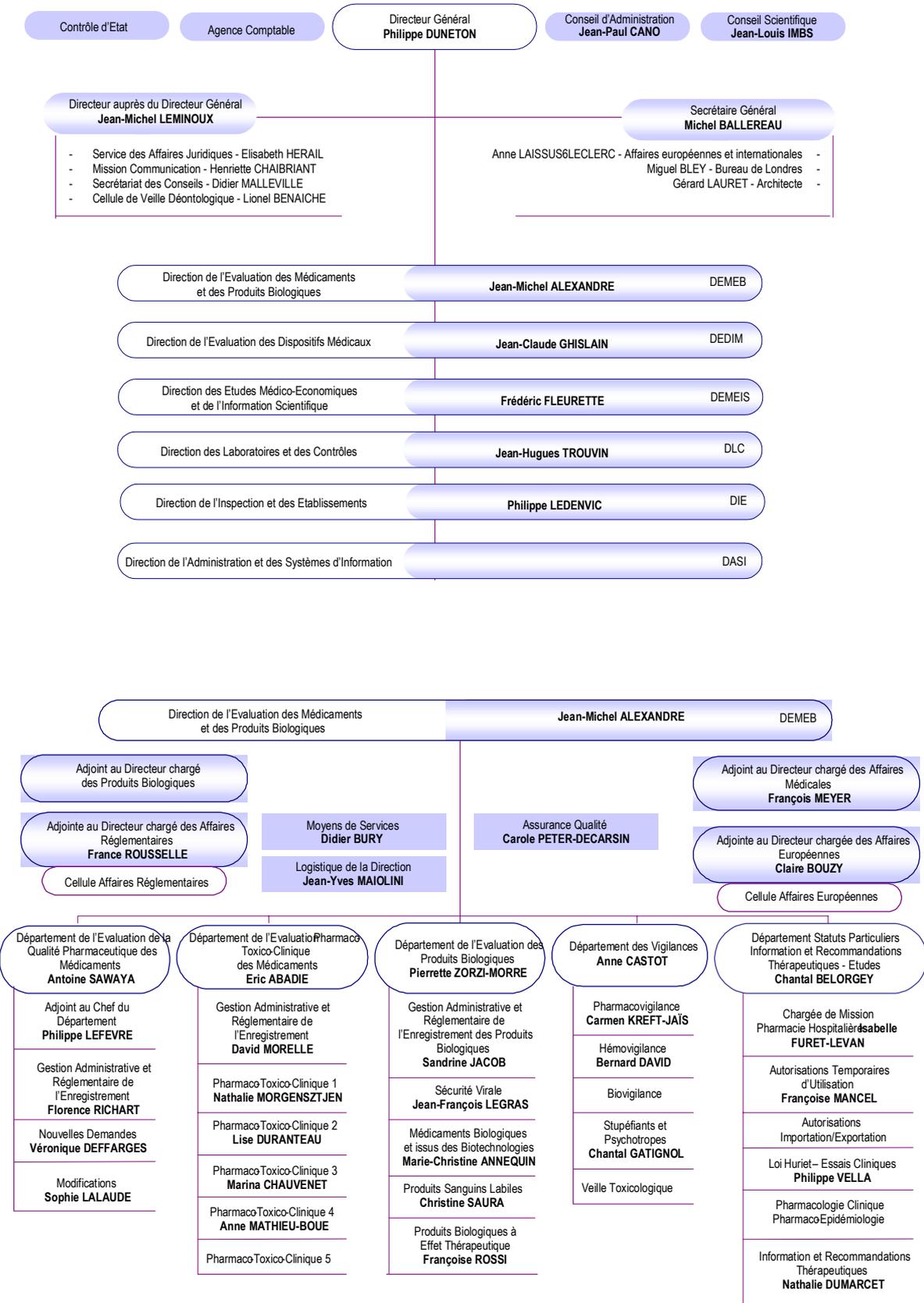
Par ailleurs, 11 agents ont bénéficié de formations qualifiantes et 3 agents de congés individuels de formation. La préparation de ces diplômes est majoritairement liée à l'apprentissage des métiers en relation avec l'activité de secrétariat.

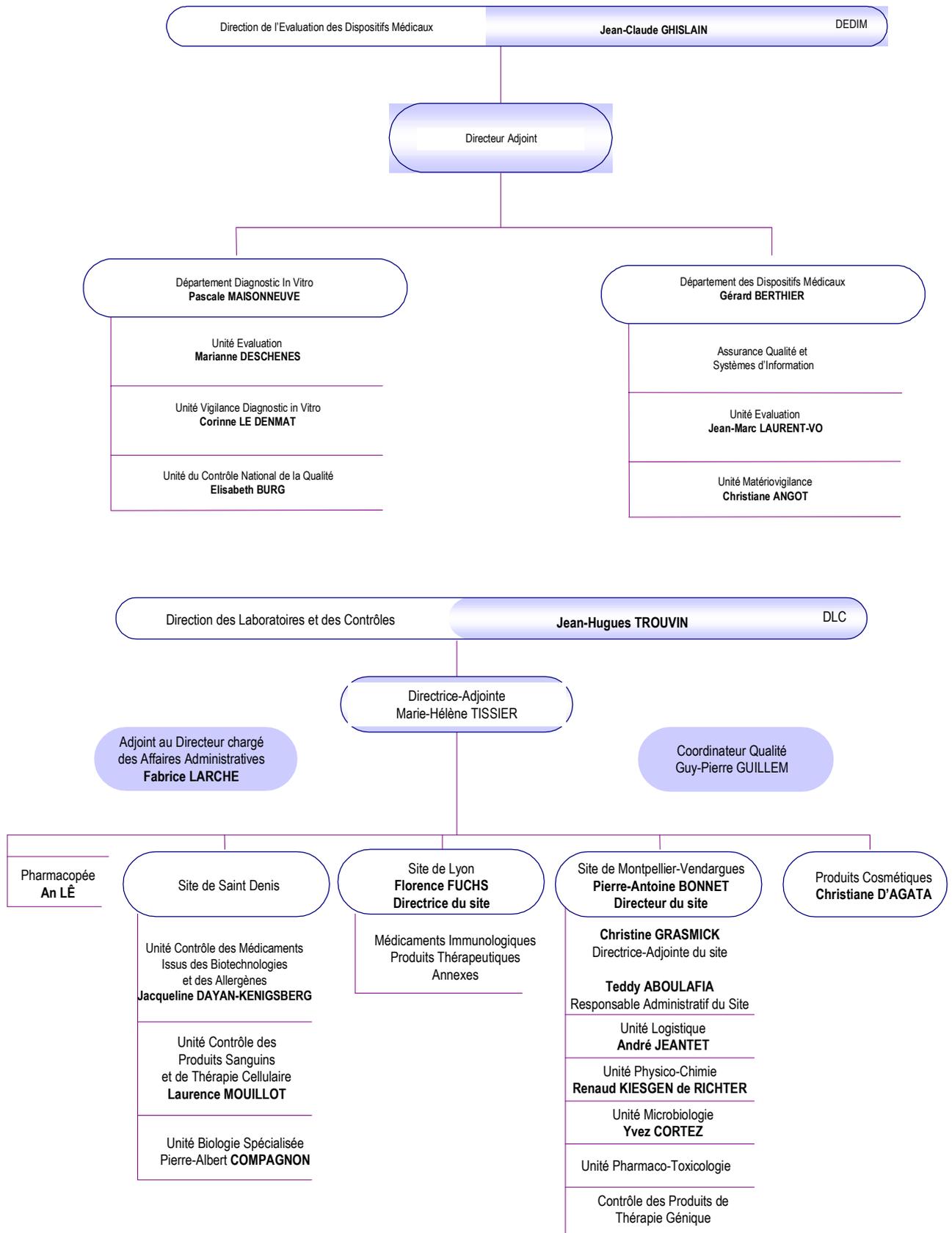
## **L'action sociale**

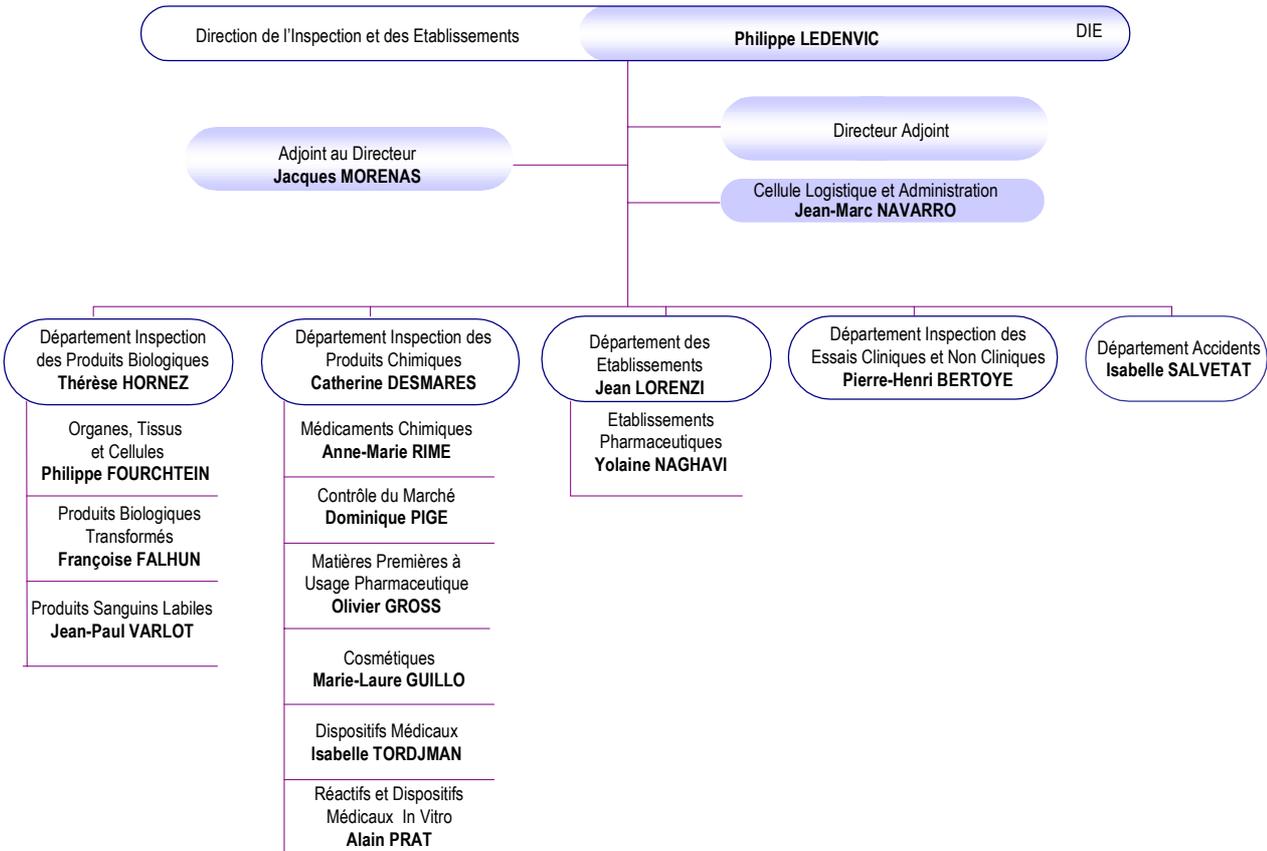
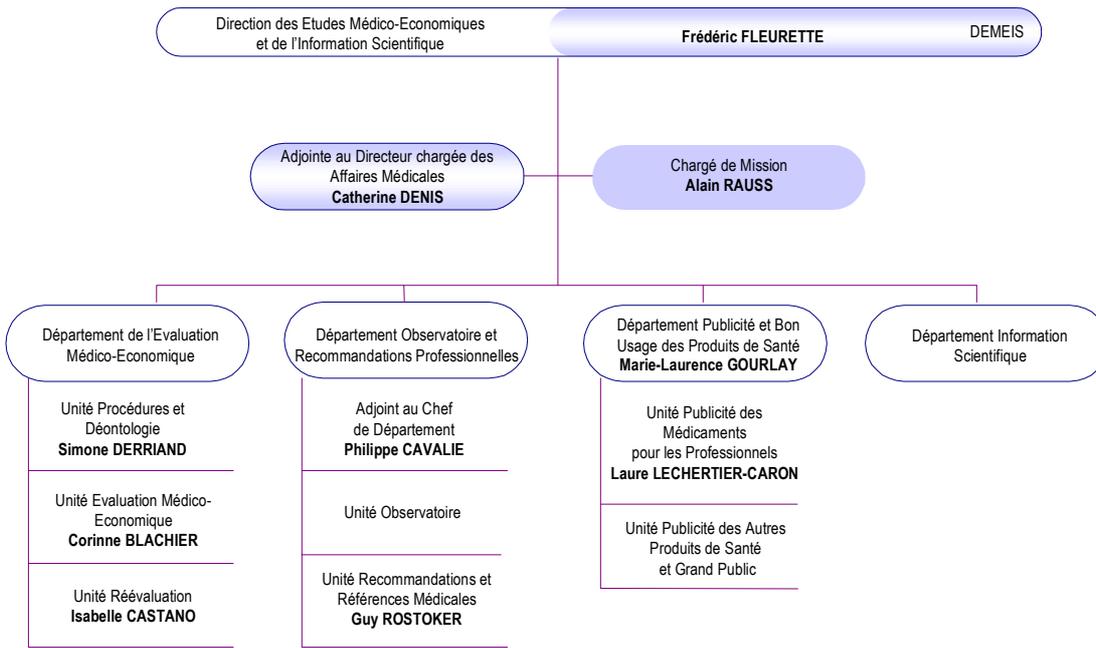
Les dépenses d'action sociale se sont élevées à 1 125 327 francs (hors frais de restauration).

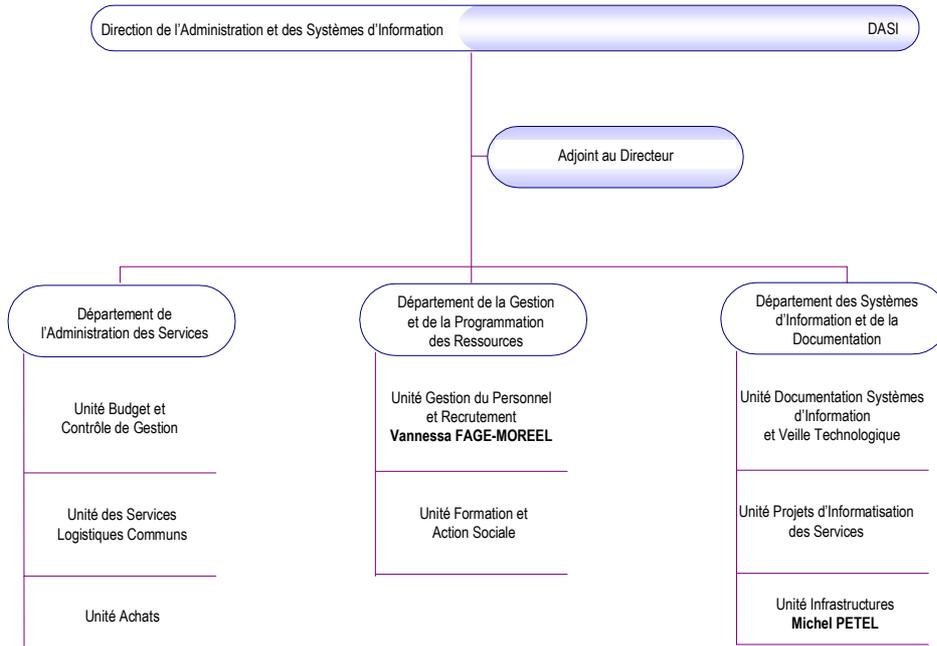
Au titre de l'année 2000, 553 700 francs ont été affectés au versement de prestations pour les fêtes de fin d'année sous forme de bons d'achat, soit 50 % des dépenses d'action sociale. 74 agents ont bénéficié de bons d'achat à l'occasion d'événements familiaux (naissance, mariage, départ à la retraite). Le remboursement des séjours d'enfants a concerné 83 agents (crèches, centres aérés, colonies de vacances) et représente 7 % des dépenses totales, les 43 % restants étant consacrés au suivi médical professionnel des personnels de l'Agence, dépenses s'élevant à 375 119 francs.

Organigrammes (janvier 2000)









## Les interventions financières

Subventions sur le budget 2000 votées par le conseil d'administration

Réseaux (compte 657)		
<i>Financement des réseaux en matière de produits de santé</i>	<i>Bénéficiaires</i>	<i>Montant voté en 2000</i>
Pharmacodépendance	Activités SINTES	6 CEIP Marseille/Paris
		4 400 000 1 234 600
Pharmacovigilance	Acompte Solde	31 CRPV
		8 987 121,87 7 512 878,13
Pharmacologie clinique et thérapeutique Appel d'offre à recherche 2000		Equipes de recherche
		2 889 858
<b>Total réseaux</b>		<b>25 024 458</b>
Autres subventions (compte 657) - Opérations subventionnées		
<i>Etudes scientifiques d'intérêt national</i>	<i>Bénéficiaires</i>	<i>Montant voté en 2000</i>
Normalisation en matière de dispositifs médicaux	AFNOR UTE	1 916 403,40 496 340
Centre de renseignement sur les agents tératogènes MedRA	CRAT 31 CRPV	400 000 805 500
Suivi national thérapeutique des hémophiles	INSERM	2 500 000
Exposition in-utero aux oestrogènes	Bordeaux II	61 477,51
Iatrogénie antivitaminés K	31 CRPV	318 400
<i>Participation à la diffusion de l'information sur les produits de santé</i>	<i>Bénéficiaires</i>	<i>Montant voté en 2000</i>
Rencontres nationales de pharmacologie clinique (Giens XVI)	AFRT	40 000
Ateliers nationaux de pharmacovigilance (La Baule XV)	AFRT	80 000
Recherche et information sur les essais thérapeutiques conduits dans le domaine de l'infection par le VIH	ARCAT-SIDA	100 000
<i>Divers</i>	<i>Bénéficiaire</i>	<i>Montant voté en 2000</i>
Actions culturelles et sportives en faveur des personnels de l'Afssaps	ASCAM ASCAM	115 000 50 000
Fresque Saint-Denis Pleyel	Mairie de Saint-Denis	50 000
<b>Total autres subventions</b>		<b>6 933 120,91</b>

Etudes sur le budget 2000 votées par le conseil d'administration

Etudes (compte 617)		
<i>Réalisation d'études scientifiques d'intérêt national</i>	<i>Bénéficiaire</i>	<i>Montant voté en 2000</i>
Réévaluation de trousse de dépistage		
- IgG anti-cytomégalovirus	8 structures	320 000
- Béta HCG libre	3 structures	120 000
<b>Total Etudes</b>		<b>440 000</b>

## Le budget de l'Agence

### Dépenses

Comptes	Intitulés	BUDGET PRIMITIF 1998	COMPTE FINANCIER 1998	BUDGET PRIMITIF 1999 Afssaps	BUDGET PRIMITIF 2000 Afssaps
	1ère SECTION				
60	ACHATS ET VARIATIONS DES STOCKS	12 639 000	10 381 042,00	13 710 000	15 500 000
61	ACHATS DE SOUS-TRAITANCE ET SERVICES EXTERIEURS	31 474 803	25 158 441,49	35 938 833	34 075 650
62	AUTRES SERVICES EXTERIEURS	42 550 800	27 358 417,73	47 991 582	58 997 734
63	IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES	14 643 233	12 288 165,15	21 043 370	22 293 926
64	CHARGES DE PERSONNEL	183 186 379	145 590 383,90	229 606 952	248 580 106
65	AUTRES CHARGES DE GESTION COURANTE	22 210 000	20 527 669,27	26 051 800	32 106 400
66	CHARGES FINANCIERES	7 600 000	7 550 771,55	7 400 000	7 153 000
67	CHARGES EXCEPTIONNELLES	600 000	60 486,93	400 000	500 000
68	DOTATION AUX AMORTISSEMENTS ET AUX PROVISIONS	19 801 079	16 307 064,29	16 100 000	23 000 000
0653	DEPENSES D'INFORMATIQUE ET DE BUREAUTIQUE	3 325 000	4 277 825,59	4 425 000	12 265 000
69	AUTRES DEPENSES BUDGETAIRES (PROVISIONS)	1 974 896		2 495 103	2 705 090
	TOTAL DEPENSES	340 005 190	269 500 267,90	405 162 640	457 176 906
	EXCEDENT DE L'EXERCICE	1 807 710	77 947 675,23	51 431	
	TOTAL DE LA 1ERE SECTION	341 812 900	347 447 943,13	405 214 071	457 176 906
	2ème SECTION				
	DEFICIT DE L'EXERCICE				6 323 156
.0695.2	ACQUISITION D'IMMOBILISATION	57 817 833	47 267 888,13	48 065 208	68 040 849
.0695.4	QUOTE PART DE SUBVENTION D'INVESTISSEMENT INSCRITE AU CTE DE RESULTAT	635 000	635 000,00	635 000	635 000
.0695.6	REMBOURSEMENT DES EMPRUNTS ET DETTES ASSIMILES	3 365 000	3 363 930,92	3 580 000	3 807 000
	EQUIL. : AUGMENTATION DU FONDS DE ROULEMENT		43 455 944,97		
	TOTAL DE LA 2EME SECTION	61 817 833	94 722 764,02	52 280 208	78 806 005
	TOTAL BRUT DES DEPENSES	403 630 733	442 170 707,15	457 494 279	535 982 911
	A DEDUIRE : DEPENSES INTERNES (VIREMENTS ENTRE LES SECTIONS)	-1 807 710	-77 947 675,23	-51 431	-29 958 156
	TOTAL NET DES DEPENSES	401 823 023	364 223 031,92	457 442 848	506 024 755

## Le budget de l'Agence

### Recettes

Comptes	INTITULES	BUDGET PRIMITIF 1998	COMPTE FINANCIER 1998	BUDGET PRIMITIF 1999 Afssaps	BUDGET PRIMITIF 2000 Afssaps
	1ère SECTION				
70	VENTES DE PRODUITS FABRIQUES, PRESTATIONS DE SERVICES, MARCHANDISES	21 000 000	15 054 194,46	21 300 000	16 800 000
71	PRODUCTION STOCKEE				
72	PRODUCTION IMMOBILISEE				
74	SUBVENTIONS D'EXPLOITATION	83 177 900	94 574 697,84	129 719 071	182 704 750
75	AUTRES PRODUITS DE GESTION COURANTE (Taxes et Redevances)	232 350 000	230 825 743,45	247 300 000	241 500 000
76	PRODUITS FINANCIERS	4 500 000	6 250 187,99	6 010 000	8 579 000
77	PRODUITS EXCEPTIONNELS	785 000	743 119,39	885 000	1 270 000
78	REPRISES SUR AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
79	AUTRES RECETTES BUDGETAIRES				
	TOTAL DES RECETTES	341 812 900	347 447 943,13	405 214 071	450 853 750
	DEFICIT DE L'EXERCICE				6 323 156
	TOTAL DE LA 1ERE SECTION	341 812 900	347 447 943,13	405 214 071	457 176 906
	2EME SECTION				
	EXCEDENT DE L'EXERCICE	1 807 710	77 947 675,23	51 431	
.07952	ALIENATIONS D'IMMOBILISATIONS				
.07954	SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENTS RECUES				
.07956	EMPRUNTS ET DETTES ASSIMILES		16 775 088,79		
.07957	ALIENATIONS DE VALEURS MOBILIERES				
.07958	AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS	19 801 079		16 100 000	23 000 000
	EQUIL.: DIMINUTION DU FONDS DE ROULEMENT	40 209 044		36 128 777	55 806 005
	TOTAL DE LA 2EME SECTION	61 817 833	94 722 764,02	52 280 208	78 806 005
	TOTAL BRUT DES RECETTES	403 630 733	442 170 707,15	457 494 279	535 982 911
	A DEDUIRE : RECETTES INTERNES (VIREMENTS ENTRE LES SECTIONS)	-1 807 710	-77 947 675,23	-51 431	-29 958 156
	TOTAL NET DES RECETTES	401 823 023	364 223 031,92	457 442 848	506 024 755

## Taxes et redevances perçues au profit de l'Agence en 2000

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. 5121-17 et L.5121-18 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.5121-16 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 L.5123-5 du code de la santé publique  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. 5122-5 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 L. 5133-6 du code de la santé publique	montant par dossier (1100 B) : 1936 F
Redevance annuelle des laboratoires d'analyse de biologie médicale (plafond législatif 1.300 B)	Article L.6213-4 du code de la santé publique Décret n°92-252 du 17 mars 1992 Décret n°93-1325 du 20 décembre 1993	Laboratoires ayant une activité annuelle :  supérieure à 150.000 B (1140 B) : 2006 F  inférieure à 150.000 B (570 B) : 1003 F
Redevance pour services rendus par l'Agence du médicament	Article L. 5321-2 du code de la santé publique Article R. 793-24 et R.793-25 du code de la santé publique  Arrêté du 30 septembre 1994	Contrôle et fourniture de substance de référence de la pharmacopée française : 300 F  Expertises concernant les produits et procédés désinfectants : 41.500 F  Délivrance annuelle des annales de qualité des laboratoires d'analyse de biologie médicale : 2.000 F  Délivrance des attestations de qualité destinées aux exportateurs de médicaments : 12.800 F  Contrôle en vue de la libération des lots de produits immunologiques, vaccins et allergènes : 15.000 F par lot