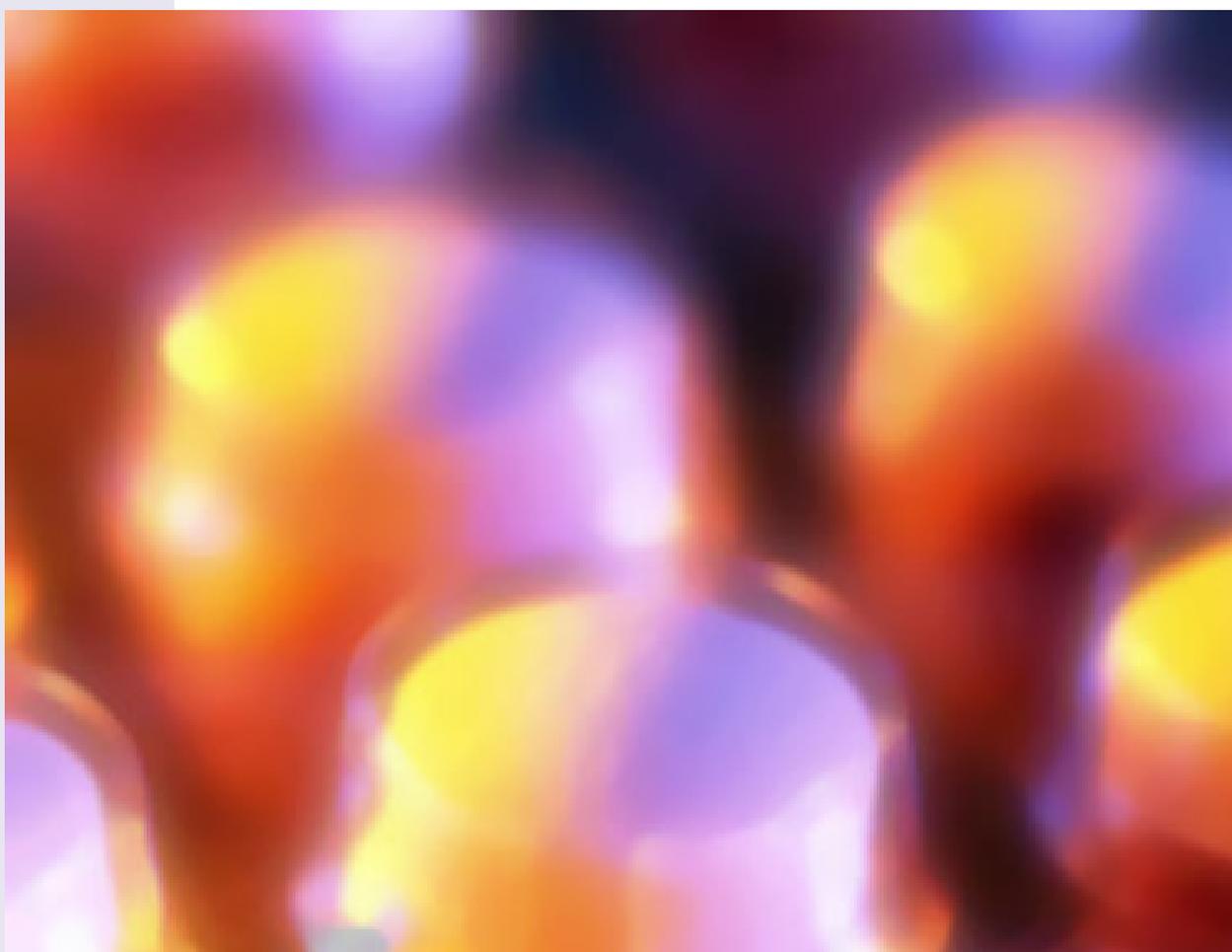

RAPPORT D'ACTIVITÉ

2001



Au cours des trois dernières années, l'Afssaps s'est structurée pour répondre aux différentes missions confiées par la loi du 1er juillet 1998 ou mettre en œuvre des missions spécifiques. Ces différentes transformations ont notamment permis de développer les premiers contrôles en matière de thérapie génique, de mettre en place l'activité autour des produits cosmétiques, de mener à bien, en appui de la Commission de la Transparence, la réévaluation du service médical rendu des spécialités admises au remboursement, mais également de mettre en place la nouvelle commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP), compétente sur les dispositifs médicaux, et de préparer la mise en œuvre du Fonds de promotion et d'information des professionnels de santé (FOPIM). Par ailleurs, des efforts considérables ont été engagés pour recruter les quelque 300 personnels nécessaires à la prise en charge des nouveaux produits de santé.

Depuis sa création, l'Afssaps a également mobilisé des ressources pour concevoir et rédiger les projets des textes d'application de la loi de juillet 1998, définir et valider un ensemble de référentiels techniques, renouveler les commissions d'experts ou constituer les nouvelles commissions (actuellement au nombre de 14) ou groupes de travail, rédiger l'ensemble des règlements intérieurs de ces commissions, conduire un travail systématique de sensibilisation de veille déontologique.

Des fonctions transversales inter-directions ont été mises en place et contribuent à gérer la diversité des produits et des métiers par une simplification des procédures administratives ou une harmonisation des évaluations.

Des actions ont été poursuivies pour réduire le délai d'instruction des dossiers de demande d'AMM. Rappelons que, depuis 4 ans, l'Afssaps notifie plus de 700 AMM par an ce qui représente une augmentation d'activité notable et une intensification du système d'évaluation. L'Agence a engagé, fin 2001, une réforme importante du processus de production des autorisations de mise sur le marché. Ainsi la Direction en charge de l'évaluation des médicaments a été réorganisée pour améliorer le suivi des procédures et du dispositif de notification des décisions d'AMM. Ces réorganisations permettront de faciliter la mise en ligne des informations sur le médicament qui constitue l'un des objectifs affichés pour 2002.

Les efforts ont été engagés depuis deux ans dans la mise en œuvre d'actions d'information pour rendre compte des activités de l'Afssaps et des décisions prises. L'un des principaux enjeux concerne, en effet, l'outil Internet et la mise à disposition d'un volume de plus en plus important de données. Les informations sur les alertes sanitaires, le répertoire des génériques, l'ensemble des données et des recommandations sont directement accessibles. L'évolution du site de l'Agence s'est traduite, en 2001, par une refonte de l'architecture et une lisibilité accrue, la création d'un module spécialisé en matériovigilance, la mise à disposition depuis septembre 2001 des avis de la Commission de la transparence. Ces premières modifications ont entraîné une forte augmentation de la fréquentation du site Internet de l'Afssaps avec 3000 visites par jour, soit le doublement des consultations entre juin et décembre 2001. A terme, les avis de la CEPP seront également consultables en ligne. Ainsi les obligations de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2001, qui prévoit que l'Agence rende accessibles au 1er janvier 2003 les informations sur les médicaments et les dispositifs médicaux, seront respectées.

AVANT PROPOS	3
MISSIONS	7
ORGANISATION GÉNÉRALE	9
■ Les organes délibérants	9
Le conseil d'administration	9
Le conseil scientifique	10
■ L'organisation administrative	10
La direction générale	10
La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques	11
La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux	11
La direction des études médico-économiques et de l'information scientifique	11
La direction des laboratoires et des contrôles	11
La direction de l'inspection et des établissements	11
La direction de l'administration et des finances	12
Organigramme général (2002)	12
■ Organisation de l'activité d'expertise	12
Les règles applicables aux membres et experts des commissions et groupes de travail	13
Les commissions siégeant auprès de l'Agence	13
Les commissions dont l'Agence assure le secrétariat	15
■ Le budget	15
■ Les ressources humaines	16
Points clés en 2001	16
Emplois 2001	17
Formation professionnelle	17
Action Sociale	18
PANORAMA	19
■ L'évaluation	19
Les médicaments	19
Les dispositifs médicaux	20
Les produits cosmétiques	20
■ Le contrôle en laboratoire	20
■ L'inspection et la police sanitaire	21
LA DIFFUSION DE L'INFORMATION	22
■ Les alertes et décisions de sécurité sanitaire	22
■ La difficulté d'approvisionnement en médicaments	22
■ L'information aux professionnels de santé	23
■ Les publications	24
CHIFFRES CLÉS 2001	25
PRODUITS ET COMPÉTENCES	26
ECLAIRAGES	28
■ Retrait de la cérvastatine	28
■ Réduction du risque de transmission du variant de la MCJ par les produits sanguins	28
■ Evaluation des données sur la DHEA	29
LES ACTIVITÉS TRANSVERSALES	30
■ Les structures de coordination pour l'évaluation	30
Sécurité virale centralisée	30
Guichet unique pour les essais cliniques	30
Coordination des vigilances	30
■ L'activité juridique	31
Participation à l'élaboration et suivi des textes législatifs ou réglementaires	31
Activité de conseil	31
Veille et traitement des contentieux	31
Traitement des questions émanant des parlementaires et des citoyens	31
Procédure de fonctionnement des commissions	31

L'AGENCE DANS SON ENVIRONNEMENT EUROPÉEN 32

■ L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments	32
■ Le système européen d'enregistrement des médicaments	32
Procédure centralisée	32
Procédure de reconnaissance mutuelle	33
■ La participation de l'Afssaps aux instances européennes	33
Conseil d'administration de l'EMA	33
Comité des spécialités pharmaceutiques	34
Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG)	34
Les réunions des chefs des Agences européennes du médicament	34
Le comité pharmaceutique	34
La pharmacopée européenne et le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments	34
Le groupe de travail Harmonisation technique cosmétiques du conseil de l'Union européenne, le comité d'adaptation au progrès technique de la Commission européenne, le comité d'experts sur les produits cosmétiques au Conseil de l'Europe	35
■ Les dossiers européens de l'Afssaps	35
■ Le bureau de Londres	35
Lien entre les acteurs internationaux du domaine de la santé et l'Afssaps	35
Projets informatiques européens	36
L'élargissement de l'Union européenne – le programme PERF	36
Bonnes pratiques réglementaires – le management de la qualité	36

LES MISSIONS EUROPÉENNES DE L'AGENCE 37**LES MISSIONS INTERNATIONALES DE L'AGENCE 38****L'ÉVALUATION TECHNIQUE ET SCIENTIFIQUE 39**

■ Médicaments	39
Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché	39
Procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché	40
Autorisations temporaires d'utilisation	41
Autorisations d'importation et d'exportation	42
Préparations hospitalières	43
Avis scientifiques	43
Essais cliniques	44
Stupéfiants et psychotropes : activités administratives et réglementaires	45
■ Produits biologiques	45
Médicaments biologiques et issus des biotechnologies	46
Produits sanguins labiles	46
Produits de thérapie génique et cellulaire et cellules	47
Tissus	48
Produits thérapeutiques annexes	48
■ Produits cosmétiques	48
■ Dispositifs médicaux	49
Evaluation	51
Contrôle de qualité des équipements biomédicaux	53
■ Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	53
Enregistrement des réactifs	53
Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale	54
■ Vigilances	56
Pharmacovigilance	56
Pharmacodépendance	58
Biovigilance	60
Hémovigilance	60
Veille toxicologique	63
Réactovigilance	63
Matérovigilance	64
Cosmétovigilance	66

L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE 67

■ 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	67
--	-----------

■ La réévaluation du service médical rendu	67
■ L'avis de la commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) préalable à l'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables	68
■ L'expertise des études médico-économiques	68
■ Le contrôle de la publicité	68
Publicité pour les médicaments destinée aux professionnels de santé	68
Publicité destinée au grand public	69
■ L'observatoire national des prescriptions et consommations	70
■ Analyse des ventes	71
■ L'observatoire des commercialisations	71
■ L'information scientifique sur le bon usage des produits de santé	71
Références médicales opposables	72
Recommandations de bonne pratique sur le médicament	72
Participation aux travaux de l'Anaes	72
Enquête antibiotiques	72
La veille scientifique	72
LE CONTRÔLE	73
■ Bilan des contrôles en laboratoire	73
■ Médicaments	74
Vaccins	74
Médicaments et matières premières chimiques	74
Médicaments dérivés du sang (MDS)	74
Médicaments issus des biotechnologies	75
■ Dispositifs médicaux	75
■ Produits sanguins	75
■ Thérapie cellulaire	75
■ Thérapie génique	76
■ Cosmétiques	76
■ Autres produits	76
■ Pharmacopée	77
■ Données d'activité des contrôles en laboratoire par site	77
L'INSPECTION	79
■ Le contrôle des établissements	80
Établissements pharmaceutiques	80
Autres établissements	80
■ La veille sanitaire	81
■ L'inspection des produits de santé	82
Médicaments chimiques	82
Matières premières à usage pharmaceutique	83
Produits sanguins labiles	83
Essais cliniques	83
Essais non cliniques	84
■ Nouvelles unités d'inspection	85
Dispositifs médicaux	85
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	85
Produits cosmétiques	86
Organes, tissus et cellules	86
Produits biologiques transformés	86
Contrôle du marché	87
■ Collaboration avec les services déconcentrés de l'État	87
LES INTERVENTIONS FINANCIÈRES	88
LE BUDGET	89
LES TAXES ET REDEVANCES	90

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Elle a été créée par la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. L'Afssaps s'est substituée à l'Agence du médicament le 9 mars 1999.

Autorité sanitaire déléguée, elle est chargée d'assurer la protection de la santé publique pour l'ensemble des produits de santé notamment les médicaments, les dispositifs médicaux (dont les réactifs de laboratoire), les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, les produits de thérapie génique et cellulaire, les produits cosmétiques.

La mission de l'Agence relève en priorité de la sécurité sanitaire ; elle exerce trois métiers principaux : l'évaluation, le contrôle et l'inspection.

L'Afssaps est dotée d'instances délibérantes dont les compétences et la composition sont définies par la loi du 1^{er} juillet 1998 et le décret du 4 mars 1999.

Le directeur général est nommé par décret. Ses attributions recouvrent la direction de l'établissement ainsi qu'une mission propre de santé publique, au nom de l'Etat. Il est assisté de directeurs, conformément aux dispositions du code de la santé publique.

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

En 2001, la presque totalité des règlements intérieurs des commissions a été élaborée et adoptée.

LES ORGANES DÉLIBÉRANTS

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le conseil d'administration 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'État, 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. Le conseil d'administration s'est réuni 7 fois en 2001.

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION COMPREND, OUTRE SON PRÉSIDENT :

Neuf membres de droit représentant l'État :

- le directeur général de la santé ou son représentant ;
- le directeur de l'administration générale, du personnel et du budget au ministère chargé de la santé, ou son représentant ;
- le directeur de la sécurité sociale ou son représentant ;
- le directeur des hôpitaux ou son représentant ;
- le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ou son représentant ;
- le directeur général de l'industrie, des technologies de l'information et des postes ou son représentant ;
- le directeur de la technologie au ministère chargé de la recherche ou son représentant ;
- le directeur du budget ou son représentant,
- le directeur de la coopération européenne au ministère des affaires étrangères ou son représentant ;

Six personnalités nommées par arrêté du ministre chargé de la santé :

- quatre personnalités qualifiées dans les domaines de compétence de l'agence, nommées pour une durée de trois ans renouvelable ;
- le directeur de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ou son représentant ;
- un représentant des organisations de consommateurs, nommé sur proposition du Conseil national de la consommation pour une durée de trois ans renouvelable ;

Trois représentants du personnel de l'Agence.

Le président du conseil d'administration est nommé pour une durée de trois ans renouvelable.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le conseil scientifique assiste le président du conseil d'administration et le directeur général de l'Afssaps. Il veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence. Il émet des avis sur la politique scientifique de l'établissement. Le conseil scientifique a siégé 5 fois en 2001.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE COMPREND, OUTRE SON PRÉSIDENT :

- les présidents des commissions scientifiques siégeant auprès de l'agence ;
- le président du conseil scientifique de l'Institut national de veille sanitaire ou son représentant ;
- le président du conseil scientifique de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ou son représentant ;
- un chercheur de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, spécialiste de la recherche clinique, désigné par son directeur général ;
- un chercheur désigné par le directeur général 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 ou son représentant
- le directeur de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques au ministère chargé de la santé ou son représentant peuvent assister aux séances du conseil scientifique avec voix consultative.

Le conseil scientifique se réunit au moins trois fois par an, sur convocation de son président, à son initiative ou à la demande du président du conseil d'administration ou du directeur général de l'Afssaps.

L'ORGANISATION ADMINISTRATIVE

LA DIRECTION GÉNÉRALE

Le directeur général est assisté du secrétaire général et du directeur auprès du directeur général.

Le secrétaire général assure :

- la gestion des ressources humaines,
- la responsabilité des systèmes d'information et de la documentation,
- la coordination des questions relatives à l'assurance qualité et au contrôle de gestion,
- la gestion du bureau de Londres,
- les relations internationales.

Le directeur auprès du directeur général est chargé :

- de la gestion du service des affaires juridiques,
- de l'unité des affaires européennes,
- du secrétariat permanent des conseils d'administration et scientifique,
- du suivi de la cellule de veille déontologique.

En 2002, une adjointe au directeur général rejoindra l'Afssaps pour assurer et développer :

- les missions d'information et de communication de l'agence vis à vis du grand public et des professionnels de santé, avec l'appui de la cellule communication et de la cellule internet,
- les relations avec les autorités de tutelles et les partenaires de l'agence.

LA DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

La DEMEB est chargée de l'évaluation de la qualité, 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, les déclarations de préparation hospitalière 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 ainsi que la pharmacodépendance. Elle participe à l'élaboration et à la diffusion de l'information scientifique sur le médicament.

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, ainsi que le secrétariat de la commission d'évaluation des produits et prestations. 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 exerce deux catégories de missions. La première concerne le contrôle en laboratoire des produits de santé et s'exerce en urgence ou de façon programmée. Ces contrôles se situent, soit dans un contexte de libération de lots, soit dans un contexte de surveillance du marché, soit dans un cadre de recherche et développement de méthodes dans un but normatif. Les laboratoires sont implantés sur trois sites : Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues. L'autre mission recouvre l'évaluation, la vigilance et la réglementation relatives d'une part à la pharmacopée et d'autre part, aux produits cosmétiques.

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

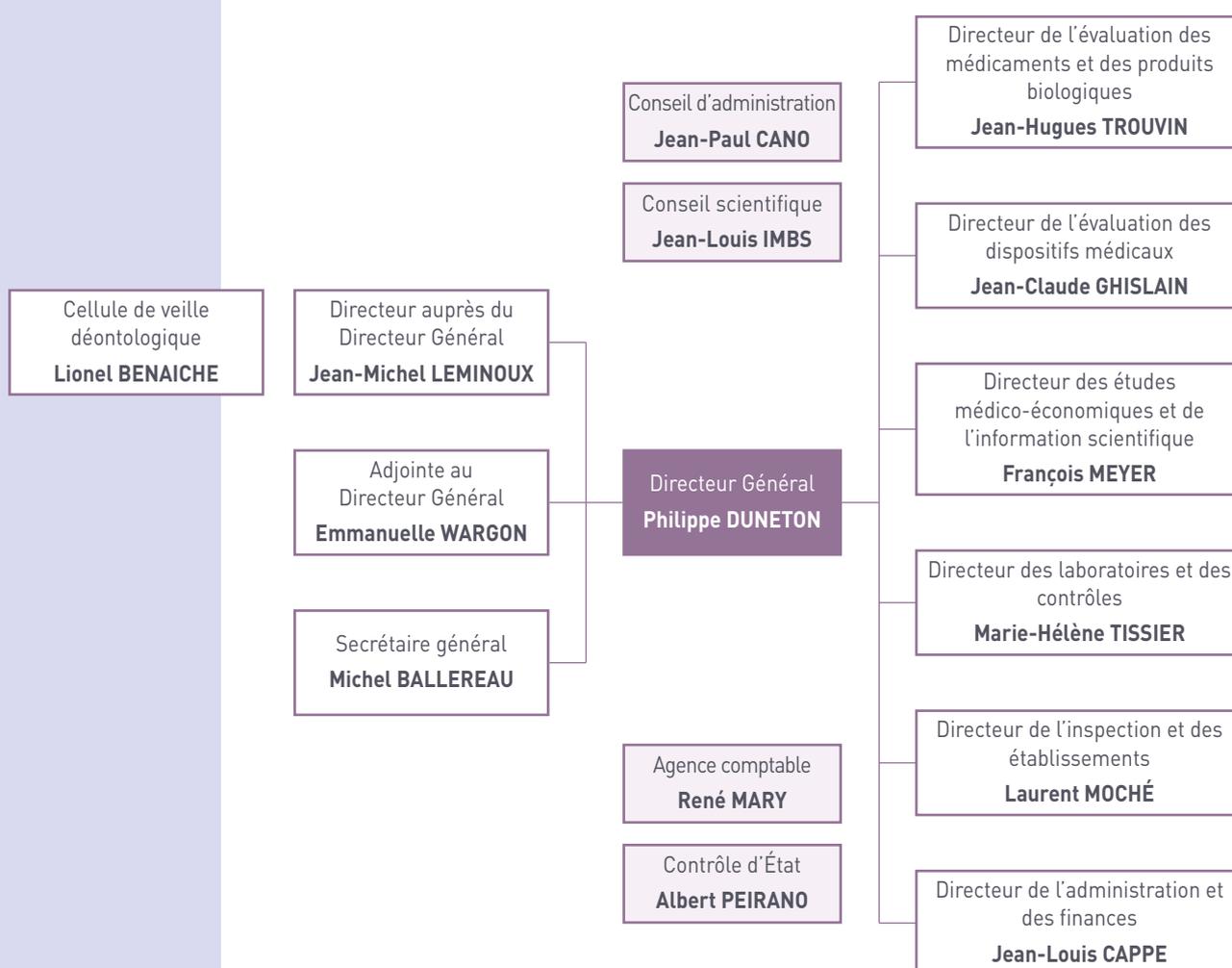
non-cliniques. Elle évalue les défauts de qualité des produits de santé et met en œuvre tous les retraits de lots ou de produits décidés par le directeur général de l'Agence.

LA DIRECTION DE L'ADMINISTRATION ET DES FINANCES

La DAF est chargée de la mise en œuvre et de la gestion des moyens nécessaires à l'accomplissement des missions de l'Agence.

Elle assure notamment la responsabilité de la politique d'achat et la gestion budgétaire et financière de l'établissement. Elle a également en charge l'ensemble des moyens généraux de l'Agence et gère à ce titre la logistique du site principal de Paris – Saint-Denis et des deux sites déconcentrés de province.

ORGANIGRAMME GÉNÉRAL (2002)



ORGANISATION DE L'ACTIVITÉ D'EXPERTISE

L'Agence comprend deux organes délibérants, le conseil d'administration et le conseil scientifique. Quatorze commissions consultatives, instituées par décret, arrêté ministériel ou décision du Directeur général, sont par ailleurs chargées de rendre des avis sur les dossiers qui leur sont soumis. L'instruction et l'évaluation préalables des dossiers peuvent être confiées à des sous-commissions techniques ou à des groupes de travail officiellement créés auprès des commissions. L'Agence peut également faire

appel à des collaborateurs externes nommés sur liste, en début d'année ou pour la durée du mandat de la commission à laquelle ils sont rattachés. Il existe plus de 2000 experts externes rattachés à l'Afssaps.

LES RÈGLES APPLICABLES AUX MEMBRES ET EXPERTS DES COMMISSIONS ET GROUPES DE TRAVAIL

L'indépendance des experts participant aux travaux des commissions est un des éléments essentiels de la qualité du système d'évaluation de l'Agence. Ces experts exercent des fonctions de natures diverses, en générale hospitalières ou libérales, mais également industrielles ou de recherche. Ainsi, de nombreux universitaires et médecins hospitaliers siégeant dans les commissions et groupes de travail, ou leur apportant leur concours, collaborent occasionnellement ou régulièrement avec l'industrie pour des recherches, des évaluations ou des conseils.

Des règles ont été fixées dans le but d'assurer la transparence sur ces liens et de prévenir d'éventuels conflits d'intérêts ; il est notamment interdit à un expert de traiter une question dans laquelle il aurait un intérêt direct ou indirect (financier ou assimilé ou bien institutionnel).

Afin que l'Agence puisse prendre toute mesure propre à garantir la sécurité juridique des débats, les experts, collaborateurs externes et membres des commissions et groupes de travail, doivent remplir, au moment de leur nomination ou de leur entrée en fonctions, un formulaire de déclaration publique d'intérêts mentionnant leurs liens avec les entreprises ou établissements dont les produits entrent dans le champ de compétence de l'Agence, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs. Ces déclarations doivent ensuite être actualisées à leur initiative.

Une réflexion a été menée sur les règles de procédure applicables aux travaux des instances consultatives de l'Agence et sur la nécessité de diffuser une information structurée sur les modalités de gestion des conflits d'intérêts. Notamment, un Guide de fonctionnement des Commissions et Conseils de l'Agence a été diffusé aux secrétariats des instances délibérantes et aux experts extérieurs. Cette réflexion s'est poursuivie avec l'élaboration des règlements intérieurs des Commissions de l'Agence ; la majorité d'entre eux sont entrés en application au cours de l'année 2001.

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 nationale 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

La commission de la transparence donne un avis sur le bien-fondé de l'inscription des médicaments sur la liste des spécialités remboursables et/ou des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Dans ce cadre, elle procède à l'évaluation du service médical rendu et à l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu des médicaments. La commission de la transparence donne également un avis sur les documents d'information portant sur la comparaison des médicaments de la même classe pharmacothérapeutique (fiches de transparence). Cette analyse des données à caractère médical, pharmaceutique et épidémiologique se rapportant aux médicaments constitue la base des avis scientifiques rendus par la commission de la transparence à destination du ministre de la santé.

La commission d'évaluation des produits et prestations

La commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) a pour mission de fournir, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, un avis sur le bien-fondé de l'inscription d'un produit et/ou d'une prestation sur la liste des produits et prestations remboursables. Elle évalue le service rendu et l'amélioration du service rendu des produits (définis à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale) pour lesquels un remboursement est demandé. L'analyse des données à caractère médical et épidémiologique se rapportant aux produits constitue la base des avis scientifiques rendus par la CEPP. La loi du 29 décembre 1999 a confié à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le soin d'assurer le secrétariat de cette commission.

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.

LE BUDGET

Le budget primitif 2001 de l'Afssaps s'élève toutes sections confondues à 563,2 MF et progresse par rapport au budget primitif 2000 de 11 %.

Les recettes représentent 467,2 MF soit une progression de l'ordre de 3 % par rapport à l'année 2000. L'Agence est financée par trois types de recettes :

- les recettes liées aux taxes, droits et redevances correspondant à l'activité du médicament pour un montant de 234 MF. A noter une stabilité de l'activité sur ce type de recettes,
- les recettes nouvelles liées aux dispositifs médicaux pour une première évaluation à un montant de 31,4 MF correspondant à une taxe annuelle sur le chiffre d'affaires réalisé par les fabricants de dispositifs médicaux et une redevance portant sur l'inscription au remboursement d'un dispositif médical à usage individuel sur la liste prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale,
- une participation maintenue de l'État à hauteur de 173 MF, en hausse de 94 MF au cours de ces trois années, ce qui a permis l'installation des nouvelles missions en 1999 et en 2000.

Les dépenses s'élèvent à 466,7 MF, soit une progression de l'ordre de 3,6 %, notamment dans le domaine des dépenses salariales – avec la création de 114 emplois en année pleines au titre de la campagne budgétaire 2000 et celle de 43 emplois dont 32 en fraction d'année pour 2001.

LES RESSOURCES HUMAINES

POINTS CLÉS EN 2001

- création dans le cadre de la nouvelle organisation administrative de l'établissement d'un département des ressources humaines qui regroupe les unités gestion du personnel et formation action sociale. Ce département est placé sous l'autorité directe du secrétaire général de l'établissement.
- mise en place du cadre de l'aménagement et la réduction du temps de travail à l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, pour une mise en application au 1er janvier 2002.
- mise en place d'une réflexion sur un référentiel métiers pour l'ensemble des métiers scientifiques, administratifs et techniques de l'Agence.

Refonte des statuts

L'Afssaps s'est engagée dans la refonte de ses statuts de personnels contractuels et fonctionnaires (décret n°98-365 du 13 mai 1998, décret n°98-385 du 18 mai 1998). Ce projet se décline en quatre points essentiels :

- révision des grilles de rémunération des personnels de l'Agence répondant à un souci d'homogénéité entre les différents établissements relevant du ministère de la santé et entre les différentes catégories d'agents au sein de l'établissement,
- égalité et l'harmonisation de traitement dans le temps des agents de l'établissement,
- reconnaissance financière des responsabilités,
- mobilité entre les agences.

Concours

Au titre de l'année 2001, le Département des Ressources Humaines a organisé plusieurs concours de recrutement pour les personnels de laboratoire (1 concours dans le corps des personnels techniques et 2 concours dans le corps des personnels scientifiques). Un examen professionnel a par ailleurs été organisé pour les techniciens de laboratoire.

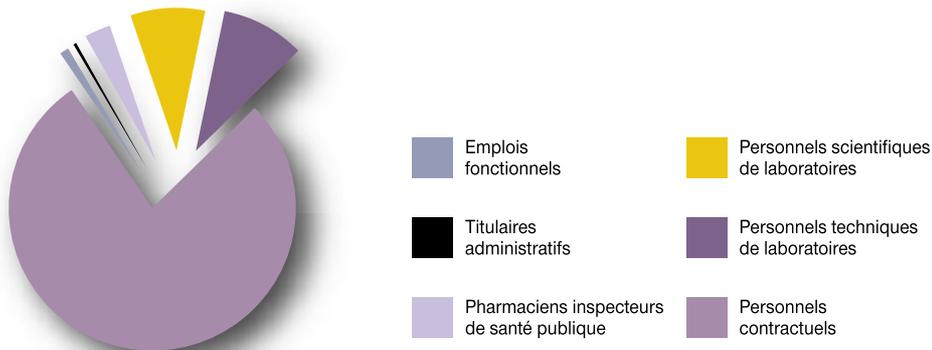
Instances consultatives

La commission consultative paritaire compétente pour la gestion des carrières des personnels contractuels recrutés sous contrat à durée indéterminée s'est réunie pour la première fois.

Le comité technique paritaire s'est réuni 5 fois, le comité d'hygiène et de sécurité 6 fois et les commissions administratives paritaires 4 fois au cours de l'année 2001. D'autres commissions ou réunions ont été organisées telles que la commission formation, commission prêts et secours, ...

EMPLOIS 2001

Les emplois budgétaires s'élèvent à 882 avec la répartition suivante :



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 emplois budgétaires ont été accordés à l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé.

L'année 2001 s'inscrit dans la continuité de la montée en charge de l'activité de l'Agence des produits de santé. A ce titre, 43 emplois ont été créés au budget primitif. Les décisions modificatives du budget primitif 2001 comportent essentiellement des mesures de transformation d'emploi répondant ainsi à la nécessité d'ajuster les emplois budgétaires aux profils des personnels recrutés.

FORMATION PROFESSIONNELLE

Au titre de l'année 2001, le budget formation s'est élevé à 6 405 431 Francs. L'intégration de la formation dans la politique de la gestion des ressources humaines de l'établissement se traduit de manière opérationnelle par la meilleure prise en compte de la logique des métiers, des parcours professionnels et l'émergence des besoins spécifiques des directions. Dans ce cadre, la formation a répondu aux impératifs d'accréditation et de certification, de la professionnalisation des personnels tant dans les domaines techniques, scientifiques et administratifs. En 2001, les dépenses de formation se sont élevées à 3 225 640.45 francs.

Le management, la qualité, l'informatique et la formation linguistique sont des thèmes de formation qui restent les principales actions collectives de formation. Au-delà des actions reconduites annuellement, on peut relever les nouveautés et aménagements suivants :

- la formation linguistique propose des cours collectifs par métier et niveau de connaissance ainsi que des journées thématiques qui répondent mieux aux besoins du personnel. Ainsi, 37 groupes ont été constitués et ont permis de former 149 personnes.
- les stages bureautiques par thème et module sous forme d'atelier de 1/2 journée. La mise en place de 64 ateliers (soit 32 jours de formation).
- les formations management ont des contenus adaptés aux besoins professionnels de l'équipe d'encadrement

Parallèlement des formations individuelles ont aussi été organisées. A ce titre, 119 formations individuelles ont été mises en œuvre et représentent un total de 392 jours de formation. Les sessions de formations mettent l'accent sur les métiers des laboratoires. Ces formations s'inscrivent directement dans le cadre professionnel des agents et sont généralement très techniques.

Par ailleurs, les actions destinées à répondre aux formations qualifiantes ou diplômantes à caractère professionnel ont concerné 18 agents au titre de l'année 2001 et 4 agents en congés individuels de formation à caractère professionnel, personnel ou culturel. La préparation de ces diplômes est liée à l'apprentissage des métiers de secrétariat et aux métiers scientifiques. 42% de ses formations sont préparées à distance.

Le plan de formation 2002 a été mis en œuvre. La conception de ce plan avec tous les acteurs de la formation et les directeurs via le réseau des correspondants de formation traduit la volonté de l'Agence de faire de la formation de tous ses personnels, un véritable instrument de la gestion des ressources humaines.

ACTION SOCIALE

La politique sociale proposée au personnel de l'Agence fait désormais partie intégrante de la politique de gestion des ressources humaines. Des actions de solidarité ont été mises en œuvre (bons d'achat ; aide aux jeunes handicapés ; garde de jeunes enfants, aide aux parents en repos ; prêts et secours ; séjours de vacances pour les enfants du personnel). Des mesures sociales sont également proposées comme la restauration, la médecine de prévention et l'assistante sociale.

Les dépenses d'action sociale se sont élevées à francs 1 604 619, 47 Francs (hors frais de restauration) au titre l'année 2001. Les dépenses concernent essentiellement les prestations relatives aux fêtes de fin d'année sous forme de bons d'achat (soit 924 bons d'achat distribués aux personnel et 778 bons d'achat destinés aux enfants du personnel) et l'organisation du premier arbre de Noël sur le site Pleyel qui a été confiée à la cellule communication pour un montant total de 123 593,41 F). Ces dépenses représentent 48% des dépenses d'action sociale.

Dans le cadre des autres actions de solidarité :

- 87 agents ont bénéficié de bons d'achat à l'occasion de certains événements particuliers tels que : naissance, mariage, départ en retraite, pour un montant total de 105 600 francs (soit 6,60% du budget action sociale)
- l'Afssaps a participé à diverses prestations (centres aérés, colonies de vacances, séjours éducatifs ou linguistiques). 71 agents ont bénéficié de ces prestations. De plus, 27 agents ont bénéficié de prestations pour garde de jeunes enfants. Ces dépenses se sont élevés à 107 176,85 francs (soit 6,70% du budget action sociale)

La définition et la mise en place de nouvelles prestations sont à l'étude, notamment :

- la définition d'un système de complémentaire de santé et de prévoyance collective en liaison avec les autres agences sanitaires.
- la mise en place des chèques vacances.

Les missions de l'Afssaps telles que définies par la loi du 1er juillet 1998, figurent aux articles L.5311-1 et L.5311-2 du code de la santé publique, dans sa nouvelle codification. Ces missions relèvent en priorité de la sécurité sanitaire et reposent sur trois activités principales : l'évaluation scientifique et médico-économique qui comprend : l'évaluation du rapport bénéfice / risque et l'évaluation comparée des produits entre eux (service médical rendu), le contrôle en laboratoire et l'inspection.

L'ÉVALUATION

LES MÉDICAMENTS

En 2001, l'Afssaps s'est engagée dans une réflexion sur l'amélioration de la gestion et de la production des décisions administratives (AMM, modifications ...). En 2001, une nouvelle entité (GARE = Gestion Administrative, Réglementaire et Européenne) transversale à l'ensemble de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques a été mise en place pour fournir à cette direction différents types de prestations, notamment le suivi des calendriers dans leur phase européenne et nationale assorti du contrôle du respect des délais, l'harmonisation des processus d'AMM et le contrôle de la qualité des documents produits grâce à une organisation consolidée autour des différentes équipes, la mutualisation des tâches administratives (secrétariat administratif des groupes de travail et de la commission d'AMM, gestion des états de frais des missions des rapporteurs et experts, notification de certains documents d'AMM...), une veille réglementaire dans le cadre des procédures européennes.

Le rapport bénéfice / risque

En 2001, le chiffre global d'activité sur les décisions d'AMM (octrois, refus,...) est en légère diminution à nuancer avec l'activité sur les modifications d'AMM en constante progression. Un effort particulier a été réalisé depuis 3 ans pour maintenir le délai d'octroi des AMM nationales (en forte diminution en 2000), à des valeurs proches de celles fixées pour les procédures européennes. Depuis 4 ans, l'Agence notifie plus de 700 AMM chaque année ce qui représente une augmentation d'activité de 50 % et une intensification du processus d'évaluation.

L'activité d'évaluation, après la mise sur le marché, ne cesse de croître : 14 000 effets indésirables recueillis par les CRPV en 1994, plus de 18 000 dont 8700 graves en 2001, ce qui représente une progression notable des activités de pharmacovigilance. Par ailleurs, en 2001, 150 enquêtes de pharmacovigilance ont été menées et ont conduit à 19 suspensions d'autorisation de mise sur le marché.

Le service médical rendu

Parmi les travaux portant sur le médicament, il faut encore citer l'aboutissement de la réévaluation du service médical rendu par les médicaments remboursables, conduite par la commission de la transparence. Cette réévaluation engagée en 1999 a été finalisée en juin 2001 et a concerné près de 4 900 spécialités pharmaceutiques.

LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Le domaine des dispositifs médicaux a été marqué, en 2001, par une augmentation conséquente des sujets abordés. Cette situation fait suite à la volonté de l'Afssaps de constituer un pôle de compétence et de consolider son organisation pour faire face aux besoins d'évaluation et de contrôle de marché. Ceci s'est traduit en 2001 par la poursuite des thèmes déjà engagés en 2000 : évaluation des prothèses mammaires implantables à base de silicone, évaluation du rapport bénéfices/risques des endoprothèses aortiques destinées au traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous rénale. Ces deux évaluations ont abouti à la prise de mesures concernant les conditions d'utilisation et de suivi des patients.

La commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP), chargée de donner un avis sur la prise en charge par l'assurance maladie en ambulatoire ou dans les établissements privés, a été mise en place à l'Afssaps en juin 2001, qui en assure le secrétariat scientifique et prépare les avis sur le service rendu par ces produits.

LES PRODUITS COSMÉTIQUES

Dans le domaine des produits cosmétiques, depuis sa création en juin 2000, la commission de cosmétologie a eu notamment à examiner les projets d'arrêtés concernant les substances autorisées ou interdites dans les produits cosmétiques. Par ailleurs, l'année 2001 a été marquée par une forte implication dans l'élaboration d'une proposition de mise en œuvre d'un système national de cosmétovigilance sur la base de formulaires standardisés de recueil à destination des professionnels de santé et des industriels.

De même, une réflexion est engagée pour la préparation d'un document d'information aux acteurs impliqués dans la réalisation des essais cliniques en cosmétologie abordant essentiellement les critères à prendre en compte pour une déclaration d'essai et pour une autorisation de lieu.

LE CONTRÔLE EN LABORATOIRE

Il est caractérisé par la montée en charge des activités de laboratoire dans le domaine des produits biologiques (vaccins, sang, et produits sanguins, cellules) et leur sécurité virale, l'instauration d'un système de gestion de la sécurité sanitaire des produits cosmétiques. Par ailleurs, l'accent a été mis sur la préparation des contrôles de qualité des produits de thérapie génique incluant la mise au point de méthodes ciblées et la réalisation d'analyses sur des produits en essais clinique. Il est à noter que 4500 à 5000 rapports d'analyses sont effectués annuellement dont 80% portent sur les médicaments et leurs matières premières (chimiques, biologiques, biotechnologiques). Par ailleurs, chaque année, 200 monographies de pharmacopée sont évaluées et concernent les vaccins, 1600 certificats, agréments ou attestation de qualité délivrées.

Enfin, à titre systématique, les paramètres de qualité pharmaceutique de plus de 800 spécialités génériques inscrites au répertoire ont été contrôlées à ce jour. Des contrôles supplémentaires pour vérifier la qualité des matières premières utilisées ont été mis en place.

L'INSPECTION ET LA POLICE SANITAIRE

Cette activité en très forte croissance se caractérise par l'inspection de terrain réalisée par des inspecteurs assermentés, habilités à rechercher des infractions, et spécialisés par domaines. Des inspecteurs spécialisés sur les essais cliniques et non cliniques interviennent également de façon transversale sur tous les produits relevant de la compétence de l'Agence. Parallèlement, la gestion au plan administratif des établissements inspectés permet à l'Agence, le cas échéant, de prendre des décisions de police, en cas de changement du statut des établissements inspectés ou en cas de risque pour la santé publique, sur les produits concernés. En 2001, environ 725 missions d'inspections ont été conduites (tous produits confondus).

De façon complémentaire avec l'activité d'inspection, une fonction de veille sanitaire est exercée sur la qualité des médicaments à travers la gestion des alertes et des accidents. (88 décisions de retraits de lots ou de produits en 2001). Le dispositif de diffusion d'alerte sanitaire dans le domaine du médicament a été développé pour les dispositifs médicaux.

Enfin, une collaboration avec les services déconcentrés de l'État permet de définir les champs d'intervention de l'inspection des services déconcentrés, pour le compte de l'Agence, et de l'inspection de l'Agence. Des programmes d'inspections ont mis en œuvre grâce à des procédures finalisées en 1999, décrivant l'articulation entre l'Agence, la direction générale de la santé et les services déconcentrés.

Par ailleurs, un protocole a été élaboré avec la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, pour l'échange d'informations ainsi que la coordination des programmes d'inspection et de contrôle des deux organismes, y compris la réalisation d'inspections conjointes.

LES ALERTES ET DÉCISIONS DE SÉCURITÉ SANITAIRE

L'une des missions de l'Afssaps repose sur l'organisation de rappels de produits ou de lots de produits, en coordination avec les différentes activités de vigilances, et dans le cadre d'une diffusion efficace de l'information.

Lorsqu'un produit de santé a été jugé défectueux, l'Agence demande aux organismes qui les commercialisent d'en assurer le retrait en tout lieu où il se trouve. Dans ce cadre, l'industriel prépare un message d'alerte diffusé après validation par l'Afssaps qui est chargée d'informer l'ensemble des services administratifs potentiellement concernés. En parallèle, l'information des établissements détenteurs de stocks des produits rappelés est assurée par le responsable de la mise sur le marché.

Dans le cadre de conventions, les alertes concernant les médicaments sont 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.

L'Agence a lancé une réflexion pour l'accès au fichier des numéros d'urgence des directeurs d'hôpitaux, géré par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. En 2001, ce dispositif a été rendu opérationnel pour les alertes concernant les dispositifs médicaux. Un système basé sur le même principe est en cours de réflexion pour les médecins libéraux et les dentistes.

La majorité des alertes diffusées par l'Afssaps consiste en des retraits ou des suspensions de lots de médicaments ou de réactifs de diagnostic in vitro. D'autres catégories de produits sont également concernées : produits thérapeutiques annexes, combinaisons de dispositifs médicaux utilisés lors des transfusions, ensembles dispositifs médicaux /médicaments (kits d'insuline). Les retraits de lots sont le plus souvent liés à un problème de fabrication.

	Médicaments	Réactifs de diagnostic in vitro	Dispositifs médicaux
Retraits de produits	5	0	10
Retraits de lots	42	42	6

LA DIFFICULTÉ D'APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS

En 2000 et 2001, l'Afssaps a régulièrement été informée par les professionnels de santé ou les associations de patients de difficultés d'approvisionnement pour plus de 40 médicaments, entraînant des indisponibilités temporaires voire prolongées. Bien qu'aucune disposition ne soit prévue dans le code de la santé publique pour imposer aux titulaires d'AMM la nécessité d'informer l'Afssaps sur les situations de ruptures de stock, l'Agence est régulièrement intervenue pour mettre en place des mesures correctives, à l'occasion de ruptures de stock de médicaments considérés comme indispensables, en l'absence d'alternative thérapeutique disponible. Ces difficultés d'approvisionnement étaient le plus souvent liées à des problèmes de natures diverses (difficultés d'approvisionnement en matières premières, et de fabrication du produit fini, transfert de site de fabrication, système de distribution en flux tendus, arrêt de commercialisation).

C'est dans ce cadre qu'une action sensibilisation des titulaires d'AMM a été mise en œuvre en 2001 avec le concours du syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP). L'objectif recherché repose sur une information précoce de l'Afssaps, la mise en place par le titulaire d'AMM de solutions correctives transitoires en accord avec l'Afssaps, ou le cas échéant, une gestion directe par l'Afssaps, après identification des autres sources possibles d'approvisionnement auprès des autorités sanitaires étrangères systématiques. Ce dispositif permet à l'Afssaps de définir avec le titulaire de l'AMM les modalités d'information des professionnels de santé et de statuer sur l'éventuelle mise en place d'une solution corrective transitoire. Cette démarche sera complétée en 2002 par la diffusion sur le site Internet de l'Afssaps, des informations relatives aux ruptures de stock, à destination des professionnels de santé et des patients.

En 2001, la non libération d'un lot important de facteur VIII recombinant a entraîné une pénurie d'approvisionnement au niveau national. Un système national de gestion de cette pénurie a été mis en place avec la DHOS et la DGS, en collaboration avec l'Association Française des Hémophiles. Une circulaire (DGS/DHOS/AFSSAPS n° 2001/300 du 28 juin 2001), relative aux facteurs anti-hémophiliques en situation de tension sur les approvisionnements est venue préciser le dispositif de fonctionnement (notamment, collecte nationale et centralisée du stock de facteur VIII délivré mensuellement par les pharmacies hospitalières, mise en place d'un Comité de pilotage pour la gestion des informations, l'élaboration de recommandations, et la régulation de l'attribution de produits dans des cas individuels). Des courriers d'information ont par ailleurs été diffusés aux patients hémophiles ainsi qu'aux pharmaciens et médecins concernés.

L'INFORMATION AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) sont régulièrement destinataires de courriers d'information sur le bon usage des médicaments, faisant notamment suite à des données de pharmacovigilance (évolution du rapport bénéfique/risque, restriction d'utilisation,...). En 2001, plus d'une vingtaine de « lettres aux prescripteurs » ont été diffusées aux médecins ou pharmaciens concernés par les décisions et informations sur le bon usage des produits de santé. Par ailleurs, des mises au point sur des aspects ciblés de santé publique ont été élaborées et diffusées aux professionnels de santé concernés par les thématiques. Elles portent sur les antivitamines K, les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés, l'utilisation de l'hydrate de chloral, les résultats des travaux d'un groupe d'experts sur la DHEA, les héparines de bas poids moléculaire. La majorité de ces informations sur la sécurité d'emploi des produits de santé ont été parallèlement diffusées à la presse.

Par ailleurs, depuis 2000, l'Agence réalise des bulletins d'information destinés aux réseaux de vigilances. Ces bulletins (Vigilances, HémoVigilance, 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 doit être poursuivie avec la diffusion d'un bulletin destiné au réseau de matériovigilance.

Le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) a subi une profonde mutation pour fournir aux professionnels de santé, aux usagers et aux industriels, une information de référence sur les produits de santé, diffuser les alertes de sécurité

sanitaire de l'Afssaps et contribuer à la promotion du bon usage des produits de santé. Une première série de modifications du site s'est traduite en avril 2001 par la création de trois nouvelles rubriques et la mise à disposition d'un moteur de recherche. Le site permet aujourd'hui de diffuser de nombreux documents techniques et scientifiques, les alertes de sécurité sanitaire prises à l'initiative de l'Afssaps, les lettres aux prescripteurs, les communiqués de presse. Des dossiers thématiques sont également proposés : héparines de bas poids moléculaire, anti-vitamines K, la curiethérapie endocoronaire, Creutzfeldt-Jakob et produits de santé... En 2001, le site s'est enrichi de la mise en consultation des avis de la commission de la transparence.

LES PUBLICATIONS

L'Afssaps a élaboré, en 2001, des recommandations relatives à la prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie, et au traitement de l'élévation tensionnelle aiguë.

Dans le domaine des stupéfiants et psychotropes, en 2001, ont été rédigées 4 fiches techniques concernant des produits détournés de leur usage. Ces fiches ont été communiquées à la Direction Générale de la Santé, à l'Afssa, au Ministère de la Jeunesse et des sports, à la Mission interministérielle de lutte contre la Drogue et la Toxicomanie, permettant à ces organismes de délivrer des messages de préventions adaptés. En 2001, 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 la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique et celles sur l'utilisation des antibiotiques dans les otites, sinusites, les exacerbations des bronchites chroniques, les infections respiratoires basses de l'enfant, ont fait l'objet de publications tant dans la presse généraliste que spécialisée. La fiche de transparence sur les anti-vitamines K a été publiée dans six revues. Tous ces documents sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps.

AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMM nationales dont AMM octroyées en procédure de reconnaissance mutuelle pour lesquelles la France a été rapporteur	632
AMM octroyées en procédure centralisée	67

AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

ATU de cohorte	14
ATU nominatives	23 285

VIGILANCES**PHARMACOVIGILANCE**

Nombre d'observations d'effets indésirables graves adressées par les industriels (France)	14 716
Nombre d'observations d'effets indésirables rapportées aux CRPV (France)	18 692
Nombre d'observations d'effets indésirables graves et inattendus (international)	50 021

HÉMOVIGILANCE

Nombre total d'incidents transfusionnels	6 596
Dont au titre de l'année 2001	6 281

COSMÉTOVIGILANCE (nombre de signalements dont alertes DGCCRF) 15

MATÉRIOVIGILANCE (nombre total de signalements d'incident) 6 311

RÉACTOVIGILANCE 137

VEILLE ACCIDENTS

Nombre total de signalements (tous produits confondus)	457
Dont retraits	88

TRANSPARENCE

Demandes d'inscription et de renouvellement d'inscription 1 090

PUBLICITÉ

Dossiers examinés	7 574
Visas GP accordés	973
Retrait visa GP	1
Visas PP accordés	188

CONTRÔLE DES ÉTABLISSEMENTS

Décisions d'ouverture d'établissements	87
Décisions de fermeture d'établissement	109
Mises en demeure	26
Inspections (tous produits confondus)	environ 725

	Organes, tissus et cellules	Produits sanguins labiles	Produits de thérapies génique et cellulaire	Médicaments	Dispositifs de diagnostic in-vitro
Veille	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques
Évaluation	Autorisation préalable des procédés de préparation, conservation, transformation des tissus et cellules Autorisation d'établissements et de protocoles pour les essais cliniques sur les cellules Autorisation importation/exportation des tissus et cellules	Liste et caractéristiques des PSL Autorisation à recourir à des PSL issus de collectes hors territoire français Autorisation d'importation de PSL et de pâtes plasmatiques	Autorisation des produits de thérapie génique et cellulaire après évaluation des procédés Autorisation préalable des protocoles d'essais cliniques	Déclaration/suspension/autorisations (dans certains cas) d'essais cliniques ATU AMM Autorisations d'importation	Enregistrement des réactifs
Vigilance	Biovigilance retrait d'autorisations (mentionnées aux art. L.671-12, L.672-7 et L.672-13) Retrait de produit	Avis Afssaps sur décret hémovigilance Retrait de produit Retrait d'agrément	Suspension/interdiction d'activité Retrait de produit	Pharmacovigilance Modification, suspension ou retrait d'autorisation Retrait de produit Rappel de lots Suspension d'essais cliniques	Réactovigilance Retrait d'enregistrement Retrait de produit Rappel de lots Suspension activités de ces établissements
Inspection	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct) Autorisations des établissements exerçant des activités de conservation et de distribution	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct) Agrément des ETS et autorisations de certaines activités annexes	Autorisation des établissements et organismes effectuant des activités de préparation, conservation, distribution, importation et exportation Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)	Intervention sur place/ prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct) Autorisation d'ouverture, de modification ou de fermeture d'établissement	Intervention sur place/ prélèvement (consignation/saisie) Déclaration pour les établissements de fabrication, importation, distribution de réactifs
Contrôle en laboratoire	Contrôle technique	Contrôle technique	Contrôle technique	Certificats d'analyse	Certificats d'analyse
Norme sanitaire	Proposition au ministre de la santé Avis Afssaps pour les règles de bonnes pratiques organes Préparation Afssaps pour les règles de bonnes pratiques tissus et cellules	Réglementation de l'utilisation et de la distribution des PSL Bonnes pratiques des ETS Conditions techniques, médicales et sanitaires d'agrément des ETS : avis Afssaps	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

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

RETRAIT DE LA CÉRIVASTATINE

A la suite de la décision des laboratoires Bayer de retirer la cérivastatine du marché mondial le 8 août 2001, plusieurs actions ont été mises en place au niveau national et européen.

Au niveau national, l'Afssaps a établi un rapport sur les conditions de retrait du marché et le respect des obligations de pharmacovigilance. Ce rapport a été rendu public en décembre 2001. Il ressort principalement que la réglementation a été respectée. Toutefois, les informations concernant le motif du retrait n'ont pas été précisément communiquées à l'Afssaps le jour du retrait.

Par ailleurs, la toxicité musculaire de la cérivastatine étant un effet de classe, l'Afssaps, à la demande de la commission d'autorisation de mise sur le marché, a mis en place un groupe d'experts chargé d'évaluer l'ensemble des données disponibles sur le risque musculaire des statines. Les conclusions de ce groupe seront intégrées dans les recommandations européennes sur les statines dont la diffusion aura lieu en juin 2002. Parallèlement, un protocole d'échanges d'information avec les associations a été mis en place. Une fiche de recueil des événements indésirables destinée aux associations de patients a été élaborée par l'Afssaps. Les associations de patients ont été chargées d'adresser ces fiches à leurs adhérents afin qu'elles soient complétées. Plus de 300 dossiers ont été enregistrés à l'Afssaps. Ces cas sont en cours d'évaluation auprès des médecins qui ont pris en charge les patients.

Au niveau européen, le Portugal a engagé, en septembre 2001, une procédure d'arbitrage communautaire auprès du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence européenne du médicament (EMA). Le Royaume-Uni et la France, ont été désignés respectivement rapporteur et co-rapporteur pour réévaluer le rapport bénéfice/risque des spécialités contenant de la cérivastatine.

Le groupe européen de pharmacovigilance a également engagé une réévaluation de la toxicité musculaire des statines et travaillé des recommandations sur l'amélioration du bon usage ainsi que le renforcement des mises et garde et précautions d'emploi des statines. Ces recommandations seront diffusées en 2002 et ont fait l'objet d'une action de communication dans chacun des Etats membres.

RÉDUCTION DU RISQUE DE TRANSMISSION DU VARIANT DE LA MCJ PAR LES PRODUITS SANGUINS

Sur la base des recommandations du rapport d'experts de décembre 2000, les autorités sanitaires ont pris en 2001 les mesures suivantes :

- 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,
- exclusion du don du sang des donneurs ayant séjourné plus d'un an au Royaume-Uni entre 1980 et 1996,

- extension de la leucoréduction, déjà effective pour les produits cellulaires depuis 1998, à l'ensemble des plasmas (thérapeutiques et destinés au fractionnement),
- maintien de la mise à disposition des médicaments dérivés du sang préparés en France ; 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 ont pu informer leurs patients des différentes alternatives thérapeutiques disponibles et faire le choix avec eux du traitement le plus adapté à leur situation,
- les données scientifiques disponibles depuis la publication du rapport de décembre 2000 ont fait l'objet d'une expertise fin 2001. Cette dernière ne modifie pas les conclusions et les recommandations du rapport et aucune mesure nouvelle n'est apparue nécessaire.

ÉVALUATION DES DONNÉES SUR LA DHEA

En 2001, la DHEA a fait l'objet de très nombreuses communications dans la presse française pour des propriétés alléguées dans la lutte contre les effets du vieillissement, alors que sa sécurité d'emploi n'a pas été définie.

L'Afssaps a conduit, en collaboration avec de nombreux experts, une évaluation des données disponibles sur les bénéfices et les risques éventuellement liés à l'utilisation de la DHEA.

Les experts ont conclu dans un rapport que la DHEA n'a pas d'effet pharmacologique direct démontré. Aucune preuve de l'effet de la DHEA sur les symptômes liés au vieillissement n'a été apportée à ce jour. Au plan de la sécurité, la DHEA est susceptible d'augmenter le risque de maladie cardio-vasculaire et peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants (prostate, sein, utérus). Toutefois, la DHEA a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes et fait l'objet d'un programme de développement clinique avancé dans le traitement du lupus.

Au vu de ces données, l'Afssaps a considéré, qu'en l'état actuel des connaissances, la prescription de DHEA est déconseillée dans le cadre de la lutte contre les effets du vieillissement, quels que soient l'âge et le sexe. De plus, l'utilisation de la DHEA doit être assujettie à la réglementation du médicament. En l'absence de spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, la DHEA n'est directement accessible que sous forme de préparation magistrale prescrite par un médecin, préparée extemporanément et délivrée par un pharmacien. Par ailleurs, la DHEA doit répondre à des critères de qualité, comme pour tout autre médicament. L'Afssaps s'est engagée dans la préparation d'un référentiel et l'établissement de méthodes analytiques adaptées pour vérifier, auprès de chaque fournisseur identifié, la qualité de la DHEA.

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 :

- groupe de qualification des produits de santé (indispensable pour disposer d'une approche cohérente),
- groupe de suivi des génériques (qui associe régulièrement les services d'évaluation de contrôle et d'inspection),
- coordination des vigilances qui permet d'articuler au mieux les différents réseaux (pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, biovigilance, pharmacodépendance, cosmétovigilance,...) mais aussi de mettre en œuvre des évaluations conjointes en matière de toxicologie (aluminium, éthers de glycol,...) en lien avec les autres agences de sécurité sanitaire,
- guichets uniques en matière de sécurité virale et d'ATNC et d'essais cliniques dont la mise en place était indispensable pour garantir la sécurité sanitaire,
- réflexions et actions relatives aux travaux des commissions.

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 de la DEMEB, 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

Placé au sein de l'unité Essais cliniques et Loi Huriet de la DEMEB, il reçoit l'ensemble des informations relatives aux essais cliniques des produits de santé, notamment les déclarations d'essais et d'effets indésirables graves et les dossiers d'autorisations de lieux de recherche sans bénéficiaire individuel direct (SBID). Il assure également la coordination de la réglementation en matière d'essais cliniques. Ce guichet est opérationnel depuis 2000. En 2001, le bilan est le suivant :

Essais cliniques en 2001	Médicaments	Produits de thérapie cellulaire et génique	Dispositifs médicaux	Produits cosmétiques	Total
Nombre d'essais	1 170	47	180	80	1 477
Effets indésirables graves	44 000	2	95	0	44 100
Autorisations de lieux de recherche SBID	140	/	90	25	168
Inspections	40	3	/	2	46

COORDINATION DES VIGILANCES

L'Afssaps fédère, depuis la loi du 1er juillet 1998, l'ensemble des vigilances relatives aux produits de santé. 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, hémovigi-

lance, biovigilance) ainsi que le département accidents de la DIE, la veille toxicologique et la cellule épidémiologique de la DEMEB, en collaboration avec chacun des réseaux de vigilance sur le territoire national. Cette structure transversale constitue un forum d'échanges et d'informations entre les différents réseaux. Ses objectifs reposent sur l'analyse et la gestion des risques communs, la définition et l'adoption d'outils communs pour faciliter et augmenter l'adhésion de tous les notificateurs, l'élaboration d'une stratégie d'information et de formation. Elle s'inscrit également dans la réflexion sur la coordination locale et régionale des vigilances menées par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et la Direction générale de la santé (DGS).

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). Il 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 2001, le service des affaires juridiques a traité 35 recours contentieux (33 en 2000).

Par ailleurs, la cellule de veille déontologique assure le suivi des affaires pénales en apportant son appui technique aux directions. 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. En 2001, 69 questions ont émané des parlementaires dont 33 questions écrites. 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, sécurité virale, iatrogénie médicamenteuse).

PROCÉDURE DE FONCTIONNEMENT DES COMMISSIONS

En 2001, 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. Un guide des commissions rappelle les principales règles de procédure applicables aux travaux des instances consultatives de l'Agence et présente une information structurée sur le conflit d'intérêts et ses modalités de gestion.

Par ailleurs, la quasi-totalité des règlements intérieurs des commissions a été adoptée.

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'Europe du médicament est une réalité avec des procédures d'enregistrement communes aux 15 pays de l'Union européenne et des règles de prescription et de précautions d'emploi identiques au sein de l'Europe.

L'AGENCE EUROPÉENNE POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) est un organisme à vocation scientifique créé en février 1995 à Londres, parallèlement à l'instauration des deux procédures actuelles d'enregistrement du médicament (centralisée et reconnaissance mutuelle). La coopération entre l'EMA et les Etats membres intervient dans le cadre d'une participation très active des agences nationales aux groupes permanents (qualité, biotechnologie, sécurité, efficacité, pharmacovigilance) ou ad hoc (sida, contraceptifs oraux,...). Un des rôles majeurs des groupes permanents repose sur la rédaction de recommandations (guidelines) destinées aux industriels et aux évaluateurs des Etats membres, leur permettant respectivement de développer ou d'évaluer les nouveaux médicaments.

L'EMA est chargée principalement de formuler des avis pour la Commission européenne qui prend les décisions exécutoires et 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 État.

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 coexistait 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 AUX INSTANCES EUROPÉENNES

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. L'Afssaps travaille à différents niveaux avec l'EMA, essentiellement en procédure centralisée pour laquelle le recours aux forces d'évaluation scientifiques nationales est indispensable, mais également dans le système de pharmacovigilance, ainsi qu'en cas de procédure d'arbitrage c'est-à-dire de saisine communautaire. Parmi les 300 nouvelles procédures annuelles, la France est impliquée dans environ 50 % des cas soit, en 2001, 112 fois comme état destinataire et 30 fois comme état de référence. Pour la procédure centralisée, le nombre annuel de nouvelles demandes est relativement stable, de l'ordre de 60 par an, les délégués français étant désignés rapporteur ou co-rapporteur dans environ 20 % des cas.

L'EMA prévoit une augmentation du nombre de dépôts centralisés dans les années à venir, liée à la montée en charge de l'évaluation des médicaments orphelins.

Par ailleurs, l'Afssaps collabore avec le service de l'inspection de l'EMA, sur un modèle identique à celui de l'évaluation : le déclenchement d'une inspection européenne met en jeu les systèmes nationaux d'inspection, coordonnés sur le plan administratif par l'EMA.

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 siège dans les locaux de l'EMA. Il s'agit d'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, chaque mois, 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 AGENCES EUROPÉENNES DU MÉDICAMENT

Le groupe des Chefs d'Agences comprend depuis plusieurs années 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. Ces réunions sont présidées par le pays qui assure la présidence de l'Union européenne. Lors de la présidence française de juillet à décembre 2000, une impulsion particulière a été insufflée aux questions pédiatriques, ainsi qu'à l'harmonisation de l'information.

LE COMITÉ PHARMACEUTIQUE

Le Comité pharmaceutique, institué auprès de la Commission européenne à Bruxelles, 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.

LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE ET LE RÉSEAU DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS*

L'Afssaps est représentée aux trois sessions annuelles de la pharmacopée européenne par le biais des évaluateurs de l'unité pharmacopée assistés d'experts nationaux. Les laboratoires de l'Afssaps participent annuellement aux contrôles et études collaboratives menées sous l'égide du DEQM (surveillance du marché et standardisation notamment). De même, ils participent aux réunions annuelles des laboratoires officiels de contrôle des médicaments ainsi qu'aux réunions régulières des « advisory groups » dans les domaines des vaccins et des médicaments en AMM centralisée.

(*de la Direction européenne de la qualité du médicament – DEQM)

LE GROUPE DE TRAVAIL HARMONISATION TECHNIQUE COSMÉTIQUES DU CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, LE COMITÉ D'ADAPTATION AU PROGRÈS TECHNIQUE DE LA COMMISSION EUROPÉENNE, LE COMITÉ D'EXPERTS SUR LES PRODUITS COSMÉTIQUES AU CONSEIL DE L'EUROPE

L' Afssaps est représentée à ces comités et à leurs groupes de travail afin de répercuter au niveau européen les travaux menés sous l'égide de la Commission de cosmétologie et faire évoluer la réglementation.

LES DOSSIERS EUROPÉENS DE L'AFSSAPS

Projets de propositions de règlement/directives sur :

- les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel,
- les dispositifs médicaux incorporant des matériaux d'origine humaine (sang, cellules, tissus).

Projet de règlements/directives sur :

- la modification de la législation pharmaceutique communautaire,
- l'interdiction des tests sur animaux pour les cosmétiques,
- le sang et les composants sanguins,
- l'autorité alimentaire européenne,
- les compléments alimentaires.

Préparation du prochain élargissement de l'Union européenne :

- collaboration aux programmes européens de jumelage entre administrations,
- participation au programme PERF (Pan European Regulatory Forum) spécifique au secteur pharmaceutique,

Diverses mesures communautaires relatives aux encéphalopathies spongiformes transmissibles.

LE BUREAU DE LONDRES

L' Afssaps dispose d'un Bureau, situé à proximité de l'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) à Londres, permettant ainsi un contact continu et fréquent avec celle-ci en dehors des missions assurées par les experts de l'Agence qui participent au Comité de spécialités pharmaceutiques et aux groupes de travail scientifiques. Les activités du Bureau de Londres se sont largement renforcées depuis le début de l'année 2000 et s'articulent autour de quatre axes principaux :

LIEN ENTRE LES ACTEURS INTERNATIONAUX DU DOMAINE DE LA SANTÉ ET L'AFSSAPS

- traitement des demandes de renseignements des firmes pharmaceutiques ou de sociétés qui les représentent, pour la plupart d'origine anglophone,
- diffusion des actions de communication de l' Afssaps parmi les acteurs de santé internationaux,
- contact avec les autorités réglementaires européennes pour des renseignements divers à la demande des agents de l' Afssaps.

PROJETS INFORMATIQUES EUROPÉENS

L'Afssaps participe très activement aux projets informatiques au niveau européen. Dans le cadre d'ICH (International Conference on Harmonization) le responsable du Bureau de Londres gère le groupe de travail responsable du standard d'échange électronique du dossier d'enregistrement du médicament harmonisé pour les Etats-Unis, le Japon et l'Europe, le eCTD (Electronic Common Technical Document) auquel participent les autorités compétentes européennes y compris l'EMA.

Par ailleurs, le Bureau de Londres assure le secrétariat du groupe de travail EudrAfssaps présidé par le Secrétaire général auquel participent les représentants de l'Afssaps impliqués dans les groupes de travail des projets informatiques communautaires (Eudravigilance, le réseau des agences Eudranet, le projet de base de données européenne du médicament et la soumission électronique) et le chef de département des systèmes d'information de l'Afssaps. Le groupe est chargé de coordonner les positions de l'Afssaps, d'évaluer l'impact des projets et de mettre en œuvre les recommandations issues de ces projets à l'Afssaps.

L'ÉLARGISSEMENT DE L'UNION EUROPÉENNE – LE PROGRAMME PERF

PERF (Pan-European Regulatory Forum) est un projet financé dans le cadre du Programme régional d'assurance qualité (PRAQ III). L'objectif de ce programme est la transposition de toutes les réglementations techniques dans les législations nationales des pays de l'Europe Centrale et de l'Est.

Le Bureau de Londres assure la représentation de l'Afssaps au Comité de pilotage du forum présidé par la Commission européenne et également au groupe de travail télématique.

BONNES PRATIQUES RÉGLEMENTAIRES – LE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

En 2000 l'EMA a lancé une initiative de « benchmarking » afin d'harmoniser, entre les autorités compétentes européennes, les bonnes pratiques réglementaires (BPR), définies comme un système qualité assurant la satisfaction des utilisateurs des produits de santé en tenant compte des contraintes réglementaires et recommandations, afin de protéger et promouvoir la santé humaine et animale.

Le Bureau de Londres assure la représentation de l'Afssaps aux réunions organisées à Londres (deux réunions en 2001). Le Bureau de Londres participe également au Comité de pilotage Assurance Qualité à l'Afssaps.

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.

DÉVELOPPER LE CONSEIL INTERNE dans le souci de mettre en adéquation les orientations françaises prises au niveau communautaire avec celles prises au niveau national.

L'unité des affaires européennes joue un rôle d'assistance aux directions pour toute difficulté juridique européenne rencontrée. 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

L'unité des 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.

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 l'Australie, la Nouvelle-Zélande, Israël, le Japon, la Hongrie et la République tchèque,
- poursuite des périodes de mise en confiance avec le Canada et les États-Unis.

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 :

- réglementation française relative à l'importation de médicaments par les particuliers,
- commercialisation en France de compléments alimentaires à base de millepertuis,
- publicité et vente sur Internet de médicaments,
- reconditionnement des médicaments,
- retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament importé,
- effets du retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament sur l'autorisation d'importation parallèle.

La mission des affaires internationales participe à la gestion et au suivi des questions internationales entrant dans les compétences de l'Afssaps. A ce titre, elle gère les relations avec les pays n'appartenant pas à l'Union européenne et non candidats à l'élargissement, dans un cadre multi- ou bilatéral.

La mission intervient, notamment en lien avec les directions de l'Afssaps, dans les activités menées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et répond 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.

La mission des affaires internationales est chargée d'établir les liens avec les postes diplomatiques, consulaires et d'expansion économique et avec les administrations des produits de santé des pays concernés.

COOPÉRATION MULTILATÉRALE

La coopération multilatérale, gérée par la mission des affaires internationales, se traduit essentiellement par une 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.

La mission des affaires internationales joue un rôle d'interface et de 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.

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, Madagascar, Maroc, Russie, 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.),
- l'accueil de très nombreuses délégations étrangères et l'organisation de manifestations à l'étranger.

L'évaluation technique des bénéfices et des risques des produits de santé 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).

Pour intégrer la progression d'activité et les nouveaux champs de compétence de l'Agence, les équipes de la DEMEB avaient été renforcées au cours de l'année 1999. En 2001, elles ont été restructurées pour améliorer l'activité d'enregistrement des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, un département de gestion a été créé pour gérer le suivi des dossiers de demande d'AMM, apporter certaines fonctions logistiques communes à toutes les activités de la direction (courrier, secrétariat, notification), élaborer avec le département informatique les outils nécessaires à cette gestion et à la constitution d'un référentiel sur le médicament. Des cellules spécialisées transversales ont été mises en place pour l'ensemble des activités d'évaluation de la DEMEB : épidémiologie, grossesse, interactions médicamenteuses et « biotox ».

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

MÉDICAMENTS

PROCÉDURE NATIONALE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1 494 décisions concernant des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été prises en 2001. Ce chiffre global d'activité sur les décisions d'AMM nationales a légèrement réduit par rapport aux années antérieures. Le nombre de modifications d'AMM (de toute nature, administrative, pharmaceutique ou médicale) est de 8 749, soit une augmentation de 2 % par rapport à 2000 confirmant ainsi la forte progression enregistrée depuis 1999 (+ 41 %).

AMM	Procédure nationale									
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
Nouvelles demandes d'AMM déposées	926	732	760	860	1 185	847	950	982	1 005	
Décisions sur AMM	764	1 272	1 534	1 784	1 507	1 765	1 751	1 532	1 494	
- octrois	388	501	732	754	812	806	782	683	632	
- autres notifications	376	671	708	941	585	867	690	611	627	
- refus	nc	95	9	89	110	72	279	238	235	
Modifications d'AMM (dont transferts)	1 828	3 298	3 842	3 900	6 691	6 022	8 480	8 590	8 749	
Renouvellement quinquennal	1 017	1 638	1 420	1 428	1 899	1 666	1 364	1 927	2 411	
Notification de validations	70	102	281	912	1 067	331	19	1	4	
Notification de retraits	-	-	718	1 099	697	1 455	1 235	357	417	

Un effort particulier a été réalisé depuis 3 ans pour maintenir le délai d'octroi des AMM nationales, en forte diminution en 2000, et le ramener à des valeurs proches de celles fixées pour les procédures européennes (110 jours). En 2001, le délai moyen observé pour l'évaluation des nouvelles demandes d'AMM (1er tour) est remonté à 159 jours, contre 118 jours en 1999 et 2000 sans atteindre 220 jours comme en 1998. Cet objectif avait pu être atteint grâce à la mise en place d'une unité de gestion des dossiers. Cette réforme a été étendue à l'ensemble de l'enregistrement des AMM, mais les délais n'ont pu être limités, en raison d'un accroissement de l'activité d'évaluation au niveau européen (renouvellements quinquennaux, extensions d'indications et modifications notamment) ou français (travaux sur les génériques, croissance très importante du nombre de modifications d'AMM du fait de restructurations importantes du secteur pharmaceutique français). L'objectif d'amélioration des procédures de production des AMM sera néanmoins poursuivi 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 2001, l'Agence a publié au Journal Officiel 4 mises à jour du répertoire des génériques, et a délivré plus de 424 autorisations de mise sur le marché pour des médicaments génériques. La dernière version du répertoire des génériques comprend 251 spécialités de référence et 1 124 spécialités génériques correspondant à 108 principes actifs et associations. Seules les spécialités commercialisées en ville et remboursées sont inscrites au répertoire des génériques.

PROCÉDURES EUROPÉENNES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Procédure de reconnaissance mutuelle

Depuis 1995, le nombre de procédures incluant la France en tant qu'état de référence augmente progressivement. Il convient de rappeler que, contrairement à la procédure centralisée, le choix de l'état de référence appartient à la firme. Par ailleurs, le pourcentage de procédures ayant abouti à un retrait a légèrement diminué.

Activité	Procédure de reconnaissance mutuelle							Total
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
Nombre total de procédures gérées par la France	5	45	83	91	102	144	142	612
France État de référence	3	8	9	17	22	26	30	115
France État concerné	2	37	74	74	80	118	112	497
dont nombre de retraits	0	16	33	22	22	57	40	190

Procédure centralisée

En 2001 et dans le cadre de la procédure centralisée, la France a été choisie comme rapporteur ou co-rapporteur pour 12 % des dossiers de nouvelles demandes soumis. En ce qui concerne les modifications et les mesures de suivi, leur nombre ne cesse de croître générant une augmentation proportionnelle d'activité.

Activité	Procédure centralisée							Total
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis	32	29	70	67	64	62	67	391
France rapporteur ou co-rapporteur	10 (31 %)	6 (20 %)	13 (18 %)	14 (21 %)	11 (17 %)	7 (11 %)	8 (12 %)	69 (17 %)
France destinataire (non rapporteur ni co-rapporteur)	22	23	57	53	53	55	59	322

AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), prévue par l'article L.5121.12 du code de la santé publique, est une procédure de mise à disposition exceptionnelle de médicaments prometteurs, ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette procédure, mise en place en 1994, permet de traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.

Les ATU dites de 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 d'AMM 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 parfaitement définis selon un protocole d'utilisation thérapeutique. 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, à la demande et 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.

La liste des médicaments disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte figure sur le site Internet de l'agence www.afssaps.sante.fr. Le nombre de patients traités dans le cadre d'ATU de cohorte est estimé à 59 000 en 2000 et 89 750 en 2001.

Activité	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte							
	Août-décembre 1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Nouvelles demandes	3	83	14	6	15	14	12	14
- Octrois	2	72	11	5	11	9	10	8
- Refus	1	11	3	1	4	1	2	6
Modifications ou renouvellements	0	13	36	48	35	26	21	10
Retraits	0	0	0	0	0	1	0	2

Activité	Autorisation temporaire d'utilisation nominative							
	Août-décembre 1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Nombre de médicaments (cumulé)	91	229	318	375	447	496	511	554
Octrois	747	15 642	24 012	23 289	28 077	26 926	26 833	23 285
Refus	6	797	438	430	435	624	488	257
Nombre d'AMM*	0	8	25	6	19	27	15	14

* nombre de médicaments en ATU ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché

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 à 3 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 de cohorte, 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 nominatives, 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.

Un texte de mise au point présentant l'ensemble du dispositif ATU a été élaboré en 2001. Il est disponible sur demande et figure également sur le site de l'Agence (www.afssaps.sante.fr).

AUTORISATIONS D'IMPORTATION ET D'EXPORTATION

En 2001, 37 805 dossiers ont été traités (35 338 en 2000) dont 20 837 pour l'importation et 16 968 pour l'exportation.

Activité	Autorisations d'importation					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Autorisations d'importations	5 716	6 802	10 032	11 151	12 230	14 821
Ampliations d'AMM	2 602	2 342	2 863	6 320	6 805	5 985
Autorisations d'importations de produits sanguins labiles	24	36				29
Autorisations de collecte de produits sanguins labiles				2	2	2
Total importations	8 318	9 144	12 895	17 495	19 073	20 837

Activité	Autorisations d'exportation					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Déclarations d'exportations	2 569	2 912	1 597	1 787	968	676
Certificats et attestations délivrés à la demande des différents opérateurs ou Etats importateurs :						
- certificats de libre vente	14 465	16 458	13 509	13 855	12 767	13 265
- attestations d'exportation	184	412	556	370	162	153
- certificats OMS			497	2 068	184	213
- autres certificats	1 509	1 083	962	135	2 184	2 664
Total exportations	18 727	20 865	17 121	18 215	16 265	16 968

Importation + exportation	Autorisations d'importation et d'exportation					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Total	27 045	30 009	30 016	35 710	35 338	37 805

Depuis avril 1999, l'Agence prend en charge le traitement des demandes d'importation de produits sanguins labiles, précédemment assuré par la Direction générale de la santé et l'Etablissement de Transfusion Sanguine.

Ces statistiques ne prennent pas en compte les demandes d'importation émanant de particuliers ainsi que les demandes d'informations des services des douanes au sujet de produits importés. En 2001, 782 demandes de particuliers ont été examinées (962 en 2000) et ont donné lieu à 175 autorisations d'importation (331 en 2000).

Enfin, une activité non prise en compte dans les statistiques concerne les demandes d'informations émanant des homologues de l'Agence au sujet des produits exportés parallèlement en provenance de France. 384 demandes ont été traitées en 2001 contre 296 en 2000.

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 6 et 8 semaines. Ce délai peut notamment s'expliquer par le fait qu'un nombre important de dossiers d'exportation sont incomplets et ne peuvent donc pas garantir une totale transparence à l'égard des autorités sanitaires destinataires (traduction de l'AMM en anglais ou en espagnol non conforme ou incomplète, défaut de données relatives au médicament ou au fabricant...).

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

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.

En 2001, une mission « préparations hospitalières » a été créée au sein de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques. Afin d'élaborer et de mettre en place un dispositif de déclaration de l'ensemble des préparations hospitalières réalisées à l'échelon national, un recensement des préparations a été réalisé auprès d'une vingtaine de pharmacies à usage intérieur et d'établissements pharmaceutiques autorisés au sein des établissements de santé. Ce recensement, en cours d'analyse, a pour objectif d'identifier :

- les préparations pouvant être remplacées par des spécialités pharmaceutiques disponibles et bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU,
- les préparations pouvant être indispensables et effectuées en grandes quantités afin de rechercher les moyens de les orienter vers le processus d'autorisation de mise sur le marché,
- les préparations les plus à risque pour la santé publique.

Cette démarche s'accompagne de la mise en place de réunions de réflexion avec les principales pharmacies concernées ainsi que de groupes d'experts multidisciplinaires chargés de l'évaluation. Par ailleurs, pour promouvoir la bonne qualité pharmaceutique de ces produits, l'Afssaps établit un guide des bonnes pratiques des préparations hospitalières qui sera disponible en 2002.

AVIS SCIENTIFIQUES

Cette activité continue de croître. Depuis 1994, 590 avis ont été donnés à l'industrie, dont 95 en 2001. 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 43 reprises, prenant 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								
	1994 (sept./déc.)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Total
Nombre demandes	12	64	72	76	84	96	91	95	590

	Avis scientifiques par domaines pathologiques					
	Anti-rétroviraux	Anti-cancéreux	Système nerveux central	Maladies osseuses	Anti-infectieux	Cardiovasculaire
Demandes (%)	15 %	22 %	10 %	8 %	8 %	10 %

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 produits de santé regroupent la gestion et l'évaluation des lettres d'intention et des déclarations d'effets indésirables graves susceptibles d'être liés à ces recherches et les déclarations de faits nouveaux, 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 sur les produits de santé sont recueillies par la DEMEB au sein d'une unité faisant fonction de guichet unique (unité essais cliniques et Loi Huriet). Ces dossiers font ensuite l'objet d'une évaluation technique par les directions concernées. Le guichet unique coordonne également le suivi de la réglementation en matière d'essais cliniques (Loi Huriet). L'unité essais cliniques et Loi Huriet est aussi responsable de l'ensemble des activités concernant les essais cliniques de médicaments et assure le secrétariat du groupe d'experts compétent en matière de recherche biomédicale portant sur le médicament. Ce groupe donne également des avis sur la réalisation de certaines recherches biomédicales, examine les lettres d'intention des promoteurs de recherche biomédicale. Enfin, il analyse les effets indésirables graves de recherches biomédicales et propose le cas échéant, toute mesure utile.

Par ailleurs, dans le cadre des dispositions prévues par l'article L.5126-1 du code de la santé publique, l'unité instruit les demandes d'autorisations émanant de pharmacies à usage intérieur (P.U.I.), de distribuer à d'autres P.U.I. des produits, substances ou médicaments, dans le cadre de recherches biomédicales.

Dossiers	Essais cliniques portant sur le médicament							
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Dossiers de sécurité virale				130	125	66	98	105
Autorisations de lieux de recherches (sans bénéfice individuel direct) ⁽¹⁾	143	110	150	210	229	166	237	168
Lettres d'intention d'essais cliniques (initiales)	1 519	1 393	1 467	1 460	1 479	1 391	1 333	1 169
Lettres d'intention d'essais cliniques (complémentaires)								2 034
Suspensions d'essais	18	10	22	20	19	12	31	45
Déclarations obligatoires d'effets indésirables au cours des essais	4 867	9 500	13 000	23 768	31 907	33 963	41 905	44 214
Autorisations de distribution P.U.I.								15

(1) Tous produits de santé confondus (médicaments, dispositifs, produits cosmétiques).

L'unité essais cliniques et Loi Huriet participe aux travaux de transposition de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments ainsi qu'aux travaux de réflexion sur la loi Huriet. Elle élabore des répertoires d'essais cliniques portant sur les traitements des maladies rares et des hépatites.

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, 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	2001
Commerce intérieur : total	393	602	550	860	632	616	1058	1096	1 211
- fabricants	33	81	105	224	136	70	97	88	97
- façonniers	14	30	66	34	57	42	111	78	64
- dépositaires	4	6	22	33	24	11	4	31	29
- transitaires	23	15	18	19	8	12	42	53	57
- scientifiques	319	470	339	550	407	481	602	686	748
- grossistes							183	127	178
- psychotropes							19	33	38
Export / import : total	1 158	1 293	1 560	1 610	1 323	1 610	6 491	10 922	10 650
- permis d'importation de stupéfiants	286	292	396	446	409	552	3 089	718	708
- permis d'exportation de stupéfiants	872	1 001	1 164	1 164	914	1 058	1 191	1 155	1 092
- permis d'importation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	1 120	2 050	1 943
- permis d'exportation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	650	6 999	6 907
- attestations d'importation de psychotropes (tab. IV)	328	287	307	462	569	651	174	sans objet	sans objet
- attestations d'exportation de psychotropes (tab. IV)	122	142	165	239	588	607	196	sans objet	sans objet
- déclarations préalables à l'exportation (tab. III)	180	155	206	414	239	291	71		

PRODUITS BIOLOGIQUES

L'évaluation des produits biologiques et biotechnologiques concerne les médicaments, produits sanguins labiles, produits de thérapie génique, produits de thérapie cellulaire, cellules, tissus et organes et produits thérapeutiques annexes. Les médicaments concernés regroupent les vaccins, les allergènes, les médicaments dont les

substances actives sont obtenues par des procédés d'extraction à partir de matériaux d'origine biologique (micro-organismes, tissus et liquides biologiques d'origine humaine ou animale ...), les médicaments issus des biotechnologies (protéines recombinantes obtenues à partir de génie génétique), les médicaments dérivés du sang, les produits stables obtenus à partir du plasma humain (albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines).

MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES ET ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES

Ils sont évalués dans le cadre de la procédure nationale ou des procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché. Au total en 2001, 25 produits ont été évalués dont 18 en procédure européenne. Ces médicaments font tous l'objet d'une évaluation des mesures prises pour assurer leur sécurité vis-à-vis des virus conventionnels et du risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible.

En 2001, la France a été désignée comme rapporteur ou co-rapporteur pour l'évaluation de deux nouveaux médicaments innovants issus de la technologie de l'ADN recombinant. Pour la première fois, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché répondant au nouveau format (common technical report) a été déposé. Cette présentation, issue des travaux de l'International Conference for Harmonization deviendra obligatoirement applicable à partir de juillet 2003.

Le décret prévoyant les conditions d'application des dispositions dérogatoires au monopole pharmaceutique prévues par l'article L.4211-6 du code de la santé publique pour l'autorisation nominative de préparation et de délivrance d'allergènes préparés pour un seul individu (APSI) est en cours de finalisation. Il définit notamment le contenu du dossier technique de référence permettant l'évaluation de ces préparations.

PRODUITS SANGUINS LABILES

Le groupe de travail « Evaluation des produits sanguins labiles » (GTE-PSL) est composé d'experts externes, de représentants de l'Etablissement Français du Sang (EFS) et des autres services de l'Afssaps concernés par les produits sanguins labiles (PSL) et les dispositifs médicaux. Sur la base de dossiers présentés par l'EFS, il évalue la qualité, la sécurité pour le donneur et le receveur et, le cas échéant, l'efficacité des PSL dans le cadre de leur inscription sur la liste officielle des PSL ou dans le cadre d'une modification des procédés de prélèvement ou de préparation. Ce groupe peut ainsi être amené à proposer des modifications des règles de prélèvement des donneurs en fonction des contraintes liées à ces nouvelles technologies. Il est également impliqué dans toute question relative à la liste des PSL, à leurs caractéristiques et à la révision des Bonnes Pratiques Transfusionnelles. En 2001, le GTE-PSL s'est réuni à 7 reprises pour examiner 34 dossiers (26 nouveaux dont 20 autorisés et 8 compléments de dossiers). Il a par ailleurs évalué des dossiers de globules rouges déleucocytés (7 nouveaux dont 3 autorisés et 3 compléments de dossiers), des dossiers de concentrés de plaquettes déleucocytés (3 nouveaux dossiers dont 2 autorisés), des dossiers de plasmas déleucocytés (16 nouveaux dont 12 autorisés et 5 compléments de dossiers). Par ailleurs, le GTE-PSL a rendu, en 2001, un avis sur les sujets suivants :

- nouvelle grille d'évaluation des dispositifs médicaux (liste des dossiers à fournir dans le dossier de demande d'évaluation des PSL) élaborée par l'unité PSL,
- nouvelle procédure de fonctionnement du GTE-PSL élaborée par l'unité PSL,
- projet de norme NF "poches en plastique souple pour le sang et les produits du sang",

- conséquences de la filtration du sang total sur les facteurs de coagulation du plasma pour fractionnement issu du sang total filtré en ligne, utilisé pour la préparation d'une colle biologique,
- utilisation d'un dispositif à micro-ondes spécifique pour la décongélation du plasma,
- utilisation d'une solution de cryoconservation pour les concentrés plaquettaires,
- suivi des contrôles de qualité des PSL dont les plasmas.

Les principales questions abordées en 2001 dans le cadre de l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits sanguins concernent :

- la place du dépistage des antigènes et des ARN du VIH et du VHC dans la qualification biologique des greffons (organes, tissus et cellules). Le rapport rendu public en juillet 2001 est disponible sur le site www.afssaps.sante.fr,
- la révision des mesures en vigueur dans la qualification des dons de sang,
- l'implication de l'Agence dans l'élaboration de la directive "sang" de la Commission européenne et dans la révision des recommandations du conseil de l'Europe pour la préparation des produits sanguins.

PRODUITS DE THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE ET CELLULES

Les thérapies géniques (TG) et thérapies cellulaires (TC) ont été définies dans la loi du 28 mai 1996. Les produits de thérapie génique sont définis comme tout produit visant à transférer du matériel génétique. Il s'agit des plasmides (nus ou vectorisés), des virus (adénovirus, rétrovirus) ou les cellules les produisant, des cellules génétiquement modifiées. Ces produits peuvent être utilisés, soit directement chez le patient (utilisation *in vivo*), soit pour traiter des cellules du patient avant ré-administration (utilisation *ex vivo*). Ce dernier cas représente alors une combinaison de la thérapie génique (utilisation d'un produit de thérapie génique) et de thérapie cellulaire. Le but de la thérapie génique est d'apporter au patient, sous la forme d'une séquence génétique exogène, une information essentielle à la production d'une protéine qui assurera alors la restauration ou la mise en route d'une fonction nécessaire à traiter une pathologie.

La thérapie cellulaire comprend l'utilisation, à des fins thérapeutiques, de cellules ou populations cellulaires, permettant de restaurer ou d'apporter une fonction physiologique. Les cellules peuvent être autologues (le patient reçoit ses propres cellules après traitement de celles-ci *ex vivo*), soit allogéniques (cellules prélevées chez des donneurs puis administrées au patient), soit encore xénogéniques (cellules prélevées sur des animaux et administrées à des patients après préparation).

Le décret n° 2001-909 du 1er octobre 2001 précise les modalités d'autorisation applicables aux établissements ou organismes (préparant, transformant, conservant et distribuant les cellules ou les produits de thérapie génique et cellulaire), produits ou procédés, essais cliniques (utilisant ces produits). Avant même la parution de ce décret, les projets d'essais cliniques ont été soumis à l'Afssaps pour examen (notamment sécurité virale) par des groupes d'experts.

Concernant les produits de thérapie génique, l'essai est autorisé après que l'Afssaps a jugé acceptable l'ensemble du dossier, tant au plan de la santé publique (critères de qualité, sécurité, efficacité du produit, pertinence du protocole clinique), que des risques pour l'environnement (réglementation concernant les organismes génétiquement modifiés, avec consultation des commissions concernées soit la commission de génie génétique et la commission d'étude de la dissémination des produits issus de génie biomoléculaire). La procédure actuelle fait intervenir l'Afssaps comme guichet unique pour ces deux commissions.

Concernant la thérapie cellulaire, 83 essais ont été évalués à ce jour, dont 23 pendant l'année 2001. 9 ont reçu un avis favorable, 5 un sursis à statuer et 9 essais sont en cours d'évaluation. Sur l'ensemble des essais évalués en 2001, 74 % concernent des cellules autologues (59 % de cellules souches hématopoïétiques et 41 % d'autres types de cellules) et 26 % des cellules allogéniques (50 % des cellules souches hématopoïétiques et 50 % d'autres types cellulaires).

Concernant les autorisations d'importation et d'exportation de cellules à usage thérapeutique, 91 autorisations d'importation ont été délivrées en 2001 (81 % de cellules souches périphériques et de cellules issues du sang placentaire et 19 % de lymphocytes) et 13 autorisations d'exportation (85 % de cellules souches périphériques et de cellules issues du sang placentaire et 15 % de lymphocytes).

TISSUS

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. Un état des lieux des procédés mis en œuvre pour chaque banque de tissus a été réalisé dans le cadre des autorisations de « banques de tissus » et des autorisations d'importation et d'exportation délivrées par la DIE. En août 2001, 22 dossiers « banques de tissus » et 24 dossiers de demandes d'importation/exportation ont été évalués, et environ 130 procédés ont été recensés (en moyenne 5 procédés par banque de tissus). Un décret visant à autoriser les procédés mis en œuvre par chaque banque de tissus devrait être publié courant 2002. En ce qui concerne la sécurité des greffons, un travail de révision du décret et des arrêtés relatifs à la qualification biologique des organes, tissus et cellules sont en cours d'élaboration.

PRODUITS THÉRAPEUTIQUES ANNEXES

Les produits thérapeutiques annexes (PTA) sont définis, dans la loi du 1er juillet 1998, comme tout produit entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation. Le décret définissant les conditions d'autorisation de ces produits après évaluation des conditions garantissant leur qualité, leur innocuité et leur efficacité est en cours de rédaction.

PRODUITS COSMÉTIQUES

En 2001, les principaux thèmes traités par la commission de cosmétologie ont concerné :

- l'évaluation des substances prévues dans le projet de 26^{ème} directive d'adaptation au progrès technique de la directive 76/768/CEE avec une attention particulière portée aux sujets : ingrédients issus du corps humain ; dérivés animaux ; teintures capillaires ; substances parfumantes,
- évolution des dispositions sur les ingrédients d'origine animale au regard des dispositions suivies pour le domaine alimentaire,
- actualisation de la méthode de contrôle de la qualité microbiologique des produits cosmétiques,

- contrôle de qualité des produits destinés aux enfants en bas âge (shampoings, laits de toilette),
- évaluation d'ingrédients ciblés avec notamment les éthers de glycol, l'aluminium, le fluor, la DHEA et dérivés.

Les trois groupes de travail : ingrédients, essais cliniques et cosmétovigilance se sont réunis quinze fois et l'avancée de leurs travaux se traduit essentiellement par :

- la mise en place, en liaison avec l'INRS, d'une procédure collaborative d'évaluation du risque pour le consommateur des substances chimiques nouvelles à usage cosmétique notifiées dans le cadre de la directive 67/548/CEE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses,
- la publication au JORF d'une traduction en nomenclature INCI de la liste des substances réglementées afin de faciliter et de clarifier l'étiquetage des produits,
- la mise en place d'une procédure d'évaluation de demande de dérogation d'inscription d'ingrédient sur l'étiquetage d'un produit afin de pouvoir répondre dans les délais impartis aux demandes de la DDCCRF,
- le positionnement de l'expertise nationale sur la question de l'expérimentation animale dans le cadre de l'évaluation de la sécurité d'emploi des produits finis,
- l'élaboration d'une proposition de mise en œuvre d'un système national de cosmétovigilance sur la base de formulaires standardisés de recueil à destination des professionnels de santé et des industriels,
- la préparation d'un document d'information destiné aux acteurs impliqués dans la réalisation des essais cliniques en cosmétologie abordant essentiellement les critères à prendre en compte pour une déclaration d'essai et pour une autorisation de lieu,
- la prise en compte de thématiques spécifiques avec, en particulier, le cas de produits contenant des substances antifongiques, des dérivés terpéniques, substances susceptibles d'exercer une activité hormonale, associant de l'alcool et des AMA ou présentés sous forme d'aérosols.

DISPOSITIFS MÉDICAUX

Le marché des dispositifs médicaux est un marché mondial. Les États-Unis représentent plus de 40 % de ce marché, l'Europe près de 30 % et la France 5 %.

La mise sur le marché des dispositifs médicaux dans les États membres de l'Union européenne nécessite l'apposition préalable par leurs fabricants d'un marquage CE. Ce marquage CE matérialise la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité définie par les directives européennes de type « nouvelle approche » relatives aux dispositifs médicaux. En fonction du risque associé à l'utilisation du dispositif, cette conformité est, soit attestée par le fabricant seul, soit évaluée par un organisme dit notifié, désigné par l'autorité compétente de l'État membre. Pour la France, il s'agit du G-MED.

Le principe de la « nouvelle approche », selon lequel les États membres doivent autoriser la libre circulation des produits satisfaisant à certaines exigences, nécessite une surveillance du marché efficace. En effet, contrairement à ce qui est fait pour le médicament, l'autorité compétente n'intervient pas dans le processus de marquage CE. Le fabricant qui appose le marquage CE sur son dispositif médical est responsable de sa mise sur le marché. L'Afssaps surveille la mise sur le marché des dispositifs médicaux par le contrôle des conditions de mise sur le marché et leur conformité à la réglementation (examen de dossiers, inspections chez les fabricants), la réévaluation du rapport bénéfice/risque d'un type de dispositif et sa conformité à l'état des

connaissances, l'évaluation des signalements d'incidents survenus lors de l'utilisation des dispositifs médicaux (matériovigilance).

La Cellule procédures européennes de la DEDIM, mise en place au mois d'avril 2001, est en charge des problèmes relatifs à l'application et à l'interprétation des directives européennes, concernant les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro.

Plus de 200 dossiers ont été traités en 2001, ayant pour objet des questions relatives :

- au statut de produits frontières dispositifs médicaux / médicaments, dispositifs médicaux / cosmétiques, dispositifs médicaux / protection individuelle, ...
- à la classification,
- à la réglementation et conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux, dispositifs médicaux sur mesure, émanant de fabricants, d'organismes notifiés, des autorités compétentes européennes.

La cellule procédures européennes contribue aux travaux européens d'élaboration et de modification des textes réglementaires dans ce domaine. Elle travaille en étroite collaboration avec les services de la Commission européenne en charge des dispositifs médicaux au sein de la Direction générale entreprises, et les autorités compétentes européennes. La cellule procédures européennes assure également l'application des directives européennes en matière de suivi des informations relatives aux certifications, et aux retraits de certifications CE communiquées par les organismes notifiés. Elle participe activement aux groupes de travail informels, mis en place sous l'égide de la Commission européenne, parmi lesquels :

Marketing Surveillance Operation Group

Une réflexion, initiée lors de la présidence portugaise de la Commission européenne a permis la création du groupe de travail « MSOG » auquel participe des représentants des différentes autorités compétentes et de la Commission européenne. La DEDIM participe activement aux travaux du groupe qui s'est réuni pour la première fois le 23 octobre 2001. Cette première réunion a permis de comparer les méthodes de travail au sein des différentes autorités compétentes en matière de surveillance du marché et de définir des axes de travail pour les prochaines réunions. L'objectif principal du « MSOG » est de parvenir à harmoniser les pratiques de surveillance du marché et à favoriser la communication entre les Etats membres. Une présentation du programme de travail à venir sera faite lors de la présidence espagnole de la Commission européenne en janvier 2002.

Medical Devices Expert Group

Ce groupe réunit à la fois des représentants des autorités compétentes européennes, de l'industrie du dispositif médical et des organismes notifiés.

Les réunions trimestrielles du groupe offrent la possibilité d'échanger des informations et d'engager une réflexion commune et une concertation entre autorités compétentes, industriels et organismes notifiés, sur tout sujet d'intérêt communautaire.

Clinical Evaluation Task Force

Ce groupe de travail, créé en juin 2001 et présidé par la France, est chargé d'élaborer des recommandations dans le domaine de l'évaluation clinique, destinées à la fois aux fabricants et aux organismes notifiés.

Global Harmonization Task Force

Ce groupe, présidé par l'Australie, est un forum permettant aux représentants des autorités administratives (Union européenne, Etats-Unis, Canada, Japon, Australie) et

de l'industrie de travailler sur l'harmonisation des pratiques réglementaires dans le domaine des dispositifs médicaux.

La France participe activement aux travaux de 2 sous-groupes : Post Market Surveillance et Vigilance (SG2), Système Qualité et BPF (SG3).

L'année 2001 a été marquée par le bilan d'application des directives relatives aux dispositifs médicaux entrepris par la Commission européenne, tel que prévu par la directive 93/42/CEE en son article 11. Les propositions françaises ont largement été relayées dans le rapport de la Commission européenne qui sera prochainement soumis au Conseil, et qui devrait conduire à certaines modifications des directives.

ÉVALUATION

Le département des dispositifs médicaux est en charge de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des dispositifs. Conformément aux dispositions prévues par les directives européennes en matière de dispositifs médicaux, cette évaluation est faite aujourd'hui après la mise sur le marché, soit, à froid, dans le cadre de la surveillance du marché, soit, à chaud, à la suite de signalements de matériovigilance.

Ce travail d'évaluation s'accompagne d'une importante activité en matière d'élaboration des référentiels normatifs. Quelle que soit son origine, l'évaluation menée peut conduire à définir des conditions particulières ou des restrictions d'utilisation. Elle peut également conduire à une publication des résultats qui concourt à institutionnaliser la démarche. L'évaluation du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux est à la fois interne et externe. Chaque thème d'évaluation fait l'objet de la constitution d'un groupe d'experts extérieurs dont les travaux sont conduits par les évaluateurs de la DEDIM.

L'année 2001 a été marquée par une augmentation conséquente des sujets abordés. Cette situation fait suite à la volonté de l'Afssaps de constituer un pôle de compétence et de consolider son organisation pour faire face aux besoins d'évaluation et de contrôle de marché. Ceci s'est traduit en 2001 par la poursuite des thèmes déjà engagés en 2000.

THÈME	ACTIONS MENÉES
<ul style="list-style-type: none"> ■ Évaluation des prothèses mammaires implantables PMI dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Levées et renouvellements de suspension, ■ proposition par l'Afssaps de son cahier des charges d'évaluation à la Commission européenne, ■ publication d'une communication européenne reprenant les propositions de l'Afssaps.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Évaluation du rapport bénéfices/risques endoprothèses aortiques destinées au traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Suspension d'un produit, ■ émission d'une recommandation d'utilisation, ■ émission d'un protocole de suivi.

Plusieurs autres thèmes ont été engagés.

THÈME	ACTIONS MENÉES
■ Évaluation du rapport bénéfice/risque des dispositifs de curiethérapie endocoronaires.	■ Restriction d'utilisation des dispositifs médicaux utilisant des rayonnements bêta au traitement de la 2 ^e resténose coronarienne intrastent diffuse.
■ Contrôle du marché des compresses non stériles.	■ Mesure de contamination par la DLC des produits.
■ Évaluation et contrôle du marché des appareils de mesure automatique de la pression artérielle.	■ Constitution d'un groupe d'experts dans le cadre du contrôle, ■ contact et demande d'informations aux fabricants dans le cadre de l'évaluation.
■ Contrôle du marché des gants latex.	■ Mesure par la DLC des allergènes du latex.
■ Contrôle du marché des produits de comblements des rides.	■ Constitution d'un groupe d'experts, ■ contact et demande d'informations aux fabricants.

Une mission interne à la DEDIM a également été constituée pour répondre aux recommandations amenées par la circulaire de mars 2001 relative aux risques de transmission des ATNC. Un groupe de travail, aidé de 3 sous-groupes, a la charge d'évaluer entre autre les dispositifs médicaux réutilisables, les procédés de désinfections et de stérilisations. C'est dans ce contexte et cette dynamique que l'Afssaps a interdit la réutilisation des pinces à biopsie endoscopique digestive en juillet 2001. L'ensemble de ces travaux dont la durée est limitée dans le temps ne doit pas cacher les autres actions permanentes tels que :

- l'évaluation des dispositifs médicaux incorporant des produits d'origine animale (58 dossiers traités),
- l'évaluation des dossiers d'essais cliniques (241 dossiers traités) et des effets indésirables graves (153 événements déclarés),
- l'enregistrement des fabricants de dispositifs médicaux de classe 1 (584 enregistrements),
- la délivrance de certificat de vente libre,
- l'aide apportée aux développements des référentiels techniques (mammographie, radiothérapie) dans le cadre du contrôle qualité des dispositifs médicaux,
- les réponses aux sollicitations très nombreuses des fabricants, des établissements de soins, des autres institutions...

Il est indispensable pour l'avenir de développer et consolider les méthodes de travail afin d'optimiser et d'harmoniser les pratiques. Il est également nécessaire de mettre en place un programme d'évaluation et de contrôle de marché pluriannuel.

La publication attendue d'un décret sur la déclaration à l'Afssaps de la mise en service des dispositifs médicaux de catégories IIb et III, la publication de la nomenclature internationale GMDN, la multiplicité des sujets, la nécessité d'être moteur dans le paysage européen dans la surveillance du marché des dispositifs médicaux, conduit à poursuivre le développement des équipes en 2003.

CONTRÔLE DE QUALITÉ DES ÉQUIPEMENTS BIOMÉDICAUX

L'année 2001 a également vu la publication du décret n° 2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux, prévu par l'article L.5212-1 du code de la santé publique.

Ce décret devrait permettre de renforcer la sécurité de l'exploitation des dispositifs médicaux dont les performances sont susceptibles de se dégrader au cours du temps, complétant ainsi les dispositions réglementaires concernant la sécurité des dispositifs médicaux jusque-là limitées à la mise sur le marché. Il prévoit notamment l'instauration, pour certains dispositifs médicaux, d'un contrôle de qualité. Les travaux relatifs aux modalités du contrôle des dispositifs médicaux radiogènes ont été engagés par l'Afssaps dès l'automne 2001.

DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

ENREGISTREMENT DES RÉACTIFS

Les modalités de mise sur le marché et de contrôle de la qualité et de la sécurité des réactifs de biologie médicale, et, plus largement, des instruments et appareils de laboratoires d'analyses relèvent de deux réglementations.

Le décret n° 96-351 du 19 avril 1996 décrit les modalités d'enregistrement des réactifs, qui est préalable à la mise sur le marché avec examen d'un dossier. Le décret prévoit également l'évaluation des performances pour les paramètres les plus sensibles avant leur commercialisation, ainsi que des réévaluations périodiques concernant l'ensemble des réactifs présents sur le marché pour une catégorie d'analyse donnée. Les réactifs mentionnés à l'article L.4211-1 du Code de la santé publique, communément appelés autotests, sont soumis au même régime que les réactifs de laboratoire.

La loi du 1^{er} juillet 1998 a élargi les missions de l'Agence aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro autres que les réactifs de laboratoire et les autotests : automates et accessoires de laboratoire, notamment.

Depuis juin 2000 un nouveau régime juridique s'est mis en place, étendu à l'ensemble des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

La directive n° 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro a été transposée en droit français par l'ordonnance n° 2001-198 du 1^{er} mars 2001, dont les décrets d'application seront publiés courant 2002. Il s'agit d'une directive basée sur l'engagement des industriels à respecter des exigences essentielles de conception, de fabrication et de performance pour apposer le marquage CE sur les produits avant de les commercialiser. Pour cela, les industriels ont la possibilité de s'appuyer sur des normes harmonisées lorsqu'elles existent, ce qui garantit un niveau minimal de sécurité et de qualité. Pour les produits les plus sensibles énumérés dans l'Annexe II de la directive, les industriels doivent en plus appliquer des spécifications techniques communes, avec contrôle de la conformité par des organismes habilités par les autorités compétentes des Etats membres et notifiés à la Commission européenne. En France, il s'agit du G-Med. Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro font l'objet d'une notification à l'Afssaps lors de leur commercialisation. L'Agence assure le contrôle et la surveillance *a posteriori* des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, que ce soit par la vérification de la conformité du marquage CE, mais aussi par l'évaluation des performances des produits présents sur le marché. Elle a également pour objectif de proposer à la Commission européenne, en collaboration avec l'AFNOR, des projets de normes en matière de diagnostic in vitro.

Entre 2000 et 2003, une période transitoire de coexistence des deux réglementations est prévue (enregistrement des réactifs et marquage CE).

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Dépôt de dossiers	1 785	1 455	1 210	1 139	1 365	1 270	1 400	827	463
Enregistrement des réactifs	1 208	1 854	3 130 (dont rattrapage 1220)	1 569	1 211	1 760	1 780	1 109	608
Radiation de dossiers	135	3 533	1 940	508	910	895	383	306	643
Dossiers à instruire au 31 décembre de l'année	5 338	3 412	868	180	195	210	250	117	295

En 2001, 608 réactifs ont été enregistrés. 463 nouveaux dossiers ont été déposés, dont 2 RIA (plus 40 renouvellements). A la diminution de l'activité d'enregistrement des réactifs, correspond à l'inverse un développement important de la charge de travail liée au marquage CE des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, avec la réception des déclarations de marquage (1797 en 2001) et l'examen des documentations techniques. De plus, plusieurs réévaluations de réactifs ont été initiées en 2001, 3 réévaluations techniques (réactifs de dosage de la sous-unité libre de l'hCG, réactifs de détection des anticorps de type IgG et totaux et cartes de contrôle ultime au lit du malade) et deux réévaluations sur dossier (réactifs de dosage des D-dimères et celle des réactifs de dosage de l'hémoglobine A1c).

859 fiches de contrôle de lots ont été adressées par les industriels en 2001. La diminution de l'activité d'enregistrement des réactifs a permis à l'unité de se redéployer sur les nouvelles missions en rapport avec la réglementation européenne, dans le cadre notamment du contrôle de marché lié au marquage CE des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. 1797 déclarations de marquage ont été reçues, et un certain nombre d'examen des documentations techniques a été réalisé.

CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ DES ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

Le contrôle de qualité a pour but d'apprécier la valeur des résultats obtenus par chacun des laboratoires de biologie médicale, compte tenu des techniques, des réactifs et du matériel employé, en les comparant, le cas échéant, avec les résultats obtenus par l'ensemble des laboratoires habilités à exécuter ces mêmes catégories d'analyses. L'Afssaps exécute au plan technique le contrôle de qualité des analyses de biologie médicale et tient à jour le fichier des laboratoires publics ou privés. Les aspects scientifiques, techniques, administratifs et financiers font l'objet d'avis de la commission du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale, placée auprès du ministre chargé de la santé. Le secrétariat de la commission est assuré par la Direction générale de la santé.

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale a concerné environ 5 300 structures privées et publiques en 2001.

Laboratoires inscrits au Contrôle National de qualité	Nombre
Laboratoires privés ou assimilés	4 157
Laboratoires hospitaliers	947
Laboratoires EFS	131
Laboratoires des Centres anti-cancéreux	36
Laboratoires des Armées	24
Laboratoires "empreintes génétiques"	24
Total	5 319

Bien que le nombre de laboratoires inscrits dans le fichier soit sensiblement le même depuis 1998, environ 800 mises à jour ont été effectuées en 2001 du fait des restructurations, des créations ou des fermetures des laboratoires.

Type de mise à jour	Nombre
Créations	52
Modifications	639
Radiations	88
Total mises à jour	779

En 2001, 37 opérations ont été réalisées. Les domaines de la biologie concernés par ce contrôle national de qualité sont les mêmes qu'en 2000. En 2001, ces opérations ont concerné environ 62 000 dossiers.

Catégorie des opérations	Nombre d'opérations en 2001	Nombre moyen de LABM contrôlés
Allergie	1	2 342
ARN VHC	1	144
Auto-immunité	1	1 717
Bactériologie	2	4 366
Biochimie	3	4 178
Blot VIH	1	199
Cellules souches CD34	1	51
Dépistage néonatal	2	35
Détermination du HLA-B27	1	81
Dosage des médicaments	1	2 072
Empreintes génétiques	2	24
Gazométrie sanguine	1	964
Hématologie	3	4 550
Histocompatibilité	5	42
Hormone de croissance	2	97
Hormonologie-Marqueurs tumoraux	2	2 998
Parasitologie	1	4 367
Plombémie	2	70
Sérologie virale	2	3 449
Trisomie 21	2	72
Typage lymphocytaire	1	213
Total opérations	37	

(*) LABM : laboratoires d'analyses 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 1200 mises à jour ponctuelles ont été traitées.

En 2001, les opérations effectuées dans le cadre du contrôle national de qualité ont intégré de nouvelles analyses. Il s'agit notamment, du typage d'une immunologie monoclonale par immunofixation, de la sérologie de Lyme, du groupage sanguin Duffy – Jk, du dosage de la vitamine B12 et des folates, de la sérologie du Parvovirus B19. Certaines analyses proposées habituellement ont été particulièrement suivies, notamment, le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c dans le cadre du plan de lutte contre le diabète organisé par le ministre de la santé ; ou encore l'identification bactérienne puisque les laboratoires ont eu à identifier un bacillus cereus en octobre 2001, dans un contexte de crainte d'attentats bactériologiques au bacille du charbon. La CNQ est confrontée à la nécessité d'une part d'organiser de nouveaux contrôles,

soit du fait de l'évolution de la biologie, soit du fait de la mise en place de programmes de santé publique (exemple : dépistage des drogues dans le cadre de la prévention routière) et d'autre part de maintenir une évaluation des paramètres dits "de routine" pratiquées quotidiennement par les laboratoires d'analyses de dispositifs médicaux.

VIGILANCES

PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain. Le système national de pharmacovigilance est constitué de l'ensemble des professionnels de santé qui doivent obligatoirement déclarer les effets indésirables soit aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) soit aux industriels. Le réseau s'appuie sur 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire national situés dans des structures hospitalières. L'unité de pharmacovigilance joue un rôle réglementaire, technique et administratif. Ses principales missions sont la coordination de l'activité des CRPV, l'organisation de réunions de pharmacovigilance (commission nationale et comité technique) et également le contrôle des obligations légales de chacun des partenaires (professionnels de santé, centres régionaux et titulaires des autorisations de mise sur le marché). L'unité constitue également un carrefour d'information où sont colligées et évaluées toutes les données de tolérance en provenance de l'ensemble des sources d'information (professionnels de santé, CRPV, titulaires des AMM, EMEA, OMS et Etats membres). Elle gère la banque de données informatisée dans laquelle les CRPV enregistrent de façon anonymisée les observations liées à un effet indésirable.

Depuis janvier 1995, l'intégration à la pharmacovigilance européenne a eu pour conséquence une augmentation progressivement importante des échanges d'information et des dossiers à évaluer.

Dans le cadre européen, 4114 observations d'effets graves (correspondant à 6 630 médicaments) ont été transmises à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), qui de son côté, a retransmis 9 650 observations d'effets graves provenant des Etats membres. Ainsi en 2001, l'activité française a représenté 43 % de l'activité européenne.

Huit alertes rapides et 65 infofax (informations non urgentes) ont été reçus, 2 alertes rapides et 18 infofax ont été diffusés par l'unité dans le cadre des échanges d'information avec les Etats membres de la Communauté européenne. Cette activité représente 21,5 % de l'activité européenne en matière d'information et d'alerte.

Sur le plan national, l'activité de pharmacovigilance se poursuit avec un réseau constitué de 31 CRPV. Ils sont en charge du recueil et de l'évaluation des effets indésirables (18 692 effets indésirables recueillis dont 8 721 graves) dont une partie est transmise à l'Europe.

Par ailleurs, l'unité de pharmacovigilance a reçu 64 737 effets indésirables de la part des laboratoires pharmaceutiques dont :

- 14 716 effets en France,
- 2 009 effets survenus sur le territoire d'un autre Etat membre,
- 48 012 effets hors Union européenne.

Par ailleurs, 29 lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé concernant des mesures de pharmacovigilance.

Agence européenne de pharmacovigilance	1997	1998	1999	2000	2001
Transmission effets graves / procédures centralisées					
- France vers EMEA	700	1 600	2 751	3 878	4 114
- EMEA vers France	2 100	5 000	8 000	8 886	9 650
Évaluation après AMM					
- à la demande des États membres	9	11	8	16	19
- à la demande du CSP	2	13	20	7	9
Évaluation avant AMM					
- France rapporteur ou Etat Membre de Référence (RMS)	6	9	7	14	11
- France destinataire	11	29	14	48	48
Mesures de suivi/Obligations spécifiques					
- France rapporteur	1	1	9	24	40
- France destinataire	5	4	19	24	33
Rapports périodiques de Pharmacovigilance (PSUR)					
- France rapporteur	19	28	45	60	59
- France destinataire	33	107	161	200	192
Variations type II					
- France rapporteur	10	14	21	37	36
- France destinataire	9	34	62	87	92
Renouvellements quinquennaux (RQ)					
- France rapporteur	1	4	4	8	15
- France destinataire	2	12	19	21	40
Alertes rapides	3	1	0	8	2
Infobox	6	9	10	25	18

Agence européenne de pharmacovigilance	1997	1998	1999	2000	2001
Suspensions	11	3	10	9	10
Nombre de principes actifs	6	3	7	1	5
Enquêtes	186	195	124	116	150
Dossiers présentés en Comité Technique	86	84	61	59	62
Dossiers présentés en Commission Nationale	62	37	30	21	29
Demandes nationales d'AMM			4	12	21
Demande d'extensions d'indications			9	11	21
Avis/Points pour les autres unités			66	77	92
Demandes de Modification de l'information médicale (DMI)					
- traitées par les CRPV	28	72	56	80	62
- traitées par l'unité	31	14	21	16	12
Lettres aux prescripteurs	13	19	13	29	29
Effets CRPV	16 799	16 305	16 548	17 063	18 692
- dont effets graves	7 254	7 590	7 835	7 853	8 721
Effets graves industriels	2 507	35 963	49 628	53 237	64 737
- France	8 261	10 889	13 699	13 845	14 716
- Europe	1 047	2 532	3 494	1 894	2 009
- hors Europe	13 199	22 542	32 435	37 498	48 012
Observations Médicaments Dérivés du Sang (MDS)	396	424	360	297	392

PHARMACODÉPENDANCE

L'évaluation de 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.

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance repose d'une part, sur la déclaration obligatoire des cas d'abus et de pharmacodépendance graves par les professionnels de santé et d'autre part, sur le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) chargés du recueil et de l'évaluation des cas de pharmacodépendance transmis. Les 6 CEIP et leurs 9 centres correspondants préparent également les travaux de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, commission consultative à laquelle est adjoind un comité technique.

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 diverses administrations et organismes tels que l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants et des psychotropes (OCRTIS), la mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), le ministère de la jeunesse et des sports et l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT).

Au niveau national

Au cours de l'année 2001, 25 dossiers ont été examinés relatifs à des spécialités pharmaceutiques comportant des substances stupéfiantes ou psychotropes ainsi qu'à divers produits consommés à des fins récréatives.

Dans le cadre des enquêtes annuelles réalisées par les CEIP :

- 2159 fiches patients ont été recueillies et analysées via le système OPPIDUM,
- 900 ordonnances falsifiées ont été collectées auprès de 1 800 officines de ville via le système de recueil OSIAP alimenté par des réseaux de pharmacies sentinelles de pharmaciens d'officine animés localement par les CEIP,
- 771 échantillons ont fait l'objet d'une expertise analytique par le réseau des CEIP dans le cadre du programme SINTES.

Dans le cadre de la participation aux dispositions réglementaires, l'activité a concerné plusieurs arrêtés ou avis notamment sur les conditions de prescription et de délivrance (flunitrazépam, fentanyl transmuqueux), ou rendant obligatoires les déclarations de vols de produits non stupéfiants (kétamine injectable et protoxyde d'azote).

Sept avis ont été émis à la demande d'autres commissions avant mise sur le marché ou arrêt de commercialisation d'une spécialité et 1 recommandation a concerné le conditionnement des médicaments stupéfiants

L'unité stupéfiants et psychotropes a, par ailleurs, participé à la rédaction de l'arrêté du 22 septembre 2001 relatif aux agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines dans le cadre du plan Biotox. Elle est également engagée dans l'élaboration du projet de modification du décret « substances vénéneuses » en collaboration avec la DGS. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une réflexion sur l'aménagement de la réglementation des stupéfiants souhaitée notamment par les organisations professionnelles telles que l'Académie nationale de pharmacie, la Société d'étude et de traitement de la douleur et les ordres professionnels (médecins et pharmaciens).

L'Afssaps est également impliquée dans des réflexions plus larges concernant notamment :

- l'utilisation des médicaments de substitution chez les toxicomanes (subutex, méthadone, sulfates de morphine à libération prolongée),
- le recueil des cas de décès chez les toxicomanes (2 études rétrospectives réalisées pour les années 1998 et 2000, 1 étude prospective prévue en 2002),
- l'usage criminel des produits psychoactifs (recueil des 143 notifications de soumission chimique, réalisé de 1993 à 2001, enquête prospective en cours de mise en place pour permettre le recueil systématique des cas dès 2002),
- l'application du décret sur la sécurité routière,
- l'utilisation thérapeutique du cannabis (mise à jour bibliographique).

Au niveau européen

L'Afssaps a participé :

- au rapport d'évaluation sur la PMMA (p-méthoxyméthamphétamine) communiqué à l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies, mise en évidence d'un effet épileptogène du produit,
- au groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicites des stupéfiants (Groupe Pompidou) : propositions adoptées par l'ensemble des représentants des Etats européens pour améliorer la prise en charge des patients, favoriser le sevrage des patients dépendants et empêcher l'utilisation des benzodiazépines à des fins criminelles,
- aux réunions préparatoires du groupe Horizontal Drogues : proposition d'outils dans le cadre de la stratégie anti-drogue. Une conférence sur les drogues de synthèse a mis en évidence la nécessité d'échanger les bonnes pratiques en matière de prévention et de mener des recherches sur la toxicité de ces produits,
- aux 2^{èmes} Ateliers européens de Pharmacodépendance (conclusions de trois groupes de travail sur les pré-requis pour le dépôt d'AMM d'un médicament psychotrope, les critères d'évaluation pour le classement d'une nouvelle drogue, les études épidémiologiques pour l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un médicament ou d'une substance non médicamenteuse). La communication sur les produits, le dopage et la neurotoxicité des drogues de synthèse ont été les trois thèmes de travail retenus pour 2001.

Au niveau international

L'Afssaps a collaboré à :

- la mise en œuvre de la nouvelle application NDS 4.0 (Programme des Nations-Unies pour le contrôle international des drogues -PNUCID), visant des échanges directs de données entre les autorités de contrôle des états concernés et l'OICS,
- au groupe de travail d'experts sur les opiacés, destiné à établir ou mettre à jour des coefficients de conversion pour certains stupéfiants dans le cadre de l'amélioration de l'évaluation et de l'analyse de la situation mondiale de l'offre et la demande en matière d'opiacés.

La commission des stupéfiants de l'ONU a été destinataire de six rapports d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance, réalisés par le réseau des CEIP (2-CB, 4-MTA, Zolpidem, GHB, MBDB, Diazépam). Les quatre premières substances ont été placées sous contrôle international en tant que psychotropes, le diazépam étant déjà soumis à ces mesures de contrôle.

La France a également proposé deux projets de résolution qui ont été adoptés. Le premier tend à favoriser le transport par les particuliers de leur traitement médicamenteux à base de stupéfiants ou de psychotropes. Cette proposition ouvre la voie à

l'établissement de dispositions communes sur ce sujet PNUCID et l'OMS en collaboration avec les Etats. Le deuxième vise à favoriser les échanges d'information sur la pharmacodépendance entre les différents Etats. La France fait en effet figure de pionnière dans ce domaine par l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance (réseau des CEIP). Cette résolution fait suite au projet présenté lors de la présidence française de l'union européenne.

Enfin l'Agence a participé au 16^{ème} congrès du College on Problem of Drug Dependence (CPDD). En 2002, un symposium sur l'expérience française de la buprénorphine sera organisé.

BIOVIGILANCE

La biovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance organisée pour recueillir et évaluer les informations sur tout incident ou effet indésirable lié aux éléments et produits du corps humain (organes, tissus, cellules) ou d'origine animale utilisés à des fins thérapeutiques, produits qui en dérivent (produits de thérapie génique et cellulaire), dispositifs médicaux les incorporant ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes. Bien que le décret fixant les conditions dans lesquelles s'exerce la biovigilance ne soit pas encore paru (courant 2002), le système national de biovigilance est animé, au sein de la DEMEB, par l'unité de biovigilance qui se met en place progressivement. Une réflexion est en cours pour l'élaboration de la fiche de déclaration d'incident de biovigilance.

Durant l'année 2001, 43 incidents de biovigilance ont été déclarés à l'unité. La majorité de ces observations (74 %) provient de l'établissement français des greffes (EFG), mais également de coordinations hospitalières des vigilances, de banques de tissus, de correspondants locaux d'hémovigilance et des autres directions de l'Afssaps. Les incidents déclarés sont survenus soit chez le patient donneur ou au cours de la chaîne allant du prélèvement à l'administration du produit, soit chez le patient receveur. Ces événements recouvrent principalement des séroconversions (hépatite A, B ou C), discordances de résultats de tests sérologiques, erreurs de typage HLA, transmissions ou risques de transmission de pathologies infectieuses ou autres pathologies (maladie héréditaire, cancer), contaminations de produits thérapeutiques annexes.

HÉMOVIGILANCE

L'hémovigilance, définie par décret en 1994, est constituée par l'ensemble des procédures de surveillance organisée depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, pour recueillir et évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles. Le système national d'hémovigilance est constitué de l'ensemble des professionnels de santé (environ 300 000) qui ont l'obligation de déclarer les effets indésirables au correspondant d'hémovigilance de l'établissement dans lequel a été administré le produit sanguin labile. Au niveau régional, le réseau s'appuie sur des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance. Enfin, le système est coordonné au plan national par l'unité d'hémovigilance au sein de la DEMEB. La communication vers l'ensemble du réseau est notamment assurée par la publication d'un bulletin d'information trimestriel destiné à l'ensemble des correspondants d'hémovigilance.

Le recueil des incidents transfusionnels

Le nombre d'incidents transfusionnels reste stable. Le taux de déclaration annuel (environ 1500 par le circuit postal et télécopie, incidents de gravité 2, 3 et 4), est en

léger retrait par rapport aux années précédentes en raison d'une modification de la réception des fiches de ce circuit. En revanche, le chiffre global d'enregistrement des incidents survenus dans l'année et déclarés sur la base de données informatisée GIFIT (environ 6 500) est stable par rapport à 2000. Il persiste une hétérogénéité des déclarations (géographique et chronologique) entraînant un rattrapage des déclarations en fin d'année et un débordement sur l'année suivante. L'incidence des incidents transfusionnels ne peut donc pas être estimée avec exactitude, compte tenu d'une non-connaissance des chiffres de distribution de produits sanguins labiles de l'année 2001 et du retard de déclaration. La comparaison avec la même période de 2000 rend très probable une stabilité de l'incidence à 3 pour 1000 PSL distribués pour l'année 2000.

Année de déclaration de l'incident		avant 1994	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Total
Année de survenue	Avant 1994		8	22	146	193	188	145	81	94	913
	1994	0	503	52	26	31	57	38	25	9	741
	1995	1		2 705	101	49	40	46	16	7	2 965
	1996	1	1	1	5 633	173	63	36	14	10	5 932
	1997	3				7 396	248	36	20	14	7 717
	1998	1				1	7 620	175	39	17	7 853
	1999	0						7 559	182	35	7 776
	2000	0							7 396	129	7 525
	2001	0		1						6 281	6 282
	Total		42	512	2 781	5 906	7 843	8 216	8 035	7 773	6 596

Répartition par gravité (toutes années)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Nombre de FIT	34 125	11 862	1 429	288	47 704
Pourcentage	71,5%	24,9%	3,0%	0,6%	100,0%

Source GIFIT

Répartition des incidents d'imputabilités 3 et 4 par type de produits – 1998 à 2001	CGR	Plaquettes	Plasma	Autres	Total
1998	2 342	1 131	83	13	3 569
1999	2 284	1 065	98	12	3 459
2000	2 095	1 148	81	12	3 336
2001	1 722	935	85	10	2 752

Source GIFIT

Etudes et groupes de travail

Les incidents par contamination bactériologique des PSL sont étudiés par un groupe d'experts chargés de valider les informations recueillies sur ces incidents via un document de recueil spécifique. Un autre groupe de travail a préparé un nouveau texte de recommandations destiné aux correspondants d'hémovigilance et aux laboratoires de bactériologie effectuant les recherches de germe, ainsi qu'aux établissements de santé. Une centralisation nationale des souches microbiennes responsables pour comparaison a été proposée par le groupe.

La prévention des accidents de transfusion (erreurs d'identification, contaminations bactériennes) sera renforcée par un nouveau texte préparé sur la réalisation de l'acte transfusionnel au lit du patient, en collaboration avec les directions du ministère (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et Direction générale de la santé). Dans le même temps, une étude prospective et analytique sur les dispositifs de contrôle ultime au lit du patient a été préparée avec la DEDIM, en vue de rendre ces dispositifs plus homogènes et performants.

Relations avec les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance

Cinq réunions annuelles sont organisées dans les locaux de l'Afssaps sur des thématiques variées (notamment erreurs d'identification et contaminations bactériennes). En 2001, plusieurs thématiques ont été traitées en collaboration avec d'autres directions de l'Afssaps ou organismes extérieurs : normes (AFNOR), épidémiologie de donneurs (InVS), transfusion en maternité (EFS), matériovigilance et réactovigilance (DEDIM), aléa thérapeutique (DEMEB), département accidents (DIE), point sur les encéphalopathies spongiformes bovines (DEMEB).

Les relations avec le réseau des correspondants régionaux d'hémovigilance des établissements de soins et des établissements de transfusion

L'unité d'hémovigilance a participé aux réunions régionales des correspondants régionaux d'hémovigilance (CRH) sur différents thèmes : transport des PSL, traçabilité, incidents bactériens.

Une attention particulière est portée à l'organisation et à la qualité des relations entre le CRH et les correspondants d'hémovigilance. La mise en place d'un réseau d'échanges de documents modèles (procédures, règlements intérieurs, textes administratifs,...) avec le support logistique des CRH, a été encouragé.

Une lecture indexée et commentée des comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance (CSTH) transmis à l'Afssaps, a été mise en place. Elle concerne plus de 500 documents.

La refonte globale du système déclaratif des incidents (e-FIT)

Il s'agit d'un enjeu majeur de l'année 2001. La première phase réalisée en novembre 2000 a permis le transfert de l'application de gestion GIFIT sur l'outil de messagerie sécurisée du réseau de santé social (RSS) et l'utilisation de la carte de professionnel de santé (CPS) comme moyen d'accès sécurisé. L'étape suivante a concrétisé le cahier des charges de la migration des données nationales d'hémovigilance vers un outil informatique adapté. Ce travail a été élargi à un ensemble homogène de traitement des informations d'hémovigilance, accessibles par la carte CPS aux 2000 acteurs du réseau des correspondants d'hémovigilance. Ce dispositif doit permettre la télédéclaration et la gestion des incidents, l'échange d'informations sécurisé et l'accès à un référentiel de l'activité d'hémovigilance. La mise en œuvre du nouveau système est fixée au deuxième semestre 2002.

Les projets régionaux d'informatisation de la traçabilité des PSL

Ces projets ont été repris par les CRH à la demande de l'Afssaps et ont fait l'objet de réunions de travail notamment dans le cadre du comité national d'informatisation de la traçabilité (CNIT) mis en place en janvier 2001. Un groupe de travail spécifique a également été mis en place pour la vérification et la mise en forme des normes de traçabilité approuvées par l'AFNOR. L'outil de vérification de la conformité des logiciels aux normes sera disponible au cours du 1er trimestre 2002. Fin 2001, 11 régions

métropolitaines sont dotées de projets à des stades diversement avancés. 3 projets sont en phase d'expérimentation d'échanges de messages entre ES et ETS. Un projet est en phase d'échanges de routine.

Le suivi des transfusés

Le suivi des examens pré et post transfusionnels a été recommandé dans une circulaire de 1996. Un groupe de travail associant les CRH a été mis en place au cours de l'été 2001, et complété par un groupe élargi à la DGS, DHOS, EFS et InVS. L'objectif poursuivi est la réalisation d'une enquête exhaustive des pratiques des établissements de santé dans le domaine des examens pré et post transfusionnels et d'une évaluation statistique de la réalisation de ces examens par sondage aléatoire sur les PSL distribués. La réalisation de cette étude est prévue pour le 1er trimestre 2002.

VEILLE TOXICOLOGIQUE

L'unité de veille toxicologique est responsable de l'évaluation des données toxicologiques des produits entrant dans la composition de médicaments ou d'autres produits de santé. L'unité est en particulier chargée de l'évaluation des données de toxicologie de la partie III du dossier d'autorisation de mise sur le marché. En 2001, 86 dossiers ont été évalués. Le groupe de travail préclinique s'est réuni 9 fois et a évalué 29 dossiers en procédure centralisée (7 France rapporteur, 22 France destinataire), 10 dossiers en procédure de reconnaissance mutuelle (3 France rapporteur, 7 France destinataire).

Dans le cadre de la veille scientifique toxicologique, l'unité a évalué 10 dossiers de vigilance, notamment DHEA, chloral, dioxine, éthers de glycol). L'unité s'est impliquée dans l'expertise de risques chimiques communs, en particulier dans le cadre de la coordination des vigilances (phtalates, aluminium, dioxines,...).

RÉACTOVIGILANCE

Une étape a été franchie avec l'adoption de l'ordonnance (transposition en droit français de la directive européenne 98/79/CE) qui prévoit que le fabricant ou son mandataire, l'importateur, le distributeur et les professionnels de santé soient tenus de signaler sans délai à l'Afssaps toute défaillance ou altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes. Le décret d'application de cette ordonnance est en préparation. Ce décret précisera, notamment, la structure du système de réactovigilance à l'échelon national. Ce dispositif reposera sur une évaluation interne avec expertise externe apportée par une commission nationale et sur un réseau de correspondants locaux.

Durant l'année 2001, 137 notifications ont été reçues par l'unité réactovigilance, nombre relativement stable par rapport à l'année précédente.

Plus du tiers de ces notifications concernait un défaut de qualité d'emblée identifiable ou un projet de retrait de lot(s) de dispositif médical de diagnostic in vitro proposé par un industriel et à ce titre ont été transmis au département accidents de l'Agence. Les autres signalements, ont mis majoritairement en cause les performances de réactifs de biologie médicale.

La mise sur le marché encore restreinte, de réactifs marqués C.E. n'a eu que très peu d'impact sur l'activité de la réactovigilance puisque 3 signalements ont été enregistrés concernant ces dispositifs médicaux de diagnostic in vitro marqués CE.

La tendance amorcée en l'an 2000 concernant la supériorité numérique des signalements émanant des biologistes s'est confirmée en 2001 (biologiste : 48 %, indus-

triels : 27 %) et devrait encore être favorisée par la mise à disposition d'une fiche de signalement de réactovigilance.

Les dispositions prévues par la réglementation européenne auront à court terme comme conséquence un renforcement de la réactovigilance. En effet, la disparition de l'enregistrement des réactifs préalablement à leur mise sur le marché (permettant un contrôle à priori des réactifs) rend nécessaire, pour assurer un niveau constant de sécurité sanitaire, de pouvoir disposer d'une réactovigilance performante et adaptée à cette nouvelle situation.

MATÉRIOVIGILANCE

L'activité de matériovigilance poursuit un développement rapide avec, en 2001, un niveau de déclaration d'incidents ou de risque d'incidents de 6 311 (5 581 en 2000). Pour faire face à la montée en charge du nombre d'incidents déclarés, la matériovigilance s'est dotée d'un outil, la criticité basée sur le principe de l'AMDEC (analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité).

La criticité correspond à une quantification du mode de défaillance combinant sa gravité, sa fréquence et ses possibilités de détection. Chacun de ces facteurs est noté à dire d'experts ou à partir d'informations obtenues sur une échelle numérique arbitraire définie pour la circonstance en fonction du processus.

La criticité sert d'outil de tri et d'évaluation afin de déterminer la priorité des actions à mener en hiérarchisant les incidents constatés. Le type d'évaluation à entreprendre est ciblé ainsi que son délai en fonction de la criticité de l'incident ou du risque d'incident à traiter, l'objectif étant de traiter en priorité et avec une évaluation adaptée les signalements de forte criticité (niveau 3 et 4), de ne pas encombrer le système avec les incidents de niveau 1 et 2 traités dans le cadre de protocoles. Les effets de cette méthode amélioreront en 2002 la réactivité de l'ensemble du traitement des dossiers sans pour autant être suffisants.

Type de dispositif médical	Répartition du nombre de signalements			
	2000	%	2001	%
Matériels	1 236	22,1	1 168	18,5
Dispositifs à usage unique	2 912	52,2	3 225	51,2
Dispositifs réutilisables	149	2,7	222	3,5
Implantables	1 252	22,4	1 680	26,6
Autre type de dispositif	32	10,6	16	0,2
Total	5 581	100,0	6 311	100,0

Une rubrique matériovigilance a été mise en place sur le site Internet de l'Agence donnant des informations pratiques aux correspondants et fabricants en 2001, et regroupant toutes les mesures de sécurité sanitaire prise en matériovigilance par le directeur général de l'Agence.

Un groupe de travail sur l'expertise et le rôle des experts en matière d'évaluation a été mis en place par la deuxième Commission nationale de matériovigilance, au cours du deuxième trimestre 2001. L'objectif de ce groupe visait d'une part à définir précisément le rôle imparti aux différents acteurs qui interviennent dans la procédure

d'analyse d'un signalement d'incident en matériovigilance, et d'autre part à définir les droits et devoirs des experts. Le groupe a présenté ses travaux lors de la commission nationale du 4 octobre 2001.

Un deuxième groupe de travail sur « la formation des correspondants locaux de matériovigilance » et « la mise en place d'indicateurs permettant d'identifier des profils de signalement » a rendu ses conclusions à la commission nationale le 6 décembre 2001.

Événements marquants en 2001 :

Durant l'année 2001 le directeur général de l'Agence a pris, dans le cadre de la matériovigilance, 8 décisions de retraits ou suspensions de produits et a émis 9 recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs.

Parmi ces mesures, deux décisions relatives à la suspension d'utilisation de certaines têtes de prothèse de hanche en céramique de zirconium produites par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest ont été prises les 10 et 16 août 2001. Un nombre anormal de ruptures de ces têtes en céramique de zirconium a été enregistré sur 5 lots fabriqués par la société Saint-Gobain, mis sur le marché par 40 sociétés. Ces ruptures pourraient avoir pour origine une étape mal maîtrisée du procédé de fabrication.

L'Afssaps a suspendu l'utilisation de tous les lots de produits issus de ce procédé de fabrication et a demandé à chaque fabricant ayant mis sur le marché un des 5 lots ayant enregistré des ruptures de prendre contact avec les chirurgiens afin qu'ils avisent leurs patients du risque. Un groupe d'expert a été mis en place afin d'analyser les causes des ruptures au vu des éléments fournis par les différents fabricants et par Saint-Gobain Desmarquest.

En mai 2001, 10 incidents mortels sont survenus en Espagne sur des patients ayant subi une séance d'hémodialyse en août 2001 avec des dialyseurs Althane A-18. Entre le 8 et le 13 octobre 2001, en Croatie, 23 patients sont décédés pendant ou à la suite d'une séance de dialyse. Le 17 octobre 2001, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a pris la décision de suspendre la distribution et l'utilisation de tous les dialyseurs de la gamme Althane (types A, AF, AX). La société Baxter a procédé immédiatement au rappel mondial de tous ces dispositifs. Un fluide, le « perfluorohydrocarbure », est utilisé dans le procédé de fabrication de certaines fibres et donnerait lieu à des chocs toxiques. Ce fluide n'est pas utilisé dans le processus de fabrication associé aux autres hémodialyseurs que Baxter produit ou distribue.

Types de mesure	2000	2001
Interdiction ou limitation de mise sur le marché	8	31
Interdiction ou restriction d'utilisation ou d'exploitation	11	2
Rappel	84	196
Recommandations d'utilisation ou d'exploitation	139	121
Modification de la conception, de la production ou du SAV	212	
Modification de la conception	31	390
Mise à niveau ou réparation	148	94
Mise à niveau du parc	4	27
Modification du système qualité	17	
Action de normalisation	0	
Modification de la fabrication	31	141
Total	685	1002

Pour 2002, un des objectifs prioritaires de la matériovigilance reposera sur l'évolution de l'organisation actuelle pour faire face à l'augmentation prévisible du nombre d'incidents et améliorer le délai de traitement des signalements les plus graves. Par ailleurs, des actions de communication seront mises en œuvre en direction des différents interlocuteurs du système, notamment des correspondants de matériovigilance. Un bulletin spécifique à la matériovigilance adressé aux correspondants locaux des établissements de santé est en projet.

L'unité continue de mener, en collaboration avec la commission nationale de matériovigilance, des groupes de travail en charge de sujets transversaux relatifs au fonctionnement de la matériovigilance. Un travail ayant pour thème « modalités d'expertise technique des dispositifs médicaux, modalités de traitement des dispositifs soumis à expertise » est en cours. Un groupe réfléchissant sur l'imputabilité des incidents a été constitué et se réunira courant 2002. Deux autres groupes de réflexion concernant les thèmes : « criticité des implants, gravité, détectabilité » et « politique de communication des correspondants locaux de matériovigilance » seront mis en place courant 2002.

COSMÉTOVIGILANCE

Le terme cosmétovigilance ne figure à ce jour dans aucun texte législatif ou réglementaire. Une cosmétovigilance industrielle est toutefois organisée, soit au sein de chaque firme, soit en réseau. Les effets indésirables sont déclarés par les consommateurs auprès des industriels, ou de la Direction Générale de Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Depuis sa création, l'Afssaps, n'a été destinataire que d'un faible nombre d'effets indésirables.

Au vu des missions dévolues à la commission de cosmétologie et notamment "rendre un avis sur les informations relatives aux effets indésirables dont l'Afssaps a connaissance", un groupe de travail spécialement chargé de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et dépendant de la commission de cosmétologie doit être mis en place en 2002. Ce groupe est en particulier chargé d'émettre des propositions sur la mise en œuvre d'un système national de cosmétovigilance (définitions, champ d'action, adaptations spécifiques des critères de gravité et d'imputabilité au domaine des produits cosmétiques). Comme pour toutes les autres vigilances, le système de cosmétovigilance devra être complémentaire des systèmes industriels, disposer d'une base réglementaire et permettre une analyse pertinente des notifications.

Sur le plan européen, un réseau d'alerte (réseau RAPEX) permet une information mutuelle entre les états membres. Parallèlement des réflexions sur la cosmétovigilance sont en cours au niveau des instances du Conseil de l'Europe.

Dans l'attente de la mise en œuvre de ce système, l'Afssaps est intervenue lors des déclarations d'effets indésirables portées à sa connaissance, en lien avec les services d'inspection et avec ses laboratoires de contrôle.

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. Depuis juillet 2001, la DEMAIS assure en outre la mise en place de l'évaluation médico-économique en vue d'un remboursement des dispositifs médicaux.

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 pharmaceutiques, médicales, épidémiologiques et économiques des spécialités pharmaceutiques ainsi qu'une comparaison de celles-ci 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 ambulatoire.

Inscription sur la liste des médicaments	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Dossiers examinés en transparence (nouvelles demandes d'inscription et réinscription)	260	450	550	690	738	770	1360	1400	1370 ⁽¹⁾	1240 ⁽²⁾	1090 ⁽²⁾
Spécialités remboursables ⁽³⁾											
* inscriptions	213	124	133	183	223	301	534	414	489	597	398
* réinscriptions	129	45	53	74	130	69	222	324	297	547	710
* radiations	989	111	213	43	131	890 ⁽⁴⁾	225 ⁽⁴⁾	105 ⁽⁴⁾	251 ⁽⁴⁾	206 ⁽⁴⁾	184 ⁽⁴⁾
* modifications	294	181	248	264	346	247	350	576	247	254	480
Agrément collectivités ⁽³⁾											
* inscriptions dont inscriptions collectivités seules	326	448	394	568	503	576	869	760	777	555	699
* radiations	127	301	262	369	307	252	291	299	307	288	317
* modifications	263	57	81	32	205	422 ⁽⁴⁾	173 ⁽⁴⁾	178 ⁽⁴⁾	207 ⁽⁴⁾	202 ⁽⁴⁾	104 ⁽⁴⁾
	193	181	375	630	450	286	615	748	248	388	663

(1) Y compris les génériques

(2) Les génériques ne sont plus 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 pour l'ensemble des spécialités remboursables sur la base de critères médicaux et de santé publique.

Conduite par la commission de la transparence, cette réévaluation a été engagée en 1999. Ce travail a été finalisé en juin 2001 avec près de 4 900 spécialités réévaluées.

L'AVIS DE LA COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS (CEPP) PRÉALABLE À L'INSCRIPTION SUR LA LISTE DES PRODUITS ET PRESTATIONS REMBOURSABLES

La DEMEIS assure désormais le secrétariat de la commission des produits et prestations. L'unité créée pour assurer cette mission a pour principal objectif l'analyse des données médicales, techniques, épidémiologiques et économiques des produits et des prestations ainsi qu'une comparaison des produits entre eux. Cette analyse constitue la base des avis scientifiques rendus par la CEPP pour l'admission au remboursement des produits et prestations par les régimes d'assurance maladie. Le travail d'évaluation des produits repose principalement sur les critères du service rendu. Outre l'évaluation et l'analyse des demandes de remboursement pour les produits et prestations, l'unité des dispositifs médicaux de la DEMEIS prépare pour la CEPP les éléments de réponse aux saisines des ministres notamment sur les modifications des conditions d'inscription de près de 2 000 dispositifs anciennement soumis à numéros d'agrément.

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'Affssaps et par le président du comité économique des produits de santé. 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 et depuis 2001 aux dispositifs médicaux. 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 des produits de santé, aux commissions de transparence et d'évaluation des produits de prestations ou du contrôle de la publicité ainsi qu'à l'observatoire national des prescriptions peuvent être expertisés. Une dizaine de dossiers ont été expertisés en 2001.

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 certaines publicités concernant 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, notifiée au laboratoire soit directement, soit après passage en commission, 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 2001, 7 574 dossiers ont été traités (7 830 en 2000).

Les supports les plus utilisés sont les documents légers d'information (26 %), les aides de visite (18 %), les fiches signalétiques (11 %), les annonces dans la presse (8 %). Le nombre de supports Internet déposés est en progression : 92 en 2001 contre 49 en 2000. L'activité de contrôle a généré 478 mises en demeure directes et 16 mises en demeure après passage en commission chargée du contrôle de la publicité et 393 courriers d'avertissement (196 en 2000). Par ailleurs, 13 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 évaluateurs externes à l'Agence, spécialistes 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 (973 en 2001 contre 1036 en 2000). 223 ont fait l'objet d'un avis favorable, 685 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections et 58 ont été refusés. Il est à noter que la proportion de refus a légèrement diminué : il est passé de 6,9 % en 2000 à 6 % en 2001.

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 2001 s'est élevé à 188, 42 ont fait l'objet d'un avis favorable, 85 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections et 20 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 2001, le nombre de décisions d'interdiction a été de 32; sachant que la commission s'est réunie 6 fois avant la fin de son mandat qui expirait en juin 2001.

Contrôle de la publicité	1998	1999	2000	2001
Publicité médicale				
dossiers déposés	8 368	8 087	7 831	7 574
mises en demeure	354	418	461	494
interdictions	81	39	27	13
suspensions	2			
courriers d'avertissement	288	206	196	393
Publicité grand public (Visa GP)				
dossiers déposés	1351	1116	1036	973
refus	116	52	71	58
Publicité Produits (Visa PP)				
dossiers déposés	mission encore à la DGS	à partir de Juin 87	190	188
refus		4	17	20
Objets, Appareils et Méthodes (OAM)				
pas de dépôt de dossiers	mission encore à la DGS	à partir d'Octobre		
interdictions		34	74	32
Supports Internet déposés				
en publicité professionnelle	3	15	49	92
en publicité grand public	-	9	16	22

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 et mise à jour en décembre 2001. 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 nouveau comité d'orientation a été nommé le 17 octobre 2000. Il s'est réuni pour la première fois en décembre 2000. L'observatoire a reçu sa lettre de mission en juin 2001.

Un rapport sur l'analyse de l'évolution des prescriptions et des consommations des antiasthmatiques en France en ambulatoire et en milieu hospitalier a été finalisé et remis aux Ministres.

L'observatoire peut être amené à donner un avis sur les protocoles de suivi « post AMM » déposés par les Laboratoires à la demande soit du comité économique des

produits de santé soit de la commission de la transparence. Un avis a été donné pour 9 protocoles.

La mise en place d'un répertoire des études et des sources de données sur l'utilisation et la consommation des médicaments est en cours de réalisation.

ANALYSE DES VENTES

Dans le cadre de ses missions d'étude, l'Afssaps a élaboré, à partir des statistiques dont elle dispose sur les ventes de spécialités pharmaceutiques, un Tableau de Bord exclusivement consacré à la présentation et à l'analyse du marché français. Ce travail a été confié au Département « Observatoire et Recommandations professionnelles ». Ce document, qui n'a pas à ce jour de véritable équivalent en France, met à la disposition de tous ceux qui s'intéressent aux ventes de médicaments et aux mouvements de la consommation pharmaceutique de très nombreuses données portant sur la période 1988 à 1999 et en présente une analyse synthétique. Ce Tableau de Bord met ainsi en lumière les caractéristiques du marché pharmaceutique, tant en officine qu'à l'hôpital, et s'efforce d'en dégager les principales tendances ainsi que les faits marquants, classe par classe.

Ce recueil statistique, dont la périodicité est annuelle, sera régulièrement actualisé et enrichi par de nouvelles données. Une prochaine édition est prévue au cours du premier semestre 2002. Ce document figure sur le site Internet de l'Afssaps.

L'OBSERVATOIRE DES COMMERCIALISATIONS

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 L5124-5 et L5124-6 du code de la santé publique, concernant la commercialisation, les suspensions ou les arrêts de commercialisation de leurs spécialités sur le marché français. En 2001, ce travail a concerné plus de 700 présentations.

L'INFORMATION SCIENTIFIQUE SUR LE BON USAGE DES PRODUITS DE SANTÉ

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 et des évaluations réalisées soit dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments concernés, soit dans le cadre de la procédure de réexamen du service médical rendu (SMR).

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'Afssaps a mené un travail d'actualisation des références médicales opposables concernant les médicaments. Les RMO réactualisées ont été proposées à la DGS début 2001.

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE SUR LE MÉDICAMENT

En 2001, l'Afssaps a élaboré des recommandations relatives à la prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie, et au traitement de l'élévation tensionnelle aiguë. D'autres recommandations sont en cours d'élaboration :

- soins palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques
- transfusion de globules rouges : produits, indications, alternatives
- transfusion de plasma frais congelé : produits, indications, alternatives
- transfusion de plaquettes et de granulocytes : produits, indications, alternatives

PARTICIPATION AUX TRAVAUX DE L'ANAES

L'Afssaps a participé aux groupes de travail et de relecture de l'Anaes, pour l'élaboration de recommandations concernant :

- la prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 14 semaines
- la prise en charge d'un épisode de dépression majeure isolée chez l'adulte en ambulatoire
- le diagnostic et la prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé
- l'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé : pneumopathies communautaires
- la prise en charge des patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge
- la prise en charge pluridisciplinaire initiale des patients atteints d'AVC
- le diagnostic et la prise en charge de la migraine

ENQUÊTE ANTIBIOTIQUES

Une 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 a été réalisée. Ses principaux résultats figureront sur le site Internet de l'Afssaps début 2002.

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 la presse médicale, de la diffusion d'articles, de l'interrogation de bases de données, ou de sites Internet.

Une mission essentielle de la direction des laboratoires et des contrôles (DLC), dont les unités sont implantées dans trois sites, Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues est d'assurer le contrôle en laboratoire des produits de santé. Cette activité se caractérise par la réalisation d'analyses physico-chimiques, microbiologiques, immunologiques et biologiques de l'ensemble des produits de santé et de leurs constituants et des produits cosmétiques. Ce contrôle en laboratoire est pratiqué en urgence ou dans le cadre de programmes annuels thématiques.

Cette activité de contrôle s'inscrit dans un contexte européen avec une forte implication dans les travaux de la Pharmacopée européenne et dans le réseau européen des laboratoires de contrôle soumis aux standards internationaux de qualité ISO 17025.

BILAN DES CONTRÔLES EN LABORATOIRE

Produits

Catégorie	Nombre de rapports d'analyse
Médicaments chimiques, biologiques, biotechnologiques (avec AMM)	2 922
Matières premières (chimiques et biologiques)	772
Produits sanguin labiles	859
Cosmétiques	119
Dispositifs médicaux	42
Produits divers (non classés)	89
Thérapies génique et cellulaire	216
Total	5 019

Matériels et milieux

Catégorie	Nombre de contrôles
Contrôle qualité appareillages et milieux	1 269
Contrôle environnement	1 261
Total	2 530

Etude de dossiers

Catégorie	Nombre
Dossiers de lots (vaccins et médicaments dérivés du sang)	1 390
Dossiers produits (médicaments, cosmétiques)	184
Rapports de synthèse (à partir de contrôles thématiques)	73
Total	1 647

Les contrôles des lots de médicaments (chimiques, biologiques, biotechnologiques, hors travaux pharmacopée et études collaboratives) et de leurs matières premières reste à nouveau majoritaires en 2001.

Les non-conformités détectées se situent essentiellement dans les activités de contrôle de marché : médicaments chimiques (16,4%), plantes (21,3%) et produits cosmétiques (7,6%), activités qui sont les plus fréquemment associées à un contexte d'urgence (respectivement dans 35,3% ; 24,7% et 21% des cas). C'est également dans ces domaines que le nombre de remarques (sans non-conformité vraie) est le plus élevé. Sur le plan européen, les laboratoires ont poursuivi leurs participations aux programmes coordonnés par la Direction européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) et 20% de l'activité des laboratoires de la direction se situe dans un contexte

coordonné par le DEQM (libération de lots ; surveillance de marché avec la plus forte sollicitation en 2001 pour les produits ayant une AMM centralisée ; standardisation ; études de performance). L'année 2001 a vu se concrétiser la mise en place des standards qualité avec la réalisation de 3 audits conduits sous l'égide de cette structure.

MÉDICAMENTS

VACCINS

L'activité de contrôle portant sur les vaccins se situe dans un contexte de libération de lots et reste une activité majeure de la DLC, puisque près de 2000 lots de vaccins bactériens, viraux et combinés ont été mis en analyse en 2001. Ces lots sont destinés pour 40% au marché européen et pour 60% à l'export ou aux programmes de vaccination de l'OMS (délivrance de 1 693 certificats).

Ces contrôles sont coordonnés par le site de Lyon et désormais pratiqués sur les trois sites de la DLC afin de couvrir l'ensemble des tests nécessaires de nature microbiologique, biologique et physico-chimique, ces derniers étant en évolution avec le développement des vaccins polysidiques. Des alertes ont été émises pour 7 types de vaccins et des questions ont été soulevées sur la caractérisation et les méthodes de contrôle de nouvelles combinaisons vaccinales complexes.

Pour améliorer la coordination des contrôles des vaccins, les équipes du site de Lyon ont été restructurées en trois unités techniques : contrôle des vaccins bactériens ; contrôle des vaccins viraux et sécurité virale ; microbiologie

MÉDICAMENTS ET MATIÈRES PREMIÈRES CHIMIQUES

Le contrôle des médicaments chimiques se situe dans un contexte de surveillance du marché, particulièrement complexe au vu de la grande diversité des spécialités pharmaceutiques du marché européen et de l'origine de leur matière première. Sur les 687 bulletins d'analyse produits en 2001, 47% ont concerné les génériques et leurs matières premières et 36% ont été émis dans un contexte d'urgence.

Le total des spécialités génériques contrôlées en laboratoire au niveau du site de Montpellier depuis 1996 est de 976. De plus, 147 lots de matières premières ciblées ont été contrôlés. Le taux global de détection des non-conformités est de 4,5%.

Dans 31% des cas, ces bulletins d'analyse sont à l'origine d'une "alerte", soit non-conformité vraie (16,4%) soit remarque essentiellement liée à la nécessité d'actualiser les méthodes du dossier (15%). Ce taux "d'alertes" justifie pleinement la stratégie de contrôle orientée vers les produits les plus "à risque" et la réflexion en cours sur l'équipement en spectrométrie de masse. La question de l'identification d'impuretés ou de contaminants est de plus en plus posée aux laboratoires.

MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG (MDS)

La stratégie de contrôle, incluant toujours les contrôles virologiques du plasma matière première destinés au fractionnement (production de facteurs de coagulation, immuno-globulines...) et la surveillance du marché français (241 lots de MDS contrôlés en 2001) s'orientent progressivement vers l'application pleine de la procédure 89/381/EEC de libération de lots des MDS, ce qui nécessitera un renfort progressif de moyens pour aboutir à une capacité de contrôle de 800 lots.

En 2001, une augmentation sensible des contrôles virologiques du plasma matière première est à relever avec 544 pools contrôlés.

MÉDICAMENTS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES

L'expertise acquise sur cette catégorie de produits est reconnue tant en Europe qu'au niveau international. Elle est à l'origine de la transformation de l'équipe qui en est en charge en "Unité de Biotechnologie et Biochimie des protéines et macromolécules". Les contrôles se situent dans un contexte de surveillance du marché.

L'année 2001 a été marquée par la réalisation d'une campagne de contrôle de 17 lots d'Interferon recombinant, 9 lots d'Insulines recombinantes, 19 lots d'hormones de croissance, 1 lot de facteur de coagulation, 4 lots d'anticorps monoclonaux avec émission de 49 bulletins d'analyses représentant 431 tests.

Le contrôle des allergènes a porté sur 80 lots appartenant à différentes familles (venins d'hyménoptères, bouleau, ambrosia, noisetier, armoise, phléole, allergènes alimentaires). De plus, il a été réalisé une compilation des résultats des contrôles des allergènes menés depuis 10 ans dans l'unité.

DISPOSITIFS MÉDICAUX

Les thématiques de contrôle de l'année 2001 ont d'une part approfondi le thème de la contamination microbiologique des pansements et d'autre part abordé des thèmes nouveaux issus des réflexions menées par la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux. Il s'agit en particulier des protéines totales extractibles des gants médicaux en latex et de la caractérisation des gels de silicone des prothèses mammaires.

En 2001, 42 bulletins d'analyse ont été émis.

PRODUITS SANGUINS

Le contrôle de qualité des produits sanguins labiles (concentrés globulaires, plaquettes, plasma frais congelé) a abouti à un total de 859 unités issues des établissements régionaux de transfusion sanguine contrôlées quant à leur qualité et leur sécurité microbiologique. Parmi ces unités, 39 poches ont été contrôlées suite à déclaration d'incidents bactériens transfusionnels.

Ces contrôles ont inclus, au vu des questions émergentes sur le risque virologique, une attention particulière pour les plasmas viro atténués (PVA 40 lots) d'une part et les procédures de déleucocytation d'autre part avec contrôle des taux de leucocytes résiduels effectués de façon aléatoire à partir d'avril 2001, travail qui se poursuivra en 2002 dans le but de fixer des normes, en liaison avec l'EFS.

THÉRAPIE CELLULAIRE

En 2001, 164 échantillons de cellules souches hématopoïétiques ont été contrôlés (viabilité, fonctionnalité, sécurité microbiologique). Ces contrôles ont pu être à l'origine de l'élaboration d'un référentiel de contrôle bactériologique. Ces travaux, menés en collaboration avec les 33 sites producteurs répertoriés en France, visent à établir des normes harmonisées de qualité des produits de thérapie cellulaire. Il s'agit d'un travail d'une grande complexité au regard de la quantité très limitée d'échantillon qu'il est possible d'obtenir et de la gravité des pathologies concernées qui rend obligatoire la participation du médecin traitant au processus décisionnel. Une diversification vers d'autres catégories de type cellulaires est envisagée, notamment cellules immuno-compétentes, chondrocytes, kératinocytes. La mise en place d'un groupe de travail spécifique en 2001 pourra permettre l'approche des produits en essai clinique dans le futur.

THÉRAPIE GÉNIQUE

Les travaux des laboratoires de l'Afssaps conduits dans le domaine de la thérapie génique ont franchi une étape essentielle en 2001 avec, grâce à la collaboration volontaire d'une unité INSERM, la possibilité d'analyses d'un plasmide utilisé en essai clinique sur le territoire national (site de Montpellier). Cette approche se situe avant tout dans un contexte de recherche et développement de méthodes et a pour but de préparer les laboratoires à l'arrivée future de ces produits en tant que médicaments. Elle nécessite, tout comme la thérapie cellulaire, la participation volontaire d'équipes de recherches extérieures.

Par ailleurs, la réflexion conduite durant l'année 2000 à l'aide d'un groupe d'experts extérieurs de haut niveau a abouti à la publication d'un rapport sur les contrôles proposés par une autorité nationale dans le domaine de la thérapie génique, rapport remarqué au niveau des structures européennes (EMEA) et internationales (OMS). Les équipes des sites de Montpellier et Lyon s'engagent dans des études collaboratives internationales à visée essentielle de standardisation. Des projets immobiliers devraient être prochainement initiés sur le site de Montpellier tout en conservant la possibilité de pratiquer des manipulations dans des laboratoires de niveau L3 sur le site de Lyon.

Les scientifiques en charge de cette thématique ont été, sur le site de Montpellier, intégrés dans une unité nouvellement créée de Biologie Cellulaire et Moléculaire, ce qui permet une mise en commun de moyens en personnel et un renfort logistique.

COSMÉTIQUES

En 2001, les contrôles des produits cosmétiques ont donné lieu à la production de 102 bulletins d'analyse et, dans le cadre des contrôles programmés ont été à nouveau axés sur les produits destinés aux enfants en bas âge (laits de toilette).

Les laboratoires se sont fortement impliqués dans les travaux de normalisation repris sur le plan national par l'AFNOR et sur le plan international (ISO) prioritairement axés sur les méthodes de contrôle de la qualité microbiologique.

Par ailleurs, le développement des méthodes alternatives à l'animal s'est poursuivi et s'est orienté vers le domaine de l'hypersensibilité de contact et l'allergie. L'unité de biologie cellulaire et moléculaire, nouvellement créée, prend en charge cette thématique.

AUTRES PRODUITS

Cette rubrique regroupe les plantes, les produits de nutrition, l'homéopathie et les produits "inconnus".

Les travaux de laboratoire ont eu pour objet essentiel en 2001 :

- de réaliser des enquêtes au niveau français (produits de nutrition) ou européen (valériane),
- de contribuer aux travaux de la pharmacopée par la vérification de projets européens et l'établissement de monographies (plantes chinoises, homéopathie),
- de traiter des problèmes de santé publique dans un contexte d'urgence (guaco et badiane de Chine par exemple)

Ces travaux ont donné lieu à l'établissement de 89 bulletins d'analyse. Leur importance au niveau du site de Saint-Denis a justifié la réorganisation des équipes du site avec la mise en place d'une unité de physico-chimie spécialement dédiée au traitement de ces thématiques.

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 des méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

En 2001, au cours des 3 sessions annuelles de la Pharmacopée européenne organisées par la Direction européenne de la Qualité du Médicament (Strasbourg), 266 textes ont été adoptés.

Pour cette même année, 182 experts français regroupés en 23 groupes de travail ont participé aux travaux de la Pharmacopée : 54 réunions ont été organisées et 224 projets de monographies européennes y ont été étudiés afin de consolider les commentaires consensuels (industriels, enregistrement, inspection, contrôle) des autorités nationales françaises.

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

DONNÉES D'ACTIVITÉ DES CONTRÔLES EN LABORATOIRE

Site de Montpellier

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	2000	2001
Médicaments chimiques	632	513
Matières premières chimiques	119	158
Médicaments immunologiques (vaccins)	472	629
Réseau européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	11	17
Pharmacopée européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	76	27
Produits divers (chimiques sans AMM)	100	36
Cosmétiques	100	119
Dispositifs médicaux	35	42
Vérifications appareillages	52	36
Total	1597	1577

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

Thérapie génique (essais mis au point en laboratoire)	2000	2001
Qualité des préparations	28	6
Efficacité de transfert et d'expression	4	10
Amplification	8	5
Cytotoxicité		10
Purification d'acides nucléiques		10
Essai sur un plasmideutilisé en essai clinique		11
Total	40	52

Activités technico-réglementaires	2001
Etudes de dossiers / synthèse d'analyse	174

Site de Lyon

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	2000	2001
Médicaments immunologiques (vaccins)	1971	1979
Expertises OMS vaccins (convention Afssaps-OMS)	54	43
Pharmacopée européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	13	13
Mise au point de méthodes de contrôle (rapports de validation)	10	10
Total	2048	2045

technico-réglementaires	2000	2001
Certificats de libération de lots Europe (EBRP)	613	704
Agréments OMS	493	551
Attestations pour l'export	462	438
Evaluation dossiers AMM (partie II)	163	245
Total	1731	1938

Site de Saint-Denis

Rapports ou bulletins d'analyse (contrôles en laboratoire) :	2000	2001
Médicaments issus des biotechnologies	43	41
Médicaments dérivés du sang	197	241
Matières premières (plasmas pour fractionnement)	283	544
Produits sanguins labiles	574	859
Allergènes		80
Produits de thérapie cellulaire (rapports d'essais)	69	164
Aliments diététiques	3	23
Plantes et homéopathie		30
Réseau européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	23	8
Pharmacopée européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	23	30
Total	1215	2020

* médicaments issus des biotechnologies

Activités technico-réglementaires	2000	2001
Certificats de libération de lots Europe EBRP (MDS)	57	37
Agréments OMS (MDS)	24	24
Evaluation dossiers AMM (biotechnologies et allergènes)		3
Attestations pour l'export	29	
Total	110	64

Activités Pharmacopée européenne (Unité Pharmacopée)	2000	2001
Etude de monographies**	200	224
Coordination Essais inter-laboratoires**	22	22
Réunions et groupes de travail Pharmacopée européenne	28	54

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

Activités « cosmétiques » technico-réglementaires pour l'année 1999	2000	2001
Décisions du Directeur Général concernant les produits cosmétiques	1	1
Signalements d'incidents ou d'accidents (effets indésirables)	19	15
Arrêtés/ textes élaborés	6	6
Commission de cosmétologie et ses groupes de travail	4	20
Dossiers d'essais cliniques	109	80
Réunions de la Commission européenne	2	2
Réunions du Conseil de l'Europe / Accord Partiel	2	1
Groupes de travail de l'Afssaps (participation)	36	39

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. 2001 a permis la poursuite et la finalisation des objectifs majeurs de l'année 2000 avec la mise en place de programmes précis d'inspection et mise en œuvre ou retour à un régime de croisière pour tous les départements d'inspection.

En parallèle, la loi du 1er juillet 1998 a conféré 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.

Sous l'impulsion de la présidence française du conseil de l'union européenne, 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, la mise en place d'audits réguliers des inspections de chaque pays par leurs homologues. Ces audits seront conduits pour le système français en 2002.

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 a nécessité une inflexion importante de sa démarche initiale, notamment en terme de qualification et de formation des inspecteurs. La politique de qualification et de formation des agents a donné lieu à un effort important et s'est traduite par l'élaboration de fiches de qualification par les unités d'inspection, ce nouveau dispositif sera mis en œuvre début 2002.

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. En 2001, a été mis en place d'un dispositif VIAFAX à destination des correspondants hospitaliers pour les dispositifs médicaux, faisant appel à la constitution d'un fichier des numéros de télécopie des correspondants locaux de matériovigilance des établissements de santé. Un effort soutenu a permis l'établissement d'une base de données complète des établissements cosmétiques désormais sous le contrôle de l'Agence. Enfin, après avoir fortement contribué à l'adoption définitive de la directive européenne sur les essais cliniques, les efforts se sont portés sur la révision de l'annexe 13.

LE CONTRÔLE DES ÉTABLISSEMENTS

ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

Les demandes d'ouverture et de modification se stabilisent désormais respectivement autour de 120 et de 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, 26 mises en demeure ont été adressées à certains établissements en 2001, dont 4 ont abouti à une suspension partielle ou totale d'activité.

Le nouveau format de décision d'autorisation adopté en 2000, selon un modèle agréé au niveau européen conduit à une mise à jour continue des décisions de l'ensemble des établissements pharmaceutiques au fur et à mesure des réinspections afin que ces décisions au sein de l'Union européenne aient une structure homogène.

En 2001, 371 dossiers ont été instruits : 332 ont été traités par les services d'inspection de l'Agence et 39 par les services d'inspection déconcentrés du ministère de l'emploi et de la solidarité.

Demands	1997	1998	1999	2000	2001
Ouverture	90	80	110	120	126
Modification	208	230	307	271	298
Mise à jour	163	171	124	58	60

Décisions	1997	1998	1999	2000	2001
Ouverture	90	96	98	64	86
Modification	212	194	199	171	208
Mise à jour	255	171	156	36	90
Abrogation	75	80	71	53	113
Mises en demeure	4	17	19	27	26
Suspensions/fermetures	0	1	9	4	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 1er 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

C'est en 2001 qu'ont été autorisées les dernières banques de tissus ayant fait l'objet d'une première demande d'autorisation soit 19 décisions. En tout, ce sont donc 34 banques qui ont été autorisées sur le territoire national depuis 2000. En outre, 10 d'entre elles ont déposé une demande de modification ayant conduit à 2 décisions en 2001. Par ailleurs, 23 dossiers de demandes d'autorisation pour l'importation de

tissus ont été instruits ayant conduit à la délivrance de 22 autorisations après instruction technique sur dossier. Ces banques feront toutes l'objet d'une réinspection de suivi à la fois sur leurs modalités de fonctionnement et sur l'activité d'importation.

Établissements de transfusion sanguine

Les demandes d'agrément des 18 ETS ont toutes été instruites en 2001, ainsi 232 sites transfusionnels ont l'objet d'une instruction médico-technique de leurs conditions de fonctionnement. Les 18 ETS ont été agréés avec 3 mises en demeure émises sur l'exercice 2001.

Établissements « cosmétiques »

Depuis la transmission des dossiers par les DDASS qu'elles instruisaient auparavant, l'Agence a procédé à la poursuite de la mise à jour des déclarations de fabrication, conditionnement et importation de produits cosmétiques, en veillant notamment à identifier les établissements fermés depuis leur première déclaration ou *a contrario* à obtenir des déclarations des établissements en activité sans qu'ils aient effectué une déclaration d'activité auprès de l'Agence. Ainsi, au total, 2540 établissements sont enregistrés à l'Agence. Le nombre d'établissements ayant arrêté leur activité (355) dans le cadre des travaux de mise à jour s'est accru en 2001 par rapport à 2000 (60). 333 déclarations ont fait l'objet d'une mise à jour en 2001. 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 sont 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.

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 2001

- Retrait de tous les lots de spécialités à base de phénobarbital pour des indications hors épilepsie
- Retrait de tous les lots des spécialités à base de cérvastatine
- Retrait de lots de spécialités génériques à base de trimétazidine suite à une inspection du fabricant de la matière première
- Retrait de tous les lots de spécialités à base de phenylpropanolamine
- Retrait de tous les lots de spécialités à base d'hydrate de chloral
- Retraits de lots de spécialités à base de badiane

Veille accidents (médicaments)	1997	1998	1999	2000	2001
Nombre de signalements	162	149	182	254	353
Nombre de décisions de rappels de lots	60	37	36	47	47

Répartition	Signalements et retraits en 2001	
	Nombre de signalements	Nombre de retraits
Médicaments	353	47
DIV-Réactifs	98	39
Dispositifs médicaux	4	1
Cosmétiques	2	1
Total	457	88

Les décisions de retrait sont aussitôt consultables sur le site Internet de l'Agence. Après les améliorations apportées au système de diffusion des alertes concernant les médicaments, l'année 2001 a été marquée par la mise en œuvre du dispositif VIAFAX concernant les dispositifs médicaux suite aux conventions établies avec un prestataire de service et permettent d'informer rapidement tous les interlocuteurs concernés des établissements de santé, en cas de retrait de dispositifs médicaux. La procédure de mise à disposition systématique de tous les retraits de dispositifs médicaux sur le site Internet de l'Agence sera mise en place en 2002.

L'INSPECTION DES PRODUITS DE SANTÉ

MÉDICAMENTS CHIMIQUES

L'année 2001 a vu se poursuivre l'accroissement des demandes d'avis ou d'inspections relatives 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 un nombre non encore suffisant d'inspecteurs compte-tenu du turnover et ce, malgré un effort très important de recrutement. Les délais de traitement de certains dossiers ont été en conséquence allongés.

L'inspection des médicaments chimiques a été saisie de 300 demandes d'enquête, inspection ou avis émanant d'autres services de l'Agence ainsi que d'organismes externes, notamment de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) dans le cadre de la procédure centralisée d'AMM.

293 inspections ont été réalisées, dont 10 à l'étranger à la demande de l'EMA ou 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. 78 correspondent à des demandes d'inspection par le département établissements dans le cadre de demandes d'ouverture ou de modification d'établissement. 13 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 déposées à l'Agence. Pour 2001, 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.

152 avis techniques ont été rendus dans le cadre de l'instruction des 25 dossiers transmis par le département établissements et par la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.

MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE

Dans l'attente de la publication des textes d'application de la loi du 1er juillet 1998 concernant les matières premières à usage pharmaceutique et de la mise en œuvre d'inspections de routine sur les établissements, 45 inspections ont été menées en 2001, répondant à diverses préoccupations.

Notamment, ces inspections ont concerné le risque ESB (16), la vérification de la conformité de la fabrication de matière première à usage pharmaceutique pour le compte de l'EDQM (4), le test du projet de référentiel national de bonnes pratiques de distribution des matières premières, des matières premières stériles (2), des excipients (4). 2 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'EMA, dans le cadre d'une demande d'AMM en procédure centralisée.

6 inspections ont été réalisées suite à des signalements sur des médicaments pouvant impliquer la qualité des matières premières utilisées.

PRODUITS SANGUINS LABILES

81 inspections ont été réalisées en 2001, pour l'essentiel dans le cadre de la réinspection régulière des établissements. Ces inspections ont concerné des missions vigilance (1), de routine (63) et à objectifs spécifiques (17). En parallèle, la mise en conformité des dépôts de sang des établissements de santé engagée en liaison avec les services déconcentrés s'est poursuivie avec 140 dossiers instruits ayant donné lieu à 125 avis favorables ou avis sous réserve et 9 avis défavorables. Les autorisations sont, par la suite, accordées par les préfets de département.

ESSAIS CLINIQUES

En 2001, 21 dossiers ont généré 46 missions d'inspection.

Activité d'inspection des Essais cliniques	Nombre de dossiers traités	Nombre d'inspection
Contrôle des données avant mise sur le marché	9	24
Contrôle des données après mise sur le marché	0	0
Protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales	12	22
Total	21	46

3 dossiers ont nécessité des missions à l'étranger dans le cadre de l'évaluation de demandes d'AMM, soit déposées en France (1 dossier, 1 mission), soit déposées à l'EMA en procédure centralisée (2 dossiers, 5 missions).

Les 24 missions portant sur le contrôle des données concernaient 5 dossiers de produits nouveaux ou de modification d'AMM et 4 dossiers de médicaments génériques. Sur les 9 dossiers, 1 dossier a conclu que des données devaient être corrigées, 1 dossier a entraîné un retrait d'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'une transmission au procureur de la république et un dossier a conclu au refus des données et à la demande de réalisation d'un nouvel essai.

Pour 3 autres de ces 9 dossiers, il n'y a pas eu de conséquences sur l'autorisation de mise sur le marché. Les 3 autres dossiers sont en cours d'instruction.

Les 22 missions relatives à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales concernaient 12 dossiers, dont 1 dossier portant sur un dispositif médical, 1 sur un produit cosmétique et 10 sur des médicaments.

Les inspections concernant le dispositif médical et les produits cosmétiques n'ont pas révélé de problème majeur dans la conduite de l'investigation clinique.

Sur les 10 dossiers médicaments, 1 dossier a conclu au non-renouvellement d'extension de l'essai, 1 dossier a entraîné la suspension des inclusions, 6 dossiers n'ont pas eu de conséquences administratives ou pénales et 2 dossiers sont en cours d'instruction. La directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments est parue au Journal Officiel des communautés européennes du 1er mai 2001.

Activité d'inspection des Essais cliniques	Localisation des sites d'essais
Centres ou pharmacies à usage intérieur	25
Laboratoires d'analyse de biologie ou de pharmacocinétique	5
Sites de promoteurs ou de sociétés de prestation de service en essais cliniques	11
Organisme notifié chargé de l'évaluation des dispositifs médicaux	0
Site de fabrication de médicaments destinés à des essais	2
Autres (office des faillites, gendarmerie, CCPPRB)	3

ESSAIS NON CLINIQUES

29 missions ont été réalisées en 2001 dans le cadre d'inspections de routine des installations d'essais et 1 examen d'études portant sur des produits cosmétiques a été initié à la demande de la DLC. Des études spécifiques ont fait l'objet d'un examen approfondi dans 11 installations en prolongeant sensiblement la durée des inspections sur site. Ce programme d'inspection a abouti au passage de B en A de l'appréciation générale apportée à 4 laboratoires, et à la classification de 2 laboratoires en B, et de 4 laboratoires en A, lors de leur première inspection.

4 installations d'essais sont sorties du programme de contrôle (cessation d'activités dans le domaine des BPL).

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 pour les médicaments à usage humain. 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 de laboratoire ont été élaborés 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

Après une montée en puissance progressive en raison de la formation indispensable à chaque équipe, les nouvelles unités d'inspection sont confrontées à la nécessité de mettre au point des méthodes et des référentiels d'inspection pour appréhender et tester les nouveaux domaines. Des programmes spécifiques ont été mis en place en 2001.

DISPOSITIFS MÉDICAUX

Les objectifs d'inspection ont été établis sur la base d'une analyse de risques prenant en compte l'analyse rétrospective de données de matériovigilance, le risque ESST et la surveillance de dispositifs médicaux ayant fait l'objet de décisions de police sanitaire. Ont ainsi été réalisées des campagnes ESST de vérification à la conformité du dossier de sécurité virale versé à l'Agence (11), de surveillance du marché (marquage CE, vigilance) pour DM de classe I (18), lentilles de contact (12), prothèses mammaires implantables (6), stents (3). Ont également été réalisées des inspections y compris à l'étranger suite à des signalements de vigilance. Des mises en demeure, rappels de lots et décisions de police sanitaires ont fait suite à certaines de ces inspections.

Ces 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. 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.

Le contrôle du GMed, seul organisme notifié français à ce jour, s'est poursuivi en 2001 avec 4 inspections suite aux premières inspections réalisées en 2000 en vue de l'habilitation du GMed par le Directeur général de l'Afssaps. La surveillance du GMed s'exerce aussi vis à vis d'autorités sanitaires étrangères. Le premier exercice de reconnaissance mutuelle entre les USA et l'Union européenne pour les DM a conduit l'inspection à participer à des audits du GMed réalisés par la FDA et à des formations à la réglementation applicable aux USA. Enfin, les inspecteurs sont appelés à être consultés par la DEDIM sur des dossiers techniques de fabrication suite à des incidents de matériovigilance liés à des problèmes de fabrication.

Enfin, l'unité d'inspection s'est investie, forte de son expérience nationale, dans les travaux européens d'harmonisation de la surveillance des organismes notifiés par les autorités compétentes.

DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

L'inspection des réactifs de laboratoire se développe depuis la création de l'Afssaps. En 2001, 47 missions d'inspection ont été organisées. Ces inspections ont notamment porté sur la vérification de marquage CE, la gestion des règles de vigilance, la fabrication et la distribution de réactifs et leur mise sur le marché. Une inspection a été réalisée pour l'instruction d'un dossier de demande d'habilitation d'un organisme aux fins de notification auprès de la Commission européenne. 3 mises en demeure ont été notifiées suite à ces inspections.

L'unité a travaillé en lien avec l'unité dispositifs sur l'élaboration d'un projet de référentiel s'appuyant sur la compilation de diverses normes en matière d'assurance qualité générales ou spécifiques aux dispositifs médicaux.

PRODUITS COSMÉTIQUES

En 2001, 43 inspections ont été conduites. Elles ont concerné la poursuite d'un programme relatif à la fabrication des produits cosmétiques et en particulier les produits solaires, mis sur le marché en France et également destinés à l'exportation en Australie et au Canada où ces produits ont le statut de médicaments (11 missions). 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. Un programme spécifique a été également commencé en 2001 sur les ingrédients d'origine animale entrant dans la composition de produits cosmétiques au regard des différents textes applicables. Ces enquêtes ont concerné 23 établissements et porté sur la vérification de l'absence d'ingrédient interdit, les données de traçabilité de la matière première utilisée concernant notamment l'origine animale, le pays d'origine et les traitements d'inactivation pour les dérivés du suif. Le guide d'inspection élaboré par l'unité a été présenté aux services déconcentrés dans le cadre de la programmation nationale des inspections réalisées par les services déconcentrés. 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 entamé en 2001 et qui sera poursuivi sur 2002, nécessite une parfaite coordination des différentes inspections et la préparation d'outils communs. Concernant les services des DDCCFR, la coordination s'est fait localement avec les DRASS.

Ces enquêtes se sont accompagnées par l'inspection (5) de fournisseurs de matières premières afin d'avoir une visibilité plus grande en matière d'établissements cosmétiques à inspecter et pallier l'absence d'information sur ce point dans les déclarations d'activité d'établissements cosmétiques. Concernant les inspections liées à la cosmétovigilance, 4 inspections ont permis de recueillir des informations suite à des signalements d'effets indésirables compte tenu de l'absence réglementaire de dossier disponible à l'Afssaps.

ORGANES, TISSUS ET CELLULES

L'année 2001 a été orientée sur 3 principaux domaines : poursuite de l'instruction des dossiers de banques de tissus en lien avec les inspections réalisées par les services déconcentrés du ministère, évaluation des demandes d'autorisation de dossiers importation et exportation des banques de tissus. 26 inspections ont été réalisées dont 12 concernaient les cellules souches hématopoïétiques, 4 pour des enquêtes de vigilance, 9 pour des sites préleveurs de tissus ou d'organe.

PRODUITS BIOLOGIQUES TRANSFORMÉS

L'inspection des produits biologiques transformés (vaccins, médicaments dérivés du sang, protéines recombinantes...) est menée en partie dans le prolongement de l'activité d'inspection des établissements pharmaceutiques. 41 inspections ont été réalisées en 2001 dont 14 dans le cadre de l'instruction de demandes d'ouverture ou de modification d'établissements, 2 dans le cadre du plan Biotox, 4 à la demande de l'EMEA, 1 dans le cadre de l'OMS sur 3 sites de production de vaccins en Corée et 1 inspection à la demande de la suède sur 3 sites français. Enfin, l'unité a également procédé à l'instruction de dossiers (12).

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. En outre, plusieurs missions lourdes ont été diligentées sur des produits dérivés du sang ou des vaccins.

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 2001, 55 nouveaux dossiers ont été enregistrés en 2001 aux fins de traitement auxquels il convient d'ajouter la poursuite de l'instruction de 17 dossiers enregistrés sur l'exercice précédent. 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.

10 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, complément 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, 14 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 de nombreux autres cas, 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.

Un dossier a donné lieu à une mesure de police sanitaire et 5 dossiers ont été transmis au procureur de la république.

COLLABORATION AVEC LES SERVICES DÉCONCENTRÉS DE L'ÉTAT

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. A cet égard, des réunions régulières sont organisées entre l'Afssaps et la DGCCRF.

Subventions sur le budget 2001 votées par le conseil d'administration

Réseaux (compte 657)				
Financement des réseaux en matière de produits de santé		Bénéficiaires	Délibération	CA Montant voté en 2001 (francs)
Pharmacodépendance	Activités SINTES	6 CEIP	7 juin 2001	5 300 000
		Marseille/Paris	26 mars 2001	478 000
Pharmacovigilance	Acompte Solde	31 CRPV	26 mars 2001	9 900 000
			20 juillet 2001	6 600 000
Pharmacologie clinique et thérapeutique Appel d'offre à recherche 2000		Equipes de recherche	14 décembre 2001	1 461 997
Total réseaux				23 739 997

Autres subventions (compte 657) - Opérations subventionnées				
Etudes scientifiques d'intérêt national		Bénéficiaires	Délibération CA	Montant voté en 2001 (francs)
Normalisation en matière de dispositifs médicaux		AFNOR	20 juillet 2001	2 316 506
		UTE 20	12 octobre 2001	507 431
Centre de renseignement sur les agents tératogènes		CRAT	20 juillet 2001	400 000
Inventaire des matériaux métalliques et des revêtements utilisés dans la fabrication des implants orthopédiques		CNED-BN	7 juin 2001	346 840
Etude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophage		Bordeaux II	12 octobre 2001	1 085 011
Etude des effets indésirables des antirétroviraux		AP-HP (St-Vincent-de-Paul)	20 juillet 2001	579 000
Spectres d'activité anti-microbienne des antibiotiques		ONERBA	7 juin 2001	200 000
Participation à la diffusion de l'information sur les produits de santé		Bénéficiaires	Délibération CA	Montant voté en 2001 (francs)
Rencontres nationales de pharmacologie clinique (Giens XVI)		AFRT	6 juillet 2001	69 997
Journée de réflexion sur les effets secondaires et la pharmacovigilance des multithérapies antirétrovirales		TRT 5 - AIDES 21	décembre 2000	50 000
Ateliers de la transparence et de la valorisation		AFRT	21 décembre 2000	80 000
Recherche et information sur les essais thérapeutiques conduits dans le domaine de l'infection par le VIH		ARCAT-SIDA	7 juin 2001	100 000
Divers		Bénéficiaire	Délibération	CA Montant voté en 2001 (francs)
Actions culturelles et sportives en faveur des personnels de l'Afssaps		ASCASPS	26 mars 2001	165 000
Total autres subventions				5 899 765

Etudes sur le budget 2001 votées par le conseil d'administration

Etudes (compte 617)		
Réalisation d'études scientifiques d'intérêt national	Bénéficiaire	Montant voté en 2000
Pas d'études votées au titre du budget 2001		

Dépenses

Comptes	Intitulés	Budget Primitif 1999	Compte Financier 1999	Budget Primitif 2000	Budget Primitif 2001
1ère SECTION					
60	ACHATS ET VARIATIONS DES STOCKS	13 710 000	11 794 666,26	15 500 000	15 500 000
61	ACHATS DE SOUS-TRAITANCE ET SERVICES EXTERIEURS	35 938 833	23 695 998,90	34 075 650	33 278 126
62	AUTRES SERVICES EXTERIEURS	47 991 582	35 044 489,43	58 997 734	54 811 733
63	IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES	21 043 370	13 314 990,99	22 293 926	23 340 510
64	CHARGES DE PERSONNEL	229 606 952	156 849 905,31	248 580 106	255 421 010
65	AUTRES CHARGES DE GESTION COURANTE	26 051 800	22 336 766,12	32 106 400	30 060 000
66	CHARGES FINANCIERES	7 400 000	6 821 932,82	7 153 000	6 910 000
67	CHARGES EXCEPTIONNELLES	400 000	3 425 118,65	500 000	500 000
68	DOTATION AUX AMORTISSEMENTS ET AUX PROVISIONS	16 100 000	19 757 476,38	23 000 000	23 000 000
0653	DEPENSES D'INFORMATIQUE ET DE BUREAUTIQUE	4 425 000	3 106 675,44	12 265 000	13 537 000
69	AUTRES DEPENSES BUDGETAIRES (PROVISIONS)	2 495 103		2 705 090	10 392 008
	TOTAL DEPENSES	405 162 640	296 148 020,30	457 176 906	466 750 387
	EXCEDENT DE L'EXERCICE	51 431 47	696 742,54		490 783
	TOTAL DE LA 1ERE SECTION	405 214 071	343 844 762,84	457 176 906	467 241 170
2ème SECTION					
	DEFICIT DE L'EXERCICE			6 323 156	
.0695.2	ACQUISITION D'IMMOBILISATION	48 065 208	31 660 167,86	68 040 849	115 471 467
.0695.4	QUOTE PART DE SUBVENTION D'INVESTISSEMENT INSCRITE AU CTE DE RESULTAT	635 000		635 000	635 000
.0695.6	REMBOURSEMENT DES EMPRUNTS ET DETTES ASSIMILES	3 580 000	2 704 170,50	3 807 000	4 050 000
	EQUIL. : AUGMENTATION DU FONDS DE ROUL		33 289 880,56		
	TOTAL DE LA 2EME SECTION	52 280 208	34 364 338	78 806 005	120 156 467
	TOTAL BRUT DES DEPENSES	457 494 279	411 498 981,76	535 982 911	587 397 637
	A DEDUIRE : DEPENSES INTERNES (VIREMENTS ENTRE LES SECTIONS)	51 431	- 47 696 742,54	-29 958 156	- 24 125 783
	TOTAL NET DES DEPENSES	457 442 848	363 802 239,22	506 024 755	563 271 854

Recettes

Comptes	Intitulés	Budget Primitif 1999	Compte Financier 1999	Budget Primitif 2000	Budget Primitif 2001
1ère SECTION					
70	VENTES DE PRODUITS FABRIQUES, PRESTATIONS DE SERVICES, MARCHANDISES	21 300 000	15 306 579,94	16 800 000	17 650 000
71	PRODUCTION STOCKEE				
72	PRODUCTION IMMOBILISEE				
74	SUBVENTIONS D'EXPLOITATION	129 719 071	129 921 747,61	182 704 750	177 151 169
75	AUTRES PRODUITS DE GESTION COURANTE (Taxes et Redevances)	247 300 000	196 671 008,53	241 500 000	265 945 000
76	PRODUITS FINANCIERS	6 010 000	5 391 578,04	8 579 000	5 010 000
77	PRODUITS EXCEPTIONNELS	885 000	319 491,52	1 270 000	1 485 000
78	REPRISES SUR AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
79	AUTRES RECETTES BUDGETAIRES		234 357,20		
	TOTAL DES RECETTES	405 214 071	343 844 762,84	450 853 750	467 241 169
	DEFICIT DE L'EXERCICE			6 323 156	
	TOTAL DE LA 1ERE SECTION	405 214 071	343 844 762,84	457 176 906	467 241 169
2EME SECTION					
	EXCEDENT DE L'EXERCICE	51 431 47	696 742,54		490 783
.07952	ALIENATIONS D'IMMOBILISATIONS				
.07954	SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENTS RECUES				
.07956	EMPRUNTS ET DETTES ASSIMILES				
.07957	ALIENATIONS DE VALEURS MOBILIERES				
.07958	AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS	16 100 000	19 957 476,38	23 000 000	23 000 000
	EQUIL. : DIMINUTION DU FONDS DE ROULEMENT	36 128 777		55 806 005	96 665 684
	TOTAL DE LA 2EME SECTION	52 280 208	67 654 218,92	78 806 005	120 156 467
	TOTAL BRUT DES RECETTES	457 494 279	11 498 981,76	535 982 911	
	A DEDUIRE : RECETTES INTERNES (VIREMENTS ENTRE LES SECTIONS)	-51 431	- 44 696 742,54	-29 958 156	- 24 125 783
	TOTAL NET DES RECETTES	457 442 848	366 802 239,22	506 024 755	563 271 853

	Montant	Euros
Taxe annuelle sur les spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. Cette taxe est calculée suivant le montant des ventes HT réalisées durant l'exercice précédent :	← 500 000	0
	→ 500 000 et 2 500 000	760
	→ 2 500 000 et ← 5 000 000	8000
	→ 5 000 000 et ← 10 000 000	12000
	→ 10 000 000	20000
Droit perçu sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments allopathiques	1. Nouveaux principes actifs	23 000
	2. Dosage ou forme pharmaceutique supplémentaire présenté simultanément à la première demande d'autorisation	11 500
	3. Nouvelles indications	15 200
	4. Nouvelles voies d'administration	
	5. Nouvelles associations	
	6. Référence à la littérature scientifique	
	7. Dosage ou forme pharmaceutique supplémentaire présenté simultanément à la première demande d'autorisation et relevant des points 3, 4, 5, 6 ci-dessus	7 600
	8. Similaires	9 150
	9. Nouvelles formes galéniques	
	10. Nouveaux dosages (1 dossier par dosage)	
	11. Médicaments à base de plantes	
	12. Produits mentionnés à l'article L658-11 du code de la santé	
	13. Allergènes	
	14. Préparation figurant à la pharmacopée	
	15. Formulaire national	915
	16. Modification	
	17. Renouvellement quinquennal	610
Droit perçu sur les demandes concernant les médicaments homéopathiques	Droit perçu sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché Médicaments homéopathiques mis sur le marché postérieurement au 18/01/1994	9 150
	Médicaments homéopathiques mis sur le marché avant le 18/01/1994	915
	Modification d'une A.M.M.	915
	Renouvellement quinquennal	610
	Droit perçu sur toute demande d'enregistrement Médicament homéopathique ou série de médicaments obtenus à partir de :	
	— de la même souche homéopathique	1070
	— de deux ou cinq souches homéopathiques	1500
	— de six souches homéopathiques ou plus	4600
	Médicament homéopathique ou série de médicaments autorisés et mis sur le marché avant le 18 janvier 1994 à partir de :	
	— de la même souche homéopathique	460
	— de deux ou cinq souches homéopathiques	760
— de six .. homéopathiques ou plus	2300	
Modification du dossier d'enregistrement	300	
Renouvellement quinquennal d'enregistrement :	230	
Redevance perçue pour toute demande d'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités pharmaceutiques des médicaments pris en charge et utilisés par les collectivités publiques	pour les demandes initiales	2300
	pour les demandes de modification ou de renouvellement d'inscription	460
Redevance perçue lors du dépôt des demandes de visas Grand Public de publicité pharmaceutique, Poux & Lentilles, PR (préservatifs) et dépôt des publicités destinées aux professionnels	Dépôt	460
	Visa GP	
	Visa PL Visa PR	
Redevance forfaitaire perçue pour l'enregistrement des réactifs destinés aux analyses de biologie médicale	Montant par dossier (1100 B) :	286
Redevance annuelle des laboratoires d'analyse de biologie médicale (plafond législatif : 1 300 B)	Laboratoires ayant une activité annuelle : supérieure à 150 000 B (1140 B) :	286
	Inférieure à 150 000 B (570 B) :	148
	Valeur du B au 1er janvier 2002 :	0,26
Redevance perçue pour services rendus par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	Contrôle et fourniture de substance de référence de la pharmacopée française :	*
	Expertise concernant les produits et procédés désinfectants :	45
	Délivrance annuelle des annales de qualité des laboratoires d'analyse de biologie médicale :	*
	Délivrance des attestations de qualité destinées aux exportateurs de médicaments :	6326
	Contrôle en vue de la libération des lots de produits immunologiques, vaccins et allergènes :	*
	Cession de panels :	1951
	Par panel de contrôle de lots des réactifs destinés au dépistage des anticorps	*
	— anti-VIH 1 & 2	2287
	— anti-HTLV 1 & 2	
	— anti-VHC	236
	— de l'antigène Hbs	169
	Par panel concernant l'évaluation de trousse de réactifs destinés à la sérologie IgG de la rubéole	175
		244



143/147, boulevard Anatole France
F 93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : + (33) 1 55 87 30 00 - Fax : + (33) 1 55 87 30 12