



*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Rapport annuel 2002

L'édition 2002 du rapport annuel de l'Assaps poursuit cette année encore son évolution.



Les métiers et les missions de l'Agence y sont présentés par produit de santé et un chapitre est consacré à l'information qui constitue désormais l'une des activités de l'Assaps au même titre que l'évaluation, le contrôle et l'inspection. Enfin, une place importante est consacrée à l'actualité et retrace avec fidélité les principaux dossiers qui ont marqué l'année 2002.

Que retenir de l'année 2002 ?

Dans le domaine du médicament, l'activité a été particulièrement soutenue, avec une augmentation significative du nombre de modifications apportées aux autorisations de mise sur le marché. Bien évidemment, l'activité en matière médicaments génériques s'est particulièrement accrue ; le programme thématique d'évaluation, de contrôle en laboratoire et d'inspection des médicaments génériques initié en 1999 a été poursuivi. Il résulte de la politique du médicament conduite par le Ministre de la Santé, qui s'appuie directement sur les travaux de l'Agence. L'activité européenne reste soutenue, avec le constat toutefois d'une diminution du nombre de procédures centralisées, dans un contexte de profondes modifications du tissu industriel. A l'inverse, la récente publication du règlement européen des médicaments orphelins a généré une forte augmentation des demandes d'autorisation de mise sur le marché. L'activité de pharmacovigilance a continué à progresser, en lien très étroit avec l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

La France a participé activement aux travaux de l'Agence européenne visant à renforcer le fonctionnement de la pharmacovigilance européenne. Enfin, l'activité de la transparence représente une des activités significatives de l'Agence. Les avis rendus par la Commission de la transparence mettent désormais l'accent sur les questions médicales que peut se poser le prescripteur, notamment sur la stratégie thérapeutique et la définition de populations cibles. Cette récente évolution qualitative des avis répond à une réflexion en cours pour une réforme de la transparence.

La finalisation de la réglementation en matière de produits biologiques a fortement mobilisé l'Agence en lien avec la Direction générale de la santé. Par ailleurs, l'Assaps a souhaité accompagner la mise en œuvre de cette réglementation par des actions d'information à destination des responsables de banques de cellules pour leur préciser les modalités pratiques du dépôt de dossier. Cette première étape préfigure des réunions de travail sur des thématiques identifiées qui seront, au fur et à mesure, organisées pour aborder les différents aspects de ces nouvelles dispositions.

La réglementation des dispositifs médicaux est née d'une directive européenne. Ainsi, toutes les opérations menées en matière de réévaluation et de mise au point de référentiels se traduisent par un impact évident au niveau européen. L'évaluation de la gestion du risque ESST en est une illustration puisqu'à partir d'évaluations conduites en France et d'échanges constructifs avec la Commission européenne, des textes ont pu être adoptés pour une application à l'échelle de l'Union européenne. De la même manière, avec la fin de la période transitoire d'enregistrement des réactifs de laboratoire et le passage obligatoire au marquage CE, la réflexion européenne pourra bénéficier de l'expérience française qui compte près de vingt années d'évaluation des réactifs de laboratoire. Bien évidemment, la sécurité d'emploi des dispositifs médicaux s'appuie aussi sur les actions de surveillance du marché, notamment avec le traitement des incidents signalés par les fabricants, les établissements de soins ou les autres utilisateurs.

Enfin, depuis quatre ans, l'Agence s'est largement impliquée pour mieux encadrer la sécurité des produits cosmétiques. Elle est fortement présente au niveau communautaire, et notamment partie prenante dans la grande majorité des projets conduits par le Conseil européen. Elle est surtout à l'initiative des réflexions menées sur la cosmétovigilance et la problématique des ingrédients.

Le renforcement de l'accès, par les professionnels de santé, aux informations sur le bon usage des produits de santé constitue l'une des priorités pour les deux années à venir.

Ce travail d'information, initié grâce à l'outil Internet, sera complété par un volume important d'informations directement diffusées aux professionnels de santé, notamment l'information sur les modifications des mentions légales des médicaments.

L'ensemble du personnel de l'Afssaps et les experts, membres des commissions, travaillent ensemble pour assurer la sécurité d'emploi, l'efficacité et le bon usage des produits de santé.

C'est une force et c'est la richesse sur laquelle l'Afssaps s'appuie pour mener à bien ses missions.



Philippe Duneton
Directeur général

Sommaire

Identité 5

Missions	6
Produits et compétences	8

Actualités 2002 11

Evaluer, contrôler et inspecter les produits de santé : Faits marquants	12
Eclairages	14

Connaître l'Afssaps 23

Organigramme	24
Les organes délibérants	26
Organisation	29
Expertise : compétence, indépendance et déontologie	39
Environnement	43

Informer et communiquer 57

Informier et mener des actions de communication vers les professionnels de santé et les patients	58
Les relations avec la presse	61
Les questions des parlementaires et des citoyens	61
L'outil Internet, www.afssaps.sante.fr	62
La communication interne	64
Perspectives 2003-2004	64

Panorama 65

Activités et actions transversales	66
Les médicaments	76
Les produits biologiques	98
Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	108
Les produits cosmétiques	120
Les matières premières	123
Autres produits de santé et activités annexes	124
Le contrôle en laboratoire 2002	126
Inspection 2002	129

Annexes 131

Le budget	132
Les interventions financières	134
Les taxes et redevances	135



IdentitÉ

Missions 6

Produits et compétences 8

Missions

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

est un établissement public de l'Etat, créé 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.

Elle évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé. Elle exerce des activités de contrôle en laboratoire et conduit des inspections sur les sites de fabrication. Elle mène des actions d'information pour le bon usage des produits de santé. Son champ d'application concerne tous les produits de santé : médicaments, dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro, produits biologiques et issus des biotechnologies, produits cosmétiques ...

En vertu de la loi du 1^{er} juillet 1998, **l'Agence garantit l'indépendance, la compétence scientifique et l'efficacité administrative des évaluations et des contrôles qu'elle conduit**, pour assurer la santé et la sécurité de la population.



Le directeur général, Philippe Duneton, est nommé par décret pour 3 ans.

Son mandat a été renouvelé en mars 2002.

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

Carte d'identité

- Etablissement public de l'Etat créé le 9 avril 1999
- Placé sous tutelle du ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées
- Une équipe de 931 personnes
- Des laboratoires à Saint-Denis, Lyon et Montpellier
- 12 commissions et 4 groupes d'experts
- Budget de fonctionnement de 87,26 millions pour 2002

Pour appuyer son expertise scientifique et technique, l'Afssaps est dotée d'instances consultatives qui exercent une fonction essentielle dans le processus décisionnel : neuf commissions et quatre groupes d'experts portant sur les recherches biomédicales (3) et la sécurité virale (1), rattachés directement à l'Afssaps, rendent au directeur général de l'Afssaps des avis sur lesquels il appuie sa prise de décision.

Pour l'exercice de ses missions, le directeur général de l'Afssaps prend des décisions comme l'octroi, le refus, la suspension, la modification et le retrait d'autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques, des décisions relatives aux établissements, ainsi que des décisions dans le cadre de ses pouvoirs de police sanitaire : suspension, restriction d'emploi ou interdiction de mise sur le marché ou d'utilisation pour les produits susceptibles de présenter un risque pour la santé publique.

Les décisions de l'Agence sont prises dans le respect de la procédure contradictoire où l'intéressé est systématiquement informé de la décision qui va être prise à son encontre et invité à présenter ses observations orales ou écrites, sauf en cas d'urgence motivée.

L'Afssaps assure par ailleurs le secrétariat de la commission de la transparence, de la commission d'évaluation des produits et prestations et de l'observatoire national des prescriptions et des consommations, rattachés auprès du ministre chargé de la santé. Elle assure également le secrétariat du FOPIM dont les missions sont définies par un comité d'orientation présidé par le directeur général de la santé.

Produits et compétences

	Médicaments	Produits sanguins labiles	Produits de thérapie génique et produits de thérapie cellulaire	Produits thérapeutiques annexes Décret en attente de publication
Veille	recueil et analyse de données scientifiques et techniques			
Evaluation	déclaration/suspension/ autorisation (dans certains cas) d'essais cliniques autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct) ATU AMM / retrait d'AMM autorisations d'importation et d'exportation	autorisation à recourir à des PSL issus de collectes hors territoire français autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct) autorisation d'importation de PSL et de pâtes plasmatiques liste et caractéristiques des PSL	autorisation des produits de thérapie génique et cellulaire après évaluation des procédés autorisation préalable des protocoles d'essais cliniques autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)	autorisation de produit
Vigilance	pharmacovigilance modification, suspension ou retrait d'autorisation retrait de produit rappel de lots suspension d'essais cliniques	hémo-vigilance retrait de produit retrait d'agrément	Biovigilance pour les produits de thérapie cellulaire Pharmacovigilance pour les produits de thérapie génique suspension ou interdiction d'activité	retrait de produit modification, suspension ou retrait d'autorisation suspension activité de l'établissement rappel de lots biovigilance
Inspection	intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)			
	autorisation d'ouverture, de modification ou de fermeture d'établissement suspension d'activité rappel de lots en cas de défaut de qualité	agrément des ETS suspension d'activité	autorisation des établissements et organismes effectuant des activités de préparation, conservation, distribution, importation et exportation suspension d'activité	
Contrôle en laboratoire	surveillance de marché libération de lot	contrôle de qualité externe des ETS	développement de méthodes contrôle de qualité	surveillance de marché

Organes, tissus et cellules	Dispositifs médicaux	Dispositifs de diagnostic in-vitro	Produits Cosmétiques	Matières premières à usage pharmaceutique
recueil et analyse des données scientifiques et techniques				
<p>autorisation préalable des procédés de préparation, conservation, transformation</p> <p>autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)</p> <p>autorisation d'établissements et de protocoles pour les essais cliniques sur les cellules</p> <p>autorisation importation/exportation des tissus et cellules</p>	<p>Marquage CE</p> <p>déclaration/suspension d'essais cliniques</p> <p>contrôle de marché</p> <p>déclaration pour DM à risque particulier</p>	<p>Marquage CE</p> <p>enregistrement >> 2003</p>	<p>déclaration/suspension d'essais cliniques</p> <p>dossier à détenir et dépôt de formule (centre anti-poison)</p>	<p>spécifications de la pharmacopée</p>
<p>retrait d'autorisations</p> <p>retrait de produit</p>	<p>matéiovigilance</p> <p>retrait ou restriction d'utilisation</p> <p>suspension d'essais cliniques</p>	<p>réactovigilance</p> <p>retrait d'enregistrement</p> <p>retrait de produit</p> <p>rappel de lots</p>	<p>cosmétovigilance</p> <p>retrait du produit</p> <p>suspension d'essais cliniques</p>	<p>retrait du produit</p>
intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)				
<p>autorisation des établissements exerçant des activités de préparation, conservation, transformation, distribution de tissus</p> <p>suspension d'activité</p>	<p>déclaration pour les établissements de fabrication, importation, distribution de DM (à venir)</p> <p>suspension/ interdiction d'utilisation des produits</p> <p>rappel de lots en cas de défaut de qualité</p>	<p>déclaration pour les établissements de fabrication, importation, distribution de DIV (texte à venir)</p> <p>suspension/ interdiction d'utilisation des produits</p> <p>rappel de lots en cas de défaut de qualité</p>	<p>déclaration des établissements de fabrication, importation et conditionnement</p> <p>suspension/ interdiction d'utilisation des produits</p> <p>rappel de lots en cas de défaut de qualité</p>	<p>déclaration de l'établissement d'importation, fabrication, distribution (à venir)</p> <p>suspension/interdiction d'utilisation des produits</p>
<p>développement de méthode</p>	<p>surveillance de marché</p>		<p>surveillance de marché</p>	<p>surveillance marché</p> <p>études pharmacopée</p>

Actualités 2002

Evaluer, contrôler et inspecter 12 les produits de santé : Faits marquants

L'évaluation scientifique et technique	12
Le contrôle en laboratoire	13
L'inspection et la police sanitaire	13

Eclairages 14

1 ^{ère} Journée de l'Afssaps	14
Les médicaments destinés à l'enfant, les médicaments orphelins et les médicaments prescrits au cours de la grossesse	15
Essais cliniques : mise en œuvre de la directive 2001/20/CE et répertoire en ligne	17
L'Afssaps dans la lutte contre le bio terrorisme : la participation au Plan Biotox	18
Des outils en ligne pour aider les professionnels de santé dans leur pratique	20



Evaluer, contrôler, inspecter les produits de santé : Faits marquants

L'évaluation scientifique et technique

Les médicaments et les produits biologiques

En 2002, l'effort engagé en 2001 pour mettre à disposition via le site Internet des informations relatives au médicament s'est poursuivi avec la mise en ligne des résumés des caractéristiques du produit (RCP) (@MM), les avis de la transparence toujours plus nombreux, les mises au point...

En 2002 également, le nombre de médicaments génériques autorisés a fortement progressé : il s'agit de spécialités génériques appartenant, soit aux groupes génériques existants, soit à des nouveaux groupes. Ainsi, à la fin de l'année 2002, le répertoire des génériques comptait 265 spécialités de référence et 1328 spécialités génériques correspondant à 118 principes actifs et associations. Seules les spécialités commercialisées en ville et remboursées sont inscrites au répertoire des génériques.

Pour les produits biologiques, non soumis au régime de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (produits de thérapie cellulaire essentiellement), 2002 restera une année remarquable par le nombre de demande d'autorisation d'essais cliniques. La thérapie cellulaire est présente dans de nombreux domaines thérapeutiques, allant de la thérapie reconstructive (utilisation de kératinocyte/ fibroblaste pour la cicatrisation des plaies cutanées, utilisation de chondrocytes pour la réparation de cartilages d'articulation) jusqu'à l'immunothérapie adoptive dans le cancer (utilisation de cellules dendritiques, de macrophages armés). De nombreuses demandes concernent aussi l'utilisation des cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique dans différentes indications de l'onco-hématologie.

Enfin, au niveau réglementaire, l'année 2002 reste une année d'intense activité au niveau français et européen pour les discussions autour de la mise en place de la directive européenne sur les essais cliniques et la révision de la législation pharmaceutique.

Les dispositifs médicaux

L'année 2002 a été marquée par la publication du décret relatif à la communication d'informations faite à l'Afssaps lors de la mise en service des dispositifs médicaux présentant un potentiel élevé de risques.

Cette nouvelle disposition est fondamentale car elle va permettre d'avoir une vision globale du marché et ainsi d'agir, non plus au moment de la révélation d'éventuels problèmes de santé liés à l'usage de ces produits, mais d'avoir une démarche prospective dès la mise sur le marché de ces dispositifs médicaux.

Les produits cosmétiques

L'année 2002 a été également marquée par une activité accrue au niveau des produits cosmétiques avec la mise en oeuvre de réflexions thématiques autour de la sécurité d'emploi de ces produits. Depuis sa création, la commission de cosmétologie s'est entourée de trois groupes de travail thématiques : ingrédients ; essais cliniques ; sécurité d'emploi des cosmétiques. Les principaux thèmes de réflexion sont les dérivés animaux, les éthers de glycol, les phtalates, les précurseurs hormonaux potentiels, les produits de protection solaire et les teintures capillaires. Par ailleurs, un intérêt particulier est apporté à la constitution du dossier technique des produits cosmétiques et des travaux visant à produire des recommandations devraient être prochainement initiés.

Le contrôle en laboratoire

Le contrôle en laboratoire se caractérise par trois grands types d'activité :

- la libération de lots de vaccins et médicaments dérivés du sang, conformément aux directives européennes de libération de lots (60% des rapports d'analyse produits en 2002) ;
- la surveillance du marché des médicaments chimiques et biotechnologiques ainsi que de l'ensemble des autres produits de santé, soit dans un cadre national soit dans un cadre européen coordonné (30% des rapports d'analyse produits en 2002) ;
- l'activité de Recherche et Développement appliquée à la mise au point de référentiels de contrôle, les principaux travaux de laboratoire en 2002 ayant concerné la thérapie génique, la thérapie cellulaire, les méthodes alternatives à l'animal, la mise au point d'une monographie DHEA (10% des rapports d'analyse produits en 2002).

Au total, cette activité a conduit à produire près de 5 000 rapports d'analyse.

Les activités pharmacopée représentent également une part importante de l'activité des laboratoires (évaluation, tests, mise au point de monographies ou études collaboratives) ainsi que la participation à l'évaluation pharmaceutique des produits : dossiers de lots, dossiers de produits, soit 2 214 dossiers étudiés en 2002.

L'inspection et la police sanitaire

Depuis la création de l'Afssaps, l'inspection s'est largement déployée pour regrouper l'ensemble des produits de santé, anciens et nouveaux. L'élaboration de référentiels réglementaires et guides d'inspection pour les nouveaux produits s'est concrétisée en 2002 par la réalisation

d'inspections dans ces nouveaux domaines, notamment dans le cadre de programmes thématiques sur les médicaments génériques et les banques de tissus.

Ainsi, un certain nombre d'établissements produisant de nouveaux produits de santé ont fait l'objet de demandes de mise en conformité.

Par ailleurs, la surveillance des établissements précédemment autorisés s'est poursuivie : établissements pharmaceutiques, établissements de transfusion sanguine, banques de tissus.

En 2002, la mise en place d'une unité des enquêtes spéciales a permis d'encadrer et de suivre plus particulièrement les produits de santé et les entreprises en infraction avec la réglementation en vigueur quand les faits constatés sont passibles de sanctions pénales. En outre, l'unité prépare des décisions de police sanitaire concernant des "produits de santé" mis sur le marché de façon illicite.

Enfin, l'inspection a découvert en 2002 un nouveau champ de compétence avec les établissements produisant des médicaments radio pharmaceutiques ou des dispositifs contenant des radio-isotopes, en application de la directive Euratom transposée par le décret du 4 avril 2002 relatif à la protection générale des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants.

Fin 2000 et sous l'impulsion de la présidence française, les chefs des Agences européennes du médicament avaient approuvé le principe de la mise en place d'un système qualité européen en matière d'inspection, visant notamment à une homogénéisation des pratiques des inspections européennes et, dans ce cadre, sur la mise en place d'audits réguliers des inspections de chaque pays par leurs homologues. Une phase pilote a débuté en septembre 2002 avec l'audit de l'inspection des bonnes pratiques de fabrication de l'Agence dans le domaine du médicament. Les audits sont conduits par des inspecteurs appartenant aux autorités compétentes de l'Union européenne.

Enfin, pour se positionner favorablement dans la démarche internationale de mise en place d'un système d'assurance de la qualité pour les

inspections, l'Afssaps 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 (version 2000) a nécessité une inflexion importante de sa démarche initiale, qui s'est concrétisée notamment par la rédaction

d'un nouveau manuel qualité mettant en avant les notions de processus et de clients.

Une révision du système documentaire a été mise en œuvre.

Des indicateurs qualité suivis mensuellement ont été mis en place. La politique de qualification et de formation des inspecteurs a été poursuivie.

Eclairages

1^{ère} Journée de l'Afssaps en 2002

Le 31 janvier 2002, l'Afssaps a organisé à la Cité des Sciences et de l'Industrie de la Villette sa première journée d'information à destination des professionnels de la santé et des experts avec lesquels elle travaille quotidiennement, mais aussi des représentants des sociétés savantes, des associations de patients...

Cette manifestation revêtait des objectifs multiples :

- faire connaître l'Afssaps, la diversité de ses missions,
- définir son rôle dans le renforcement de la sécurité sanitaire en France et en Europe,
- mettre en évidence le caractère transversal des dossiers évalués, contrôlés et inspectés par l'Agence et l'enjeu de santé publique des travaux qu'elle conduit,

- animer, mobiliser et adhérer les réseaux sur lesquels l'Agence appuie son expertise,
- créer un espace d'échanges et de réflexions.

Le programme de la journée s'est déroulé autour,

- de séances plénières avec la présentation de l'Agence : une "organisation dédiée à la sécurité sanitaire des produits de santé", et la présentation de dossiers selon l'approche : "un dossier, une démarche, des acteurs"
- et d'ateliers chargés de répondre aux problématiques sur les vigilances et sur l'information des professionnels de santé et des patients.

Plus de 500 participants ont répondu présents : professionnels des réseaux, experts des commissions et des groupes de travail, professionnels de santé, sociétés savantes, associations de patients, hôpitaux, ministères ...



Pr Jean-Paul Cano et Philippe Dureton



Didier Tabuteau
Directeur du cabinet de Bernard Kouchner
Ministre délégué à la Santé (Fev. 2001 - Mai 2002)

Les médicaments destinés à l'enfant, les médicaments orphelins et les médicaments prescrits au cours de la grossesse

L'Afssaps, à l'initiative de la promotion du médicament pédiatrique

A la suite d'une résolution du Conseil des ministres de l'Union européenne, adoptée sur proposition de la France en décembre 2000, la Commission européenne a lancé des mesures pour développer et promouvoir le médicament pédiatrique. Ces mesures sont indispensables compte tenu du manque de spécialités pharmaceutiques adaptées à l'enfant.

Au niveau national

Sans attendre l'aboutissement de ce projet, l'Afssaps a pris l'initiative de créer, en janvier 2001, une mission des médicaments pédiatriques, placée au sein de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB). Un Comité d'orientation pédiatrique (COP) a été constitué.

Animé par le Professeur Charles Caulin, ce comité est composé d'experts pédiatres, de pharmacologues et d'un pharmacien. La Direction générale de la santé et le LEEM (Les Entreprises du Médicament) y sont également représentés.

Le principal objectif de l'Agence est d'établir, avec l'appui du COP et des réseaux d'experts, un état des lieux des pratiques et des besoins concernant l'utilisation chez l'enfant des spécialités pharmaceutiques actuellement commercialisées. Les besoins peuvent concerner à la fois la mise à disposition de formes pharmaceutiques adaptées à l'usage pédiatrique (par exemple, remplacer la forme comprimé par une forme suspension buvable, adapter la dose administrée par unité de prise, ...) ou encore le recueil de données cliniques chez l'enfant (efficacité, tolérance, posologie à recommander). Cette évaluation a été lancée pour dresser un véritable état des lieux et identifier les besoins les plus urgents en matière de développement pédiatrique et, ainsi, inciter l'industrie pharmaceutique à initier les études les développements nécessaires.

Résultats

En deux ans, le COP s'est réuni vingt fois et douze domaines thérapeutiques ont été traités. Une première évaluation des principaux domaines thérapeutiques a été effectuée : antalgie, cardio-vasculaire, gastro-entérologie, hémato-cancérologie, neurologie, psychiatrie, immunosuppresseurs, rhumatologie, antirétroviraux. Des résultats préliminaires ont été transmis aux industriels par le Comité économique des produits de santé. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication sur le site Internet de l'Afssaps en avril 2002. Ils ont été rendus publics afin de s'enrichir des commentaires des professionnels de santé, des associations de patients et des industriels. Depuis, la Mission pédiatrie et le Comité d'orientation ont commencé à recevoir les industriels qui ont répondu favorablement à cette initiative en proposant des projets de développement répondant aux besoins identifiés.

Au niveau européen

Des actions sont conduites également par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA). Elle coordonne, sur le même principe, la réalisation d'un état des lieux. Un groupe d'experts pédiatres, placé sous l'autorité du Comité des spécialités pharmaceutiques a été créé. Ce groupe s'est réuni six fois en 2001 et 2002. La France y occupe une place prépondérante : la méthode de travail française a été reprise par l'EMA.

Résultats

En 2002, deux domaines thérapeutiques ont été abordés : gastro-entérologie et antirétroviraux. Ils seront développés en 2003. Des réflexions sont également conduites par le COP sur des questions plus générales comme l'information sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant. Le Comité a émis des propositions pour améliorer les informations concernant l'enfant dans les documents établis lors de l'AMM, pour les professionnels de santé (Résumé des Caractéristiques du Produit) et les patients ou leur famille (Notice).

Les médicaments orphelins

Les médicaments dits "orphelins" sont destinés à traiter des maladies rares, c'est-à-dire n'affectant qu'une faible proportion de la population générale (moins d'une personne sur deux mille). Ces maladies ne suscitent pas, en l'absence de mesures d'incitation, le développement de médicaments de la part de l'industrie pharmaceutique. En effet, la population atteinte est trop faible pour assurer aux firmes pharmaceutiques un retour sur l'investissement considérable nécessaire à la réalisation de toutes les études permettant d'assurer le niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament dans l'indication considérée.

A la suite d'une initiative de la France, l'Europe s'est dotée en 2000 d'un règlement instaurant des mesures incitatives pour obtenir le développement et la mise à disposition de médicaments pour traiter, diagnostiquer ou prévenir les maladies rares.

Un comité spécifique a été créé au sein de l'Agence européenne du médicament : le comité des médicaments orphelins. L'Afssaps s'est particulièrement impliquée dans la mise en application du règlement. La représentation de la France au Comité des médicaments orphelins, les liaisons avec les firmes pharmaceutiques souhaitant développer des médicaments orphelins, les relations avec les associations de patients concernées, la mise en ligne d'informations sur les essais cliniques réalisés en France pour les maladies rares, sont les principaux aspects de cette implication.

Les médicaments prescrits au cours de la grossesse : évaluation des risques

L'Afssaps observe une veille particulière sur les risques liés à la prise de médicaments au cours de la grossesse. Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, elle évalue les risques tératogène, foetotoxique ou néonatal des médicaments. L'expertise peut également intervenir après la mise sur le marché dans le cadre de la surveillance des médicaments.

Un groupe de travail axé sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement évalue toutes les substances actives en s'appuyant sur toutes les données toxicologiques et cliniques disponibles, publiées ou non. Le groupe réunit des experts de disciplines différentes ; il est rattaché à la commission d'autorisation de mise sur le marché.

En 2002, 600 substances actives ont été évaluées dans plusieurs disciplines : gastro-entérologie, gynécologie, anesthésiologie, infectiologie (antibiotiques et antiviraux), parasitologie, pneumologie, allergologie, oto-rhino-laryngologie.

Les experts de l'Afssaps et du groupe de travail participent aussi à l'élaboration des informations et recommandations émises par le ministère de la santé ou les autres agences de sécurité sanitaire :

- recommandation allaitement avec l'ANAES
- prescription du fluor chez l'enfant avec l'AFSSA.

En 2003, les résultats de l'étude conduite sur l'évaluation de ces substances actives seront mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps, ainsi que les mentions du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Ces informations revêtiront deux formes :

- une version longue faisant le point par molécule et par discipline,
- une version courte ou cahier synthétique, présenté par principe actif sous forme de tableaux.

La mise à jour interviendra au fur et à mesure de l'évaluation des classes thérapeutiques.

Essais cliniques : mise en œuvre de la directive 2001/20/CE et répertoire en ligne

Directive Essais cliniques

La transposition en droit français de 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 a nécessité de la part de l'Afssaps un travail scientifique, technique et réglementaire autour deux axes :

- la participation active à l'élaboration au niveau communautaire des guides d'application du texte ;
- la préparation de la mise en œuvre de la directive en France.

La préparation de la mise en œuvre de la directive en France implique la rédaction des textes modifiant notamment la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Par ailleurs, quatre catégories de guides sont prévues par la directive :

- le contenu de l'information remise au comité de protection et à l'autorité compétente au début et en cours des essais,
- les règles de bonnes pratiques,
- les modalités d'inspection et
- les informations contenues dans les bases de données européennes.

Les textes relatifs aux règles de bonnes pratiques, aux modalités d'inspection et aux informations contenues dans les bases de données européennes sont en cours de négociation.

Ils ont fait l'objet d'une position commune de la part des États membres en décembre 2002 et doivent être adoptés par la Commission prochainement. Les guides régissant le contenu de l'information ont été publiés par la Commission européenne au printemps 2003.

Elle nécessite par ailleurs la mise en place de structures à l'Afssaps en charge de l'évaluation des essais en France et de leur inspection.

La modification essentielle du système actuel provient en effet de l'introduction d'un système d'autorisation des essais – soit implicite, soit explicite – par l'autorité compétente, qui confère à l'Afssaps des responsabilités et des contraintes de délai nouvelles.

En 2002, un répertoire en ligne

Depuis octobre 2002, l'Afssaps met à disposition un répertoire des essais cliniques menés en France et portant sur le traitement de maladies rares et de certaines maladies graves, comme les hépatites. Ce répertoire est directement accessible depuis le site Internet.

La mise en ligne de ce répertoire revêt un double objectif :

- informer le public, notamment les patients et les associations de patients
- aider les professionnels de santé (médecins traitants et chercheurs), dans leur travail quotidien.

L'initiative de la diffusion d'un tel répertoire s'inscrit, pour les maladies rares, dans la politique nationale et européenne de promotion et de développement des médicaments orphelins. Les essais cliniques répertoriés sur le site correspondent à ceux déclarés à l'Afssaps depuis 1998. Ils peuvent concerner les médicaments mais aussi les produits de thérapie génique et cellulaire. Sont exclues les recherches sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque essai, le répertoire renseigne sur :

- le titre de l'essai,
- les coordonnées du promoteur ou de son correspondant, voire celles de l'investigateur coordonnateur,
- la maladie concernée,
- les traitements étudiés,
- le statut de l'essai (terminé ou en cours).

Les fonctionnalités de ce répertoire permettent d'avoir accès à la liste complète des essais cliniques identifiés ou de faire des recherches par thème (maladie, traitement, promoteur, coordonnateur).

L'Afssaps dans la lutte contre le bioterrorisme : la participation au Plan Biotox

A la suite des événements survenus le 11 septembre 2001 aux Etats-Unis, le gouvernement français a relancé les travaux conduits en matière de protection de la population face à la menace bio terroriste. L'Afssaps a été sollicitée pour apporter son assistance scientifique et technique afin de disposer d'un arsenal d'antidotes adapté, en réponse aux différentes menaces liées au bio terrorisme.

L'Afssaps a été chargée du contrôle de la mise en œuvre, détention, transport, importation, exportation, de microorganismes ou toxines, susceptibles par un emploi frauduleux de présenter un danger pour la santé publique. Elle constitue, au regard des arrêtés du 22 septembre 2001, l'autorité compétente. Elle assure une fonction de proposition et d'application de la réglementation relative à certains microorganismes ou toxines dont l'utilisation frauduleuse serait susceptible de porter atteinte à la santé publique qu'elles soient médicamenteuses ou non.

De plus, compte tenu des implications multiples de cette réglementation, l'Afssaps participe à l'expertise auprès de la Direction générale de la santé, du Secrétariat général de la défense nationale et du ministère des affaires étrangères sur les questions de chimie et de biologie intéressant la défense : biosécurité et contrôle des agents pathogènes, et donne un avis sur les exportations de produits à usage dual. Elle a ainsi participé aux négociations du groupe Australie sur le contrôle aux exportations des biens à double usage.

Enfin l'Agence participe à l'expertise et l'analyse des travaux mise en œuvre dans le cadre du plan gouvernemental BIOTOX. Elle anime des groupes de travail conduits dans ce cadre. Elle a également animé dans le cadre du plan PIRATOX un groupe de travail chargé de la rédaction de recommandations

thérapeutiques contre les agents de la menace chimique.

Actions et mesures

Dès la fin du mois de septembre 2001, l'Afssaps a élaboré et diffusé, à l'attention des professionnels de santé, sur son site Internet des fiches de conduite thérapeutique à tenir face à l'émergence de différents agents pathogènes utilisés à des fins terroristes.

En 2002, les actions menées ont conduit à prendre des mesures autour :

Du contrôle de la circulation des agents biologiques pouvant être utilisés à des fins terroristes

L'application des arrêtés du 22 septembre 2001 a permis de prendre des mesures pour contrôler la circulation des agents biologiques pouvant être utilisés à des fins bio terroristes.

Ces mesures ont donné lieu à 741 autorisations d'importation ou d'exportation d'agents biologiques entre centres agréés par l'Afssaps. Dans ce domaine également, l'Afssaps a apporté un soutien technique actif au ministère des affaires étrangères dans le cadre de la régulation, au plan international, de la circulation de ces agents biologiques.

De la réalisation de stocks nationaux d'antidotes

L'Afssaps a contribué sur le plan technique et scientifique à l'élaboration du cahier des charges permettant de constituer les stocks nationaux d'antidotes pour protéger la population en cas d'attaque bio terroriste avec des agents comme l'anthrax, la peste ou la tularémie. Elle a également proposé au ministère de la santé, en collaboration avec les industriels concernés, un mécanisme de renouvellement de ces stocks stratégiques afin d'en diminuer le coût dans le temps.

De la vaccination contre la variole
L'Afssaps a réalisé en 2002 un important travail d'expertise scientifique et de recherche, en étroite collaboration avec la Direction générale de la santé et le ministère de la défense, pour permettre au ministère de la santé de reconstituer un stock de vaccins en provenance des laboratoires Aventis Pasteur et de l'Institut Pourquier contre la variole, suffisant pour couvrir plus de 70 millions de personnes. La qualité pharmaceutique, l'activité, l'efficacité, la posologie et les conditions d'administration de ce vaccin, les modalités de suivi des personnes vaccinées et les contre-indications ont été contrôlées et évaluées par l'Afssaps.

Du projet de développement d'immunoglobulines anti-vaccines (VIG)
Dans le cadre des effets secondaires graves résultant d'une vaccination de masse contre la variole, il n'existe qu'un seul traitement connu représenté par les immunoglobulines anti-vaccines mais qui ne sont pas commercialisées. L'Afssaps a eu connaissance récemment de l'existence d'une société canadienne, qui fabrique des immunoglobulines spécifiques anti-vaccines pour le compte des Etats-Unis. Il est donc apparu nécessaire de fabriquer une quantité suffisante de ce produit. Dans ce contexte, l'Afssaps coordonne un projet de fabrication de VIG à partir du plasma de donneurs français ainsi que la validation des méthodes de mesure de l'immunité humorale anti-vaccin.

De la recherche et développement de nouveaux produits actifs contre les agents pathogènes
L'Afssaps a pris l'initiative de créer un groupe d'experts scientifiques, présidé par le Professeur Dominique Dormont, afin d'identifier les priorités pour soutenir la recherche et le développement de nouveaux médicaments, notamment en matière de recherche et de validation de modèles animaux permettant de se substituer partiellement aux essais cliniques d'efficacité irréalisables chez l'homme pour des questions éthiques. Ces priorités seront consignées dans un plan de développement proposé au gouvernement.

Participation aux travaux interministériels et collaborations internationales

L'Agence a apporté un soutien technique et scientifique actif au Secrétariat général de la Défense nationale pour la préparation de la Présidence française du G8. Une coopération scientifique internationale autour de la lutte contre le bio-terrorisme pourrait être lancée sur l'initiative de la France et de la Russie dans ce cadre.

Elle a également largement contribué au guide de développement d'un vaccin contre la variole diffusé par l'Union européenne auprès des industriels du médicament.

Enfin, l'Agence a participé aux travaux préparatoires de la Commission européenne (DG/SANCO) dans le cadre du lancement d'une étude, dont l'objectif est de standardiser la mesure de l'immunité résultant de la vaccination contre la variole. L'étude devrait débuter en 2003.

Application des arrêtés du 22 septembre 2001 Nombre d'autorisations délivrées en 2002 : 764

Nombre d'autorisations Acquisition / Détenion / Mise en œuvre 2002	299
Nombre d'autorisations Cessions / Transport 2002	136
Nombre d'autorisations Importations 2002	73
Nombre d'autorisations Exportations 2002	233
Nombre de fax de prorogation	9
Nombre de lettres de Hors Champ	13
Nombre de lettres d'avertissement	1

Participation aux négociations du groupe Australie Réunions du Groupe Australie auprès du ministère des affaires étrangères

Groupe Australie (22-23/04/02) – Bonn
Groupe Australie (06-08/06/02) – Paris séance plénière.
Groupe Australie (16-18/07/02) – Rome

Participation à l'expertise et à l'analyse des travaux mis en œuvre dans le cadre du plan gouvernemental BIOTOX : rédaction et mise en place du plan ministériel BIOTOX

Nombre de réunions du groupe de travail sur la recherche de nouvelles thérapeutiques	8
Nombre de réunions du groupe chargé de la rédaction de recommandations thérapeutiques contre les agents de la menace chimique (PIRATOX)	3

Des outils en ligne pour aider les professionnels de santé dans leur pratique

@MM

Répertoire des spécialités pharmaceutiques sur Internet

Le répertoire des spécialités pharmaceutiques a été mis à disposition sur le site Internet de l'Afssaps le 17 juin 2002. Il répond à une obligation législative (loi de financement de la Sécurité Sociale), mais s'inscrit également dans une démarche de transparence de l'Agence dans la publication et la diffusion de ses décisions administratives. Il répond par ailleurs à une demande récurrente des professionnels de santé qui souhaitent disposer d'une banque nationale de référence d'information sur le médicament.

@MM réunit les décisions d'autorisations de mise sur le marché (Résumé des Caractéristiques du Produit et Notice destinée au patient) au sein d'une base de données unique, directement accessible depuis le site Internet de l'Afssaps. Au total, 15 000 spécialités pharmaceutiques sont concernées

Des enjeux majeurs

- Affirmation claire du rôle prééminent de l'Afssaps dans la production et la mise à jour pour le public d'une information de référence ;
- Appropriation et maîtrise des technologies actuelles de l'information : évolution du site Internet historique de l'Agence vers un environnement plus sophistiqué autorisant en particulier l'accès à des bases de données en ligne ;
- Capacité de l'Afssaps à mettre en place un système de production, de diffusion et de publication contrôlée de ses informations.

Les axes du projet

- Mise en place d'une organisation et des outils informatiques nécessaires à une production normalisée du flux de ces documents de référence ;
- Qualification des données structurées de la base de données interne de l'Afssaps sur le médicament ;
- Développement d'une interface Web d'accès à ces informations issues d'une base de données et d'une banque documentaire en ligne.

Des moyens dédiés, avec

- un mode de production des décisions d'AMM réorganisé : centralisation de la rédaction et mise à disposition d'outils d'aide à la rédaction normalisée ;
- un renforcement des équipes pour la conduite de ce projet ;
- la mise en place d'une structure traditionnelle de projet impliquant plusieurs directions de l'Afssaps.

Bilan

Si l'objectif général du projet est bien de mettre à disposition des professionnels de santé, des administrations compétentes et du public, une information de référence sur les médicaments, le scénario retenu a privilégié une mise à disposition progressive de données selon les modalités suivantes :

- le contenu de la base de données en ligne se présente sous la forme d'extrait : fiche récapitulant les données administratives, réglementaires et pharmaceutiques sur la spécialité pharmaceutique. Cet "extrait" comporte les données publiées au Journal Officiel de la République Française lors de l'octroi de l'AMM. Il est mis à disposition selon un planning consultable sur le site également. Cet extrait est actualisé en fonction des décisions modificatives émises par l'Afssaps.

Année d'octroi de l'AMM	Taux de spécialités sur le site
2002	88 %
2001	100 %
2000	95 %
1999	97 %
1998	93 %
1997	88 %
1996	94 %
1995	98 %
1993 à 1994	93 %
1991 à 1992	88 %
1989 à 1990	92 %

- le contenu de la banque documentaire en ligne est un sous-ensemble des informations contenues dans les autorisations de mise sur le marché : Résumés des Caractéristiques du Produit et Notices.
Les spécialités pharmaceutiques en ligne sont celles accordées depuis le 1^{er} janvier 2002. Elles sont mises à jour en fonction des décisions modificatives émises par l'Afssaps.

En 2003, l'Afssaps va poursuivre ses efforts pour mettre en ligne les documents antérieurs à 2002 et constituer une banque documentaire sur l'AMM normalisée et exhaustive. Elle va proposer en usage interne des outils d'aide à la rédaction des RCP pour optimiser les délais de mise en ligne des RCP et des notices dès l'octroi de l'AMM.

Le répertoire des génériques en ligne

La spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bio équivalence avec la spécialité de référence est démontrée.

Comme pour les autres spécialités pharmaceutiques, l'Afssaps est chargée de l'évaluation, du contrôle en laboratoire et de l'inspection des spécialités génériques. Elle est également chargée de la publication au Journal Officiel d'un répertoire des groupes génériques. Ce répertoire présente les spécialités génériques commercialisées et leurs spécialités de référence par groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique, ainsi que les excipients à effet notoire des spécialités qui en contiennent.

Les groupes génériques sont regroupés par principe actif désigné par sa dénomination commune internationale et par voie d'administration. La mise à jour de ce répertoire est confiée à la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) en concertation avec le service des affaires juridiques. Il fait l'objet d'une veille juridique particulière tant dans le processus menant à l'inscription au répertoire que pour toute autre question de droit dans la mesure où les génériques s'inscrivent dans un cadre nouveau : le droit de substitution.

En 2002, des efforts particuliers ont été consentis pour rendre accessible et actualiser régulièrement le répertoire des spécialités génériques. 6 mises à jour ont été publiées et l'Afssaps a délivré 430 autorisations de mise sur le marché pour des médicaments génériques. Fin 2002, la dernière version du répertoire des génériques comptait 265 spécialités de référence et 1328 spécialités génériques correspondant à 118 principes actifs et associations. Seules les spécialités commercialisées en ville et remboursées sont inscrites au répertoire.

La mise à jour intervient 2 fois par mois par anticipation de la publication au Journal Officiel.

Information sur les ruptures de stock

L'Afssaps a mis en place en octobre 2002 sur son site Internet une nouvelle rubrique d'information sur les ruptures de stocks. Destinée aux professionnels de santé et aux patients, cette rubrique recense les médicaments faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement en France et connues de l'Agence.

Elle concerne uniquement les médicaments pour lesquels le défaut d'approvisionnement peut entraîner un risque pour la santé publique. Sont exclus, en raison de leurs particularités, les vaccins et les médicaments dérivés du sang.

S'abonner au site Internet, www.afssaps.sante.fr

Depuis le 1^{er} décembre 2002, l'Afssaps a mis en place à destination des professionnels de santé et du public une liste de diffusion des informations communiquées sur son site.

Ainsi, toute personne intéressée par les communications de l'Agence peut s'abonner à la liste de diffusion sur la base d'une démarche professionnelle ou personnelle. Elle reçoit ainsi un message lui indiquant les nouvelles informations mises en ligne.

L'abonnement revêt deux formes :

- une inscription à la liste de diffusion comprenant les alertes de sécurité sanitaire et les actualités du site,
- une inscription à la liste des actualités uniquement.



Connaître l'Afssaps

Organigramme	24
Les organes délibérants	26
Le conseil d'administration	26
Le conseil scientifique	27
Organisation	29
Les directions	29
Le budget	31
Les ressources humaines	33
Bilan 2002 des instances paritaires et des groupes de travail sur les ressources humaines	36
Expertise : compétence, indépendance et déontologie	39
Les commissions siégeant auprès de l'Afssaps	39
Les commissions dont l'Agence assure le secrétariat	40
Procédure et fonctionnement	41
Veille et règles déontologiques	41
Organigramme des présidents de commission et groupe d'experts au 31.12.2002	42
Environnement	43
L'Afssaps dans le dispositif national de veille sanitaire	43
L'Afssaps et l'Europe	44
Les actions internationales de l'Afssaps	52

Organigramme au 31.12.2002



Jean-Michel LEMINOUX
*Directeur auprès
du directeur général*



Emmanuelle WARGON
*Adjointe au
directeur général*

Conseil d'administration

Conseil scientifique

Philippe DUNETON
Directeur général



Agence comptable

Contrôle d'État



Michel BALLEREAU
Secrétaire général

- Affaires juridiques
- Affaires européennes
- Secrétariat des conseils

- Communication
- Internet

***Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques***

Jean-Hugues TROUVIN



Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

Jean-Claude GHISLAIN



***Direction des études médico-économiques
et de l'information scientifique***

François MEYER



Direction des laboratoires et des contrôles

Marie-Hélène TISSIER



Direction de l'inspection et des établissements

Laurent MOCHÉ



Direction de l'administration et des finances

Jean-Louis CAPPE



- Ressources humaines
- Systèmes d'information et documentation
- Affaires internationales
- Bureau de Londres
- Assurance qualité

Veille déontologique

Les organes délibérants

Le conseil d'administration

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

En 2002, le conseil d'administration s'est réuni 3 fois.



Le conseil d'administration se compose d'un président et de neuf membres de droit représentant l'Etat :

- le directeur général de la santé ou son représentant ;
- 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 par décret pour une durée de trois ans renouvelable.

Nomination du Professeur Laurent Degos

Le 14 mai 2003, le Professeur Laurent Degos a été nommé président de l'actuel conseil d'administration de l'Assaps par le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées.



Le Pr. Degos est chef du service clinique des maladies du sang de l'hôpital Saint-Louis depuis 1990 et directeur de l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis depuis 1993.

Docteur en biologie humaine et en médecine, le Pr. Degos a été directeur de l'unité INSERM Immunogénétique de la transplantation de 1985 à 1997 et délégué à la Recherche Clinique Ile-de-France de 1995 à 2001, président du conseil scientifique de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) de 1995 à 2002.

Le mandat du président du conseil d'administration a été renouvelé le 8 mars 2002. Jean-Paul Cano est décédé dans l'exercice de ses fonctions le 31 décembre 2002.

Le mandat des membres du conseil d'administration siégeant à titre de personnalités qualifiées choisies en raison de leur compétence dans les domaines entrant dans les missions de l'Agence est arrivé à son terme le 2 juin 2002. Le 24 octobre 2002, le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées a nommé pour une durée de trois ans, les membres du conseil d'administration siégeant à titre de personnalités qualifiées.

Hommage au Professeur Jean-Paul Cano



Ancien responsable du Laboratoire National de la Santé, ancien Président du Conseil scientifique de l'Agence du médicament et depuis mars 1999, Président du conseil d'administration de l'Assaps, Jean Paul Cano a été un acteur

constructif et vigilant de la création et du développement de l'Agence et de la sécurité sanitaire au sens large.

Clairvoyant, combatif et exigeant, d'abord avec lui-même mais aussi avec ses collaborateurs, il était aussi pour beaucoup un collaborateur fidèle, dévoué et sincère. Toujours attentif aux autres, généreux, il a été un soutien actif pour l'Agence jusqu'à ses toutes dernières heures.

L'Agence, son directeur général, son personnel lui exprime sa gratitude.

Nous garderons surtout le souvenir d'un homme de cœur et de passion, loyal et droit qui fut et qui demeurera un exemple de courage et de dévouement pour nous tous.

Le conseil scientifique

Le conseil scientifique assiste le président du conseil d'administration et le directeur général de l'Afssaps dans leurs fonctions et veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence. Il émet des avis sur la politique scientifique de l'établissement.

En 2002, le conseil scientifique a siégé 3 fois.

Le mandat des membres du conseil scientifique est arrivé à son terme le 2 juin 2002.

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 ;
- le président du conseil scientifique de l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale, 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 dont au moins un médecin, un biologiste et un pharmacien des hôpitaux, praticiens hospitaliers et désignés par leur ordre professionnel ;
- 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.

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Nom	Qualité	Adresse
Jean-Louis IMBS	Président du conseil scientifique Professeur	Institut de pharmacologie Faculté de médecine 11, rue Humann 67000 STRASBOURG
Bernard-Charles CAULIN	Président de la commission AMM Professeur	Hôpital Lariboisière 2, rue Ambroise Paré 75010 PARIS
François DENIS	Président de la commission d'enregistrement des réactifs Professeur	Hôpital Dupuytren Service de bactériologie-virologie 2, avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX
Bernard DUPUIS	Président de la commission de la transparence Professeur	Faculté de médecine - Labo de pharmacologie Place de Verdun 59045 LILLE CEDEX
Georges LAGIER	Président de la commissions des stupéfiants et psychotropes Professeur	Hôpital Ferdinand Vidal 200, rue du Faubourg Saint-Denis 75475 PARIS CEDEX 10
Jacques CARON	Président de la commission nationale de la pharmacovigilance Professeur	Hôpital Claude Huriet - Service de pharmacologie Place de Verdun 59045 LILLE
Guy FRIJA	Président de la commission de matériovigilance Professeur	APHP - Georges Pompidou Service de radiologie 20/40 rue Leblanc - 75908 PARIS CEDEX
Jean-Pierre REYNIER	Président de la commission de cosmétologie Professeur	Faculté de pharmacie 27, bld Jean Moulin 13385 MARSEILLE CEDEX 5

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE (suite)

Nom	Qualité	Adresse
Gérard PASCAL ou son représentant	Président du conseil scientifique de l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments)	INRA (Institut national de recherche agroalimentaire) DSNASA 147, rue de l'Université - 75338 PARIS CEDEX 07
Alfred SPIRA ou son représentant	Président du conseil scientifique de l'INVS (Institut national de veille sanitaire)	INSERM - Unité 292 Hôpital de Bicêtre 82, rue du Général Leclerc - 94276 LE KREMLIN-BICETRE
Jean-Pierre BOISSEL	Professeur de Pharmacologie clinique	Faculté de médecine Laennec Rue Guillaume Paradin B.P. 8071 - 69376 LYON CEDEX 08
Patrice DEBRÉ	Chercheur Professeur	Hôpital Pitié-Salpêtrière Service immunologie - biologie A 47-83 Bld de l'Hôpital - 75651 PARIS CEDEX 13
Eric LEREBOURS	Chef du service de gastro-entérologie Professeur	Hôpital Charles Nicolle 1, rue de Germont 76031 ROUEN CEDEX
Mme Dominique LECOMTE	Directeur de l'Institut médico-légal Professeur	Institut médico-légal 2, place Mazas 75012 PARIS
Yves BEUZARD	Chef de service Hôpital Saint-Louis Professeur	Hôpital Saint-Louis - Laboratoire de biochimie B 1, avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS CEDEX 10
Jacques COHEN	Immunologiste CHU de Reims Professeur	CHU de Reims - Hôpital Robert DEBRÉ Laboratoire immunologie Rue du Général Koenig - 51092 REIMS CEDEX
Charles ADVENIER	Pharmacologue et Toxicologue Ecole de médecine à Paris Professeur	UPRES EA220- Pharmacologie UFR Biomédicale des Saints-Pères 45 rue des Saints Pères - 75270 PARIS CEDEX 06
Evelyne ESCHWEGE	Représentant de l'Inserm Directeur de Recherche Docteur	INSERM / Unité 21 16, Avenue Paul Vaillant Couturier 94807 VILLEJUIF CEDEX
Nom	Qualité	Adresse
Philippe BEAUNE	Chef de service biochimie à Boucicaut Professeur	Centre Universitaire des Saints-Pères INSERM U 490 45, rue des Saints-Pères - 75 270 PARIS 06
Bernard BEGAUD	Doyen Professeur	Hôpital Pellegrin Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux Bâtiment 1 Nord - 33076 BORDEAUX CEDEX
Philippe LOIRAT	Président du conseil scientifique de l'ANAES Docteur	Hôpital Foch - Service réanimation polyvalente 40, rue Worth - 92151 SURESNES CEDEX
Alain VENOT	Chef du service information médicale et biostatistique Professeur	Hôpital Cochin - Service informatique médicale 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 PARIS CEDEX 14
Bernard LOTY	Directeur médical et scientifique Docteur	Etablissement Français des Greffes 5, rue Lacuée - 75012 PARIS
Guy NICOLAS	Chargé de mission auprès du Directeur des Hôpitaux au Ministère Professeur	Ministère de l'Emploi et de la Solidarité Direction des Hôpitaux - Secrétariat de Direction 8, avenue de Ségur - 75350 PARIS 07 SP
Mireille ELBAUM ou son représentant	Directrice de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques au ministère de l'emploi et de la solidarité (voix consultative)	Ministère de l'Emploi et de la Solidarité Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques 11, place des cinq martyrs du Lycée Buffon 75696 PARIS CEDEX 14
Lucien ABENHAIM ou son représentant	Directeur général de la santé Professeur (voix consultative) Représenté par Mme Marie Paule BARON	Ministère de l'Emploi et de la Solidarité Direction Générale de la Santé 1, place Fontenoy - 75350 PARIS 07 SP

Organisation

Les directions

La direction générale

Le directeur général assure l'administration et la gestion de l'établissement. Il exerce également une mission propre de santé publique et prend les décisions, en ce domaine, au nom de l'Etat. En ce sens, l'Agence constitue une autorité sanitaire déléguée.

Ainsi, le directeur général intervient à double titre :

- il est à la fois l'exécutif de l'établissement public sous le contrôle du conseil d'administration pour tout ce qui concerne la gestion, l'organisation et la politique générale de l'établissement.
- il est également délégué en vertu de la loi d'un pouvoir d'Etat en matière de santé publique et assume les responsabilités y afférentes.

Il est assisté pour l'accomplissement des missions de l'Assaps du secrétaire général, du directeur auprès du directeur général et de l'adjointe au 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 la gestion de l'unité des affaires européennes
- du secrétariat permanent des conseils d'administration et scientifique

L'adjointe au directeur général prend en charge :

- les missions d'information et de communication de l'Agence vis-à-vis des professionnels de santé et du grand public, avec l'appui de la cellule communication et de la cellule Internet

- les relations avec les autorités de tutelles et les acteurs de la santé.

Une cellule de veille déontologique est également rattachée au directeur général. Dirigée par un magistrat de l'ordre judiciaire, elle veille au respect des règles déontologiques pour le personnel, pour les experts dans le cadre du fonctionnement des conseils et des commissions. La cellule de veille déontologique assure également le suivi des affaires pénales et coordonne ainsi l'ensemble de ces activités pénales et assiste les personnels lorsqu'ils sont entendus à titre d'expert ou de témoin.

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 pour les spécialités pharmaceutiques, l'enregistrement des médicaments homéopathiques, les déclarations de préparations hospitalières, les autorisations pour les produits biologiques comme les produits sanguins labiles ou les produits de thérapie cellulaire et les autorisations d'importation ou d'exportation pour tout type de médicaments. La direction assure les activités de pharmacovigilance, d'hémovigilance, de biovigilance et de pharmacodépendance. Elle participe, en outre, 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, autorisés au niveau européen dans le cadre du marquage CE. Elle exerce une activité de contrôle du marché et assure la matériovigilance et la réactovigilance.

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

La DEMEIS est chargée de l'évaluation technique et comparative des médicaments et des dispositifs médicaux dans le cadre de leur admission au remboursement. Elle assure à ce titre le secrétariat de la commission de la transparence et le secrétariat de la commission d'évaluation des produits et prestations. Elle est également chargée du contrôle de la publicité des produits de santé. Elle prend en charge les travaux du comité d'orientation de l'observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments. Enfin, elle assure le secrétariat du Fond de promotion de l'information médicale (FOPIM).

La direction des laboratoires et des contrôles

La DLC exerce deux types de missions complémentaires :

- le contrôle en laboratoire des produits de santé opéré en urgence ou en situation programmée. Ces contrôles sont conduits dans un contexte de libération de lots, dans un contexte de surveillance du marché ou dans le cadre de la recherche et développement par l'élaboration de méthodes de contrôle standardisées. Les laboratoires sont implantés sur trois sites : Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues.
- l'évaluation, la vigilance et la réglementation relatives à la pharmacopée et 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 ainsi que pour les essais cliniques et non-cliniques. Elle évalue les défauts de qualité survenus sur les produits de santé dans le cadre de leur commercialisation et met en œuvre tous les retraits de lots ou de produits en cas de danger pour la santé publique.

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 coordonne 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 des trois sites St Denis – Lyon – Montpellier.

L'agence comptable

L'agence comptable assure d'autorité la tenue de la comptabilité de l'Assaps, la vérification de la régularité de ses dépenses ainsi que le recouvrement de ses recettes. En outre, par convention passée avec le directeur général, elle assure la paye des personnels, la gestion des frais de missions et des déplacements des agents et des experts, ainsi que la validation a priori de la régularité des commandes et la gestion des relations avec les fournisseurs.

Le budget

En 2002, les dépenses de l'Assaps issues du compte financier s'élèvent toutes sections confondues à 83,69 millions d'euros et se répartissant de la sorte :

- > 70,59 millions pour la section de fonctionnement
- > 13,1 millions pour la section d'investissement.

Dépenses

Les dépenses de fonctionnement se répartissent ainsi :

- > 63 % des dépenses sont des dépenses de personnel.
- > 23 % des dépenses relèvent des dépenses liées au fonctionnement de l'Agence, notamment les achats de produits de laboratoires, les locations immobilières, les rémunérations

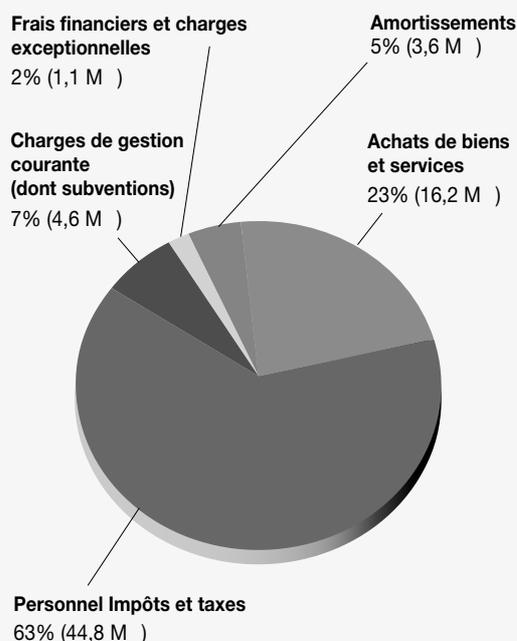
des experts et membres de commissions, le contrôle de qualité des analyses de biologie médicale.

- > 7 % des dépenses concernent les subventions versées au titre de la pharmacovigilance, de la pharmacologie clinique et de la pharmacodépendance.

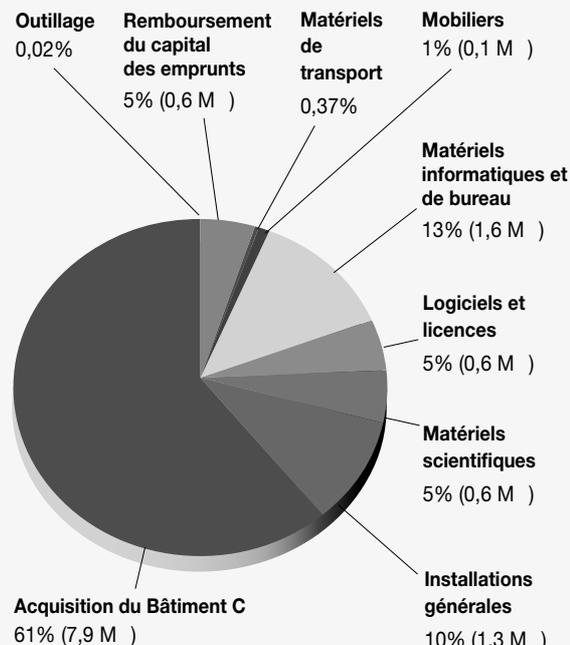
Compte tenu de la provision pour dépenses de personnel non consommée au cours de l'exercice, l'exécution du budget 2002 s'établit à 90,5 %.

Les dépenses d'investissement se sont élevées à 13,1 millions, soit 16 % des dépenses totales de l'Agence. Elles ont concerné principalement l'acquisition du bâtiment C (7,9 M) et l'achat de matériels informatiques et de bureau.

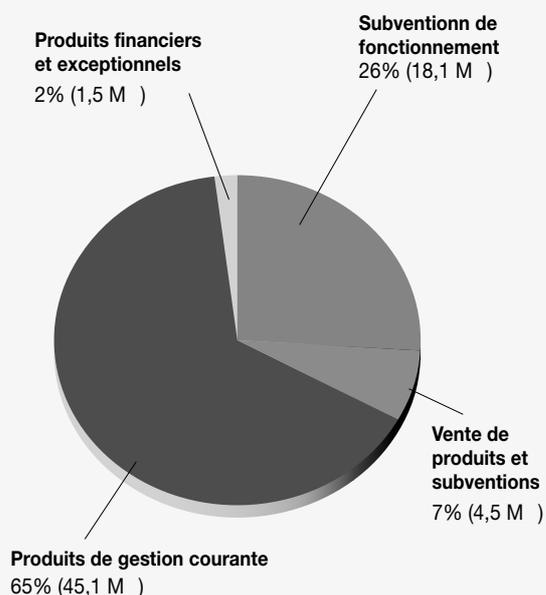
REPARTITION DES DEPENSES DE FONCTIONNEMENT
ANNEE 2002 - TOTAL : 70,59 M



REPARTITION DES DEPENSES D'INVESTISSEMENT
ANNEE 2002 - TOTAL : 13,1 M



REPARTITION DES RECETTES DE FONCTIONNEMENT
ANNEE 2002 - TOTAL : 69,47 M



Recettes

Les recettes représentent 69,47 millions d'euros.

L'Agence est financée par trois types de recettes :

- les ventes de produits et de prestations pour 4,5 M ;
- les subventions d'exploitation pour 18,1 M ;
- les autres recettes provenant des droits, taxes et redevances pour 45,1 M . Les recettes principales proviennent du droit progressif sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché, de la taxe sur les spécialités pharmaceutiques et de la taxe annuelle sur les dispositifs médicaux.

Le taux de réalisation des recettes de fonctionnement s'est élevé à 87,30 %, compte tenu d'une annulation d'une partie de la subvention de l'Etat (7 millions) intervenue en cours d'année.

Les ressources humaines

Faits marquants 2002

Depuis 1999, les effectifs de l'Assaps ont fortement progressé pour atteindre en 2002 un effectif global de 931 personnes. Ces besoins en recrutement, nécessaires pour répondre à la prise en charge des missions confiées par la loi de 1998, ont bénéficié d'une réflexion stratégique, engagée fin 2000, sur la gestion et la promotion des ressources humaines.

En 2001, des procédures de recrutement et de formation ont été poursuivies pour satisfaire les attentes et améliorer l'offre de service en externe et en interne.

En 2002, l'activité en matière des ressources humaines s'est fortement accrue.

De réelles avancées dans la réforme des statuts de personnels contractuels et les fonctionnaires

La réforme des statuts des personnels s'inscrit dans un contexte global de réforme destinée à la fois aux personnels contractuels et aux fonctionnaires de l'Assaps mais aussi à l'ensemble des agences de sécurité sanitaire. Son objectif est d'offrir un déroulement de carrière harmonisé, positif et dynamique.

Les points forts

Pour répondre à cet objectif unique dans la fonction publique, les agences de sécurité sanitaire se sont associées pour mener ensemble les négociations avec le ministère de la santé, le ministère de l'agriculture, le ministère des finances et le ministère de la fonction publique. Les axes de la réforme sont les suivants :

- doter l'Assaps de grilles de rémunération plus favorables et harmonisées
- mettre en place des modalités de reconstitution de carrière identiques quelle que soit la date d'entrée à l'agence
- reconnaître la prise de responsabilité
- unifier le mode de recrutement et la gestion de carrière des agences de sécurité sanitaire et favoriser la mobilité inter-agences.

Début 2002, un accord sur l'ensemble du dispositif prévu par le projet de décret des personnels contractuels, à l'exception du point sur le financement d'un régime de prévoyance complémentaire, a été obtenu de la part des tutelles. Puis, un avis favorable a été rendu par les instances paritaires de l'Assaps. Préalablement à la parution des textes, le département des ressources humaines a débuté les opérations de reclassement : chaque agent est reçu individuellement pour revoir sa situation administrative et étudier son projet de reclassement.

Les négociations relatives au projet de réforme du personnel scientifique ont également permis d'aboutir à la définition de nouvelles grilles sans toutefois parvenir à un accord global sur les conditions de reclassement. Toutefois la réforme indemnitaire des personnels de laboratoire a pu être finalisée et mise en application au dernier trimestre 2002. Le dispositif ainsi mis en place doit répondre à un double objectif : assurer une variabilité des attributions individuelles en appliquant un barème allant de 80 à 120 % d'un taux moyen défini pour chaque grade et introduire une transparence dans le dispositif par la détermination du montant des primes en fonction de l'échelon de l'agent.

Le renouvellement de l'offre de service en matière de recrutement

Le département des ressources humaines a élaboré une nouvelle procédure de recrutement du personnel contractuel. Cette procédure doit permettre la mise en œuvre d'une politique de recrutement harmonisée et efficace qui contribuera à améliorer le processus de recrutement et diminuer les délais d'intégration des nouveaux agents.

Parallèlement, 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 également été organisé pour les techniciens de laboratoire.

Enfin, et conformément à la réflexion menée en 2001 sur le recrutement des emplois aidés, l'Assaps applique une politique de recrutement fondée sur trois axes principaux :

- le renouvellement des contrats emplois consolidés désormais limité à un an,
- l'identification d'un tuteur rendue obligatoire et dans le but d'améliorer le suivi de la formation des titulaires de CEC.

La richesse du dialogue social confirmée
Le département des ressources humaines a organisé la tenue de plusieurs instances consultatives :

- le comité technique paritaire s'est réuni 6 fois,
- le comité d'hygiène et de sécurité 3 fois,
- la commission consultative paritaire 1 fois et
- les quatre commissions administratives paritaires 2 fois au cours de l'année 2002.

D'autres commissions ou réunions ont été organisées comme la commission formation (5 fois), la commission prêts et secours (4 fois). Concernant cette dernière commission, une nouvelle charte relative à son organisation et à son fonctionnement a été définie. Des nouvelles conditions d'attribution des aides ont été déterminées et les montants accordés ont été réévalués.

Enfin, un comité de suivi de l'ARTT, constitué principalement d'organisations syndicales et de représentants de l'administration, a été mis en place afin d'établir le bilan de la mise en place de l'ARTT à l'Agence. Il étudie également les modalités de prise en compte des temps de déplacement et la mise en en place du compte épargne temps. Une enquête a été réalisée afin d'évaluer l'approche qualitative de la mise en place de ce dispositif.

Un nouveau chantier s'est ouvert à la fin de l'année 2002 lié à la prise en charge de la rémunération des experts libéraux et des présidents de commissions. Une réflexion a été menée parallèlement par les ressources humaines sur l'ensemble de la procédure de traitement de l'expertise externe à l'Assaps.

Emplois 2002

En 2002, les emplois sont au nombre de 931 répartis de la manière suivante :

Emplois fonctionnels	9
Titulaires administratifs	3
Pharmaciens inspecteurs de santé publique	26
Personnels scientifiques de laboratoire	74
Personnels techniques de laboratoire	83
Personnels contractuels	736

L'évolution des effectifs de l'établissement a permis de répondre aux nouvelles activités. Un effort important a 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 2002 s'inscrit dans la continuité de la montée en charge de l'activité, avec la création de 49 emplois au budget primitif.

La formation professionnelle

Le budget 2002 de la formation professionnelle s'est élevé, après ajustement des crédits lors des décisions modificatives du budget primitif 2002, à 794 917 euros. L'approbation par les instances paritaires du plan de formation le 13 décembre 2002 a permis d'engager une véritable définition des besoins de formation à l'Agence. La conception de ce plan avec tous les acteurs de la formation et les directeurs via le réseau des correspondants formation traduit la volonté de faire de la formation un véritable levier de progrès pour tous les personnels.

Une démarche de recensement des besoins en formation pour préparer le plan de formation 2003 a donc été organisée en 2002. Ce recensement s'est réalisé à partir d'entretiens individuels de formation, permettant à l'agent et à son responsable de faire le point sur les objectifs de l'année à venir et les moyens en terme de formation pour y parvenir. A cette occasion, un programme de formation des personnels d'encadrement a été défini pour permettre aux agents de se familiariser avec les techniques d'entretien et de fixation des objectifs.

En 2002, les dépenses de formation se sont élevées à 547 620 euros, soit 69 % du budget primitif réalisé. Les principaux thèmes des actions collectives des années précédentes ont été approfondis :

- le droit et la réglementation,
- l'Agence et son environnement,

et parallèlement des actions nouvelles ont été menées :

- l'auto formation en informatique par le centre de ressource
- la mise en place en anglais de groupes constitués par métier et niveau de connaissance.

Dans le cadre de la promotion du comité d'hygiène et de sécurité, la formation des guides et serres files a conduit à former le personnel non spécialisé de l'établissement dans la lutte contre l'incendie et à sensibiliser les agents à la prévention des risques d'incendie.

Parallèlement un projet de charte a été présenté à la commission formation. Cette charte a pour objet de réexaminer les demandes de prise en charge de formations qualifiantes, les modalités de départ et de prise en charge de ces formations par l'Agence des produits de santé.

Des formations individuelles ont aussi été organisées. A ce titre, 103 formations individuelles ont été réalisées, soit un total de 322,5 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 12 agents au titre de l'année 2002 et 1 agent a bénéficié d'un congé 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.

L'action sociale

La politique sociale proposée au personnel de l'Agence fait partie intégrante de la politique de gestion des ressources humaines. Elle vise à améliorer le bien être privé tout en conciliant

la vie professionnelle et intègre à ce titre des mesures individuelles (bons d'achat, aide aux jeunes handicapés ; garde de jeunes enfants, aide aux parents en repos ; prêts et secours ; séjours de vacances des enfants du personnel) et des actions collectives (subventionnement de la restauration, médecine de prévention et assistance sociale, fêtes de fin d'année).

Les dépenses en matière d'action sociale se sont élevées à 381 123 euros en 2002 (hors frais de restauration). Les dépenses concernent essentiellement les prestations relatives aux fêtes de fin d'année sous forme de bons d'achat (soit 988 bons d'achat distribués aux personnel et 831 bons d'achat destinés aux enfants du personnel) et l'organisation de la deuxième édition de l'Arbre de Noël, coordonnée par la cellule communication pour un montant total de 22 185,12 euros. Ces dépenses représentent 65,98 % des dépenses d'action sociale.

Dans le cadre des autres actions de solidarité, 53 agents ont bénéficié de bons d'achat à l'occasion d'évènements familiaux (naissance, mariage, départ en retraite, pour un montant total de 9 752 euros soit 5.20 % du budget action sociale)

L'Agence a participé à diverses prestations telles que centres aérés, colonies de vacances, séjours éducatifs ou linguistiques (28 agents concernés). De plus, 18 agents ont bénéficié de prestation pour garde de jeunes enfants. Ces dépenses se sont élevés à 12 458.28 euros (soit 6.70 % des dépenses d'action sociale)

La définition et la mise en place de nouvelles prestations sont toujours 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.
- la révision des tarifs pour l'accès à la restauration collective sur l'ensemble des sites. Au cours de l'année 2002, un comité repas s'est réuni à plusieurs reprises afin d'étudier les possibilités de révision du barème de participation aux frais de repas du personnel de l'établissement.

Bilan 2002 des instances paritaires et des groupes de travail sur les ressources humaines

Les organes consultatifs

Le comité technique paritaire	
Son rôle Le comité technique paritaire, présidé par le directeur général de l'Afssaps, est compétent pour l'ensemble des problèmes généraux d'organisation et des conditions générales de fonctionnement de l'établissement notamment sur la situation du personnel, les règles statutaires et les problèmes d'hygiène et de sécurité.	Principaux thèmes de l'année 2002 <ul style="list-style-type: none"> › Réforme du statut des personnels contractuels et sur les modalités de reclassement › Réforme indemnitaire des personnels scientifiques et techniques de l'Afssaps › Documents financiers (Budget, décisions modificatives, compte financier) › Mise en place des taux de subventions repas › Programme immobilier/déménagements › Politique d'insertion des personnels sous CES/CEC › Projet de plan de formation 2003
Nombre de réunions organisées	6

Le projet de décret fixant les règles applicables aux personnels contractuels de droit public recrutés pour certains établissements en charge de questions sanitaires a été approuvé le 3 mai 2002 par le comité technique paritaire. Le projet de réforme statutaire est ambitieux. Il s'intègre dans la politique de ressources humaines de l'Agence et constitue une véritable avancée sociale pour le personnel.

Le comité d'hygiène et de sécurité	
Son rôle Le comité d'hygiène et de sécurité, présidé par le secrétaire général de l'Afssaps, a pour mission de contribuer à la protection de la santé et à la sécurité des agents dans leur travail. L'avis du comité peut être sollicité sur les risques professionnels et les conditions de travail du personnel, sur le programme de prévention et sur les aménagements importants de l'établissement.	Principaux thèmes de l'année 2002 <ul style="list-style-type: none"> › Formation des membres du CHS › Approbation du règlement intérieur › Application de la loi Evin › Sécurité incendie sur les 3 sites › Sécurité ascenseur sur le site de Pleyel › Aménagements et déménagements › Parking et stationnement › Restauration
Nombre de réunions organisées	4

La formation intitulée " les attributions spécifiques du CHS " avait pour objectif de permettre aux représentants du personnel d'actualiser et de renforcer leurs connaissances en matière des conditions d'hygiène et de sécurité et de déceler les risques professionnels.

La commission administrative paritaire	
Son rôle Les commissions administratives paritaires sont compétentes à l'égard des personnels scientifiques de laboratoire, des techniciens de laboratoire, des aides techniques de laboratoire et des aides de laboratoire de l'Afssaps. La commission administrative paritaire, présidée par le secrétaire général de l'établissement, est consultée sur les décisions individuelles en matière de mutation, de détachement, d'avancement de grade, de notation, de discipline des fonctionnaires scientifiques et techniques de l'Agence.	Principaux thèmes de l'année 2002 <ul style="list-style-type: none"> › Attribution des réductions d'ancienneté au titre des années 2001 › Titularisation › Liste d'aptitude › Tableaux d'avancement
Nombre de réunions organisées	5

Suite à l'expiration du mandat des représentants du personnel et de l'administration des commissions, les élections des représentants du personnel aux commissions administratives paritaires compétentes à l'égard des corps des personnels scientifiques et techniques de laboratoire ont été organisées le 13 juin 2002.

La commission consultative paritaire	
Son rôle La commission consultative paritaire, présidée par le directeur général de l'Afssaps, est consultée sur les modalités d'avancement et sur les questions d'ordre individuel des personnels contractuels de droit public recruté sous contrat à durée indéterminée.	Principaux thèmes de l'année 2002 <ul style="list-style-type: none"> › Tableau d'avancement › Contestations relatives à un avancement d'échelon
	Nombre de réunions organisées 2

Sur la base des critères d'avancement validés en 2001 et sur les propositions établies par les directions et les représentants du personnel, 5 agents ont pu bénéficier d'une promotion à la catégorie supérieure.

La commission prêts et secours	
Son rôle La commission prêts et secours, présidée par le directeur auprès du directeur général de l'Afssaps, se réunit à la demande de l'assistante sociale pour proposer au directeur général de l'Agence une conduite à tenir face aux situations de difficulté ou de détresse que peuvent rencontrer certains personnels.	Principaux thèmes de l'année 2002 <ul style="list-style-type: none"> › Nouvelle charte › Dossiers individuels des prêts et secours
	Nombre de réunions organisées 4

La commission formation	
Son rôle La commission formation, présidée par le secrétaire général de l'Afssaps, est chargée de donner un avis sur les demandes présentées par les agents souhaitant préparer un diplôme et sollicitant la prise en charge de leur frais d'inscription ainsi que sur la politique de formation, les orientations et les axes stratégiques de l'Agence	Principaux thèmes de l'année 2002 <ul style="list-style-type: none"> › Examen des demandes d'inscription à une formation qualifiante › Bilan de la formation professionnelle 2001/2002 › Recensement des besoins de formation par entretien individuel › Orientations de la formation professionnelle 2003 › Projet de plan de formation 2003 › Projet de doctrine relative au départ en formation qualifiante › Nouvelle charte de la commission formation
Nombre de réunions organisées 5	

En 2002, des réflexions ont été engagées pour mieux encadrer au niveau juridique la prise en charge des formations qualifiantes par l'Agence. Dans l'attente, les demandes d'inscription à une formation qualifiante ont été suspendues. La nouvelle charte de la commission formation permettant d'élargir sa compétence a été réalisée. Le projet de doctrine relative aux départs en congé formation professionnelle est en cours d'élaboration.

Les groupes de travail

Groupe de travail sur la mise en place de la réforme statutaire et indemnitaire

Le groupe de travail accompagne la mise en œuvre de la réforme statutaire et a permis d'aboutir en 2002 à la mise en place du nouveau système indemnitaire applicable aux personnels scientifiques et techniques de laboratoire. Le groupe a également suivi les avancées du projet de réforme des personnels contractuels et scientifiques de laboratoire. Les organisations syndicales ont été régulièrement tenues informées et ont été reçues au ministère de la santé.

Groupe de travail sur la mise en place de l'aménagement et de la réduction du temps de travail à l'Afssaps

Dans le cadre de la mise en place des 35 heures à l'Afssaps, le comité de suivi de l'ARTT, associant des représentants de l'administration et des représentants du personnel, s'est réuni à trois reprises au cours de l'année 2002. A la demande du comité, 4 enquêtes ont été réalisées afin de mesurer le premier impact de l'ARTT sur le fonctionnement de l'établissement :

- une enquête quantitative sur les congés 2001/2002
- un bilan des déplacements réalisés en 2001
- un bilan sur les déclarations des horaires
- une enquête qualitative sur l'approche de l'ARTT dans les différentes unités.

L'examen de ces enquêtes a conduit à retenir les principes suivants :

- possibilité de récupérer les temps de déplacements effectués les samedi, dimanche et jours fériés, sous réserve de l'acception par le comité technique paritaire.
- Abandon du principe de la badgeuse.

Groupe de travail sur la mise en place du règlement intérieur de l'Afssaps

Dans le cadre de la mise en place du règlement intérieur de l'Afssaps, une réflexion a été engagée en septembre 2002. Comme pour l'aménagement et la réduction du temps de travail, un groupe de travail, associant des membres du personnel et des membres de l'administration, est chargé de présenter différentes propositions. L'examen du projet du règlement intérieur se poursuivra en 2003.

La procédure d'adoption du règlement intérieur est la suivante :

- le groupe de travail propose une rédaction du document
- le projet est présenté au comité de direction
- il est ensuite soumis en Comité technique paritaire pour avis puis présenté au Conseil d'administration

La représentation syndicale

L'activité syndicale a été assurée en 2002 par cinq organisations :

- l'intersyndicale CFDT-CGT-FO
- le Syndicat Autonome de l'Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé (SA AFSSAPS)
- le Syndicat Professionnel de l'Agence des Produits de Santé (SPAPS)
- le Syndicat National des Médecins, Pharmaciens, Scientifiques, Ingénieurs, Vétérinaires de l'Afssaps (SNMPSIV) affilié à l'Union fédérale des Cadres des fonctions publiques CFE-CGC
- le Syndicat National Solidaire, Unitaire et Démocratique (SUD TRAVAIL), section syndicale créée le 9 juillet 2002.

Expertise : compétence, indépendance et déontologie

Douze commissions consultatives et 4 groupes d'experts, instituées par décret, arrêté ministériel ou décision du directeur général, sont 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, créés officiellement 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. En 2002, l'Afssaps a fait appel à plus de 2000 experts externes rassemblés dans plus de 50 groupes de travail et sous-commissions agissant pour le compte des commissions.

Les commissions siégeant auprès de l'Agence

La commission d'autorisation de mise sur le marché est compétente sur les médicaments. Elle est obligatoirement consultée préalablement à toute décision d'octroi, de renouvellement, de modification, de refus ou de retrait d'une autorisation de mise sur le marché relative aux spécialités pharmaceutiques, ainsi que sur tout recours gracieux formulé par l'industriel avant le recours contentieux. Elle est également consultée pour l'octroi des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte.

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

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes est chargée d'évaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits ainsi que leurs conséquences pour la santé publique. Elle propose des enquêtes et des travaux au ministre de la santé et au directeur général de l'Afssaps. Enfin, elle donne au ministre et au directeur général des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance et l'abus ainsi que sur toute question concernant

l'application des dispositions relatives aux stupéfiants et aux psychotropes.

La commission nationale de matériovigilance a pour mission d'évaluer les informations sur les incidents ou les risques d'incident mettant en cause des dispositifs médicaux. Elle donne un avis sur les mesures à prendre et propose les enquêtes et les travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la matériovigilance. La commission est assistée dans ses travaux par 10 sous-commissions techniques.

La commission consultative d'enregistrement des réactifs est compétente sur les réactifs de laboratoire. Elle 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. Sa mission se terminera au 31 décembre 2003, en raison de l'application des dispositions du marquage CE obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2004 pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

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, à la demande du ministre chargé de la santé, du directeur général de l'Afssaps ou de sa propre initiative, formuler des avis sur la sécurité d'emploi 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 informations relatives aux effets indésirables liés

à l'utilisation des produits cosmétiques dont l'Assaps a connaissance.

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 (octroi, suspension ou retrait de visas) pour les médicaments et les produits présentés comme bénéfiques pour la santé et destinés au grand 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 toute publicité relative à ces produits lorsqu'ils ne présentent pas la preuve de propriétés annoncées (contrôle a posteriori).

La commission nationale de la pharmacopée est chargée de préparer la rédaction de la pharmacopée française et du formulaire national qui la complète. Constituée de 52 membres, elle se réunit deux fois par an. Ses travaux aboutissent à la publication de textes strictement nationaux, applicables par arrêtés ministériels publiés au Journal Officiel, en plus de ceux de la Pharmacopée européenne directement applicables en France.

Trois groupes d'experts sur les recherches biomédicales, portant respectivement sur le médicament, les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques, donnent leur avis sur toute question relative à la réalisation des recherches biomédicales, notamment l'examen d'une recherche avant son commencement (protocole, pré-requis...) ou pendant son déroulement (effets indésirables, faits nouveaux...). Ces groupes d'experts proposent toute mesure utile afin d'assurer la protection des personnes qui se prêtent aux recherches portant sur des produits de santé.

Le groupe sur la sécurité virale est chargé de donner un avis sur la sécurité des produits de santé contenant des produits biologiques au regard des virus et autres agents transmissibles.

Il surveille les produits pour lesquels les méthodes de fabrication font appel à de tels produits.

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 procède à l'évaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu par les médicaments. Elle donne un avis sur l'intérêt d'un médicament en le comparant aux autres médicaments de la même classe thérapeutique. Elle évalue les produits pour lesquels une inscription sur la liste des spécialités remboursables ou un agrément aux collectivités publiques sont demandés. Cette analyse des données à caractère médical, pharmaceutique et épidémiologique constitue la base des avis scientifiques rendus par la commission de la transparence au ministre de la santé.

La commission d'évaluation des produits et prestations
Egalement placée auprès des ministres chargés de la santé et la sécurité sociale, la CEPP est principalement compétente sur les dispositifs médicaux. Elle a pour mission de fournir au ministre de la santé un avis sur l'intérêt (service rendu) d'un produit et/ou d'une prestation en le comparant aux produits ou prestations existants. Elle évalue les produits (définis à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale) pour lesquels une inscription sur la liste des produits remboursables est demandée. L'analyse des données médicales et épidémiologiques des produits constitue la base des avis scientifiques rendus par la CEPP.

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, l'observatoire est chargé de recueillir, analyser et diffuser les informations sur la prescription et la consommation des médicaments selon des programmes de travail déterminés par les ministres.

Le Fonds de promotion de l'information médicale et médico-économique Le FOPIM a été créé par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2001 pour apporter aux professionnels de santé une information claire, précise, synthétique et indépendante sur les médicaments. Ses missions sont définies par un comité d'orientation présidé par le directeur général de la santé, complété en mars 2002 par la nomination de personnalités qualifiées. Un groupe confraternel, composé de 12 praticiens de terrain, en majorité des médecins généralistes assure un rôle de comité éditorial en donnant un avis sur les projets d'action du FOPIM. L'Afssaps assure la gestion du Fonds et le pilotage des actions décidées par le comité d'orientation. Le FOPIM a réalisé deux enquêtes sur les besoins d'information des prescripteurs, dont une plus spécifiquement axée sur l'outil Internet. Il a en outre mis en place un groupe de travail sur les bases de données médicament et les logiciels d'aide à la prescription et préparé un appel à subvention pour des revues indépendantes.

Procédure et fonctionnement des commissions

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. Un guide de fonctionnement des commissions et conseils de l'Agence a été diffusé aux secrétariats des instances délibérantes et aux experts externes. Cette réflexion s'est poursuivie avec l'élaboration des règlements intérieurs des commissions de l'Agence, dont la majorité est adoptée en 2002.

Veille et règles déontologiques

L'Agence appuie son expertise sur l'avis rendu par les commissions qui siègent auprès d'elle ou auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

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 hospitalière ou libérale, mais également industrielle 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 à des fins de recherche, pour des évaluations ou des activités de conseil.

Des règles ont été fixées dans le but d'assurer la transparence de ces liens et de prévenir les conflits d'intérêts. Ainsi, il est interdit à un expert de traiter tout dossier dans lequel il aurait (ou aurait eu) un intérêt direct ou indirect, financier ou 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, 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, mais également avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs. Ces déclarations sont ensuite actualisées à leur initiative. Les données relatives aux liens des experts sont ensuite systématiquement intégrées dans une base de données qui constitue un outil important d'aide à la gestion des conflits d'intérêts.

Organigramme des présidents de commission et groupes d'experts au 31.12.2002

Directions	Commissions	Président	Nomination	Fin de mandat
	Conseil d'administration	Monsieur le Professeur Jean-Paul CANO Monsieur le Professeur Laurent DEGOS	Octobre 2002	Octobre 2005
	Conseil scientifique	Monsieur le Professeur Jean-Louis IMBS		Juin 2002
DEMEB	Commission d'autorisation de mise sur le marché	Monsieur le Professeur Charles CAULIN	Avril 2000	Avril 2003
	Commission d'autorisation de mise sur le marché	Monsieur le Professeur Daniel VITTECOQ	Juin 2003	Juin 2006
	Commission nationale de pharmacovigilance	Monsieur le Docteur Jacques CARON	Septembre 2001	Septembre 2003
	Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes	Monsieur le Professeur Georges LAGIER	Juin 1999	Juin 2002
	Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes	Monsieur le Docteur Michel MALLARET	Janvier 2003	Janvier 2006
DEMEIS	Commission de la transparence	Monsieur le Professeur Bernard DUPUIS	Juillet 2000	Juillet 2003
	Commission d'évaluation des produits et prestations	Monsieur le Professeur Bruno FRACHET	Mai 2001	Juin 2004
	Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments	Madame le Professeur Pascale JOLLIET	Mai 2000	Mai 2003
	Commission chargée du contrôle de la publicité en faveur des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé	Monsieur le Docteur Olivier BAILLIART	Février 2003	Février 2006
	Comité d'orientation de l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier	Monsieur le Professeur Patrick CHOUTET	Octobre 2000	Octobre 2003
DEDIM	Commission nationale de matériovigilance	Monsieur le Professeur Guy FRIJA	Mars 2000	Mars 2003
	Commission consultative d'enregistrement des réactifs	Monsieur le Professeur François DENIS	Mars 2000	Mars 2003
DLC	Commission nationale de cosmétologie	Monsieur le Professeur Jean-Pierre REYNIER	Juin 2000	Juin 2003
	Commission nationale de la pharmacopée	Monsieur le Professeur Alain NICOLAS	Octobre 1999	Octobre 2002

Direction	Groupes d'experts Rech bio et Sécurité virale	Président	Nomination	Fin de mandat
DEMEB	Groupe d'experts de sécurité virale des produits de santé	Monsieur le Professeur Jean-Marie SEIGNEURIN	Octobre 2002	Décembre 2005
DEMEB	Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament	Monsieur le Professeur Bernard BEGAUD	Décembre 2002	
DEDIM	Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur les dispositifs médicaux	Monsieur le Professeur Olivier GOËAU-BRISSENIERE	Décembre 2002	
DLC	Groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques	Monsieur le Professeur Jean REVUZ	Décembre 2001	Décembre 2003

L'Afssaps dans le dispositif national de veille sanitaire

En quelques années, la protection de la santé publique et la sécurité sanitaire se sont imposées comme une exigence incontournable pour disposer d'un système réactif fondé sur une expertise scientifique et technique indépendante. Le dispositif de veille et de sécurité sanitaire a pour mission d'anticiper, surveiller, alerter, agir et évaluer pour garantir la protection de la santé publique. L'Afssaps a été créée par la loi du 1^{er} juillet 1998 pour renforcer la veille et la sécurité sanitaire des produits de santé destinés à l'homme. Cette loi est également à l'origine d'autres institutions de santé publique : l'Institut national de veille sanitaire (InVS), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et l'Etablissements français du sang (EFS). La loi de 1998 a modifié et renforcé le dispositif déjà mis en place en 1992 et 1993, avec la création de l'Etablissement français des greffes, l'Agence française du sang (devenue EFS) et de l'Agence du médicament. Une nouvelle étape a été franchie en 2002 avec la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, et notamment la création de l'Institut de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (AFSSE). Un comité national de sécurité sanitaire, présidé par le ministre chargé de la santé, coordonne la politique de sécurité sanitaire avec l'ensemble des agences. Il examine les événements susceptibles d'affecter la santé de la population, confronte les informations disponibles, examine les retours d'expérience et assure la coordination des politiques scientifique des agences.

Des actions coordonnées avec les agences de sécurité sanitaire et les partenaires institutionnels

En 2002, l'Afssaps a initié un rapprochement avec ses partenaires naturels l'InVS, l'INPES, la CNAMTS et l'ANAES, avec l'objectif de développer une réflexion sur les dossiers communs et prendre des mesures coordonnées.

Avec l'ANAES, l'Afssaps s'est rapprochée de l'ANAES pour parvenir à une action unifiée vis à vis des professionnels de santé. Ainsi, un programme de travail commun sur les recommandations de bonne pratique a été défini.

Lorsque le thème choisi comprend un volet significatif sur le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux, l'Afssaps établit un répertoire de ces produits, qui sert de base de travail au groupe d'experts réunis sous l'égide de l'ANAES.

Avec la CNAMTS, un partenariat a débuté lors de la campagne sur les antibiotiques lancée au dernier trimestre 2002. Cette collaboration se poursuit par la mise en place, depuis novembre 2002, de réunions régulières destinées à identifier les champs de coopération et à échanger les informations.

Avec l'InVS et l'AFSSA, Plusieurs dossiers ont été expertisés conjointement avec l'InVS et/ou l'Afssa dans la mesure où leurs implications nécessitaient d'avoir une vue d'ensemble globalisée tant ils concernaient à la fois les produits de santé, les aliments et la veille épidémiologique.

On peut citer à titre d'exemple l'expertise conduite sur les bronchoscopes, en liaison avec l'InVS, en raison d'un défaut de qualité présenté par certains bronchoscopes pouvant entraîner un risque de contamination bactérienne pour le patient. On peut également citer l'expertise conduite sur les risques toxiques de l'aluminium présent dans les médicaments et les aliments, en partenariat avec l'InVS et l'AFSSA.

Une collaboration étroite avec les DDASS et les DRASS

La collaboration avec les services déconcentrés de l'Etat 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 pour le compte de l'Etat.

L'Agence a proposé pour les années 2000, 2001 et 2002 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. Il a permis de définir un programme conjoint. Ce programme d'inspections est mis en œuvre grâce à des procédures finalisées, décrivant l'articulation entre l'Agence, la Direction générale de la santé et les services déconcentrés.

Un protocole de collaboration avec les fraudes et les douanes

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'informations 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.

Des réunions ont également eu lieu avec la Direction générale des douanes et des droits indirects en vue d'établir un protocole de collaboration, en liaison avec la Direction générale de la santé.

L'Afssaps et l'Europe

Depuis l'origine, la Communauté vise à créer une Europe des produits de santé. Dès le 26 janvier 1965, a été adoptée la 1^{ère} directive sur le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. Par la suite, la Communauté européenne a initié le rapprochement des législations en ce qui concerne les autres produits de santé.

Le système européen d'enregistrement des médicaments

Le système européen d'enregistrement du médicament résulte de la directive du 14 juin 1993 et du règlement du 22 juillet 1993. Il prévoit l'utilisation de toutes les ressources scientifiques disponibles dans l'Union européenne pour une évaluation scientifique de très haut niveau afin de mettre les médicaments à disposition des patients, le plus rapidement possible, dans les meilleures conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité. L'Europe du médicament est une réalité pour les 15 Etats membres qui partagent des procédures d'enregistrement communes, des règles de prescription et de précautions d'emploi identiques et une reconnaissance des inspections entre les Etats membres.

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

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

Point sur la révision de la législation pharmaceutique

L'Union européenne a engagé en 2000 une réforme de la législation pharmaceutique pour répondre aux enjeux auxquels devra faire face le système européen d'enregistrement des médicaments dans les prochaines années :

- renforcement de la protection de la santé publique,
- marché unique
- élargissement et la mondialisation
- développement de nouvelles thérapies et la compétitivité de l'industrie pharmaceutique.

La modification de la législation actuelle porte sur le règlement (CEE) n°2309/93 établissant la procédure centralisée et instituant l'Agence européenne ainsi que sur les directives qui le complètent.

En 2002, dans le cadre de la présidence du conseil de l'union européenne, les présidences espagnole (1^{er} semestre) et danoise (2^{ème} semestre) ont consacré la majeure partie de leurs travaux à la révision du règlement de l'Agence européenne et aux deux directives instituant des codes communautaires pour les médicaments à usage humain et pour les

médicaments vétérinaires. La présidence espagnole a mené de front les discussions sur les trois textes autour des thèmes suivants : pharmacovigilance, inspection, protection administrative des données, validité de l'AMM, renouvellement quinquennal et définitions. La présidence danoise a fait le choix de se concentrer sur le texte du règlement de l'Agence européenne dans le but d'obtenir une position commune du Conseil avant de laisser la présidence à la Grèce.

Ainsi, fin 2002, la Commission a soumis au Conseil une proposition de modification du règlement de l'Agence européenne des médicaments. Par ailleurs, suite à l'adoption en 1^{ère} lecture par le Parlement européen d'un certain nombre d'amendements concernant l'ensemble des textes, certains points ont été réexaminés : champ d'application de la procédure centralisée, notion de générique ou comités de l'Agence européenne.

En 2003, la révision se poursuivra sous présidences grecque (1^{er} semestre) et italienne (2^{ème} semestre).

membres, leur permettant ainsi de développer ou d'évaluer respectivement les médicaments.

L'EMA est chargée principalement de formuler des avis scientifiques pour le compte de la Commission européenne ou des Etats membres, permettant de délivrer des autorisations de mise sur le marché communautaires dans le cadre de la procédure centralisée d'enregistrement. Le système d'évaluation de l'Agence européenne est fondé 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
Le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) est l'instance scientifique chargée de donner un avis scientifique du plus haut niveau sur les dossiers et demandes d'avis soumis à l'Agence européenne. Nommé pour trois ans, il est composé de deux membres par Etat.

Les procédures européennes d'enregistrement des médicaments

La procédure centralisée

La procédure centralisée est obligatoirement suivie en Europe pour les produits dits 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 pour effectuer l'évaluation du dossier et préparer les travaux et discussions du comité.

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 d'autorisation est prise par la Commission européenne. Cette décision est contraignante pour l'ensemble des 15 Etats membres, et à ce titre, une AMM unique est délivrée pour l'ensemble des Etats de l'Union européenne.

La procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle vise la reconnaissance par les Etats membres d'une

première AMM octroyée par un Etat membre, dit de référence. Elle peut concerner tous les médicaments sauf les médicaments homéopathiques et les médicaments issus de procédés biotechnologiques (liste A). Cette procédure est devenue obligatoire depuis le 1^{er} janvier 1998 pour les médicaments sollicitant une AMM 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 rendu par la Commission après avis du Comité des spécialités pharmaceutiques.

Dispositif médical Un cadre réglementaire communautaire

La mise sur le marché des dispositifs médicaux en Europe bénéficie d'un cadre réglementaire unifié. Elle est régie par 3 directives européennes, 90/385/CEE pour les dispositifs implantables actifs, 93/42/CEE pour les autres dispositifs médicaux non de diagnostic in vitro et 98/79/CE pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Ces directives, dites de la "nouvelle approche", stipulent que les dispositifs médicaux ne peuvent être mis sur le marché de l'Espace économique européen que si leurs fabricants y ont apposé préalablement le marquage CE. Les dispositifs médicaux marqués CE peuvent ainsi circuler librement au sein de l'Espace économique européen. Ce marquage CE matérialise toutefois la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité définies réglementairement.

Le principe de la "nouvelle approche" nécessite une surveillance efficace du marché. Contrairement au médicament, l'autorité compétente n'intervient pas dans le marquage CE mais se positionne après la mise sur le marché. L'Afssaps est l'autorité administrative compétente en matière de sécurité des dispositifs médicaux. Dans ce domaine, elle mène une politique active au plan européen pour renforcer cette réglementation encore récente dont l'application ne fut généralisée qu'en juin 1998. Elle travaille en étroite collaboration avec les services en charge des dispositifs médicaux de la Commission

européenne (Direction générale entreprises), et les autres autorités nationales.

Pour les dispositifs les plus sensibles, la conformité aux exigences essentielles est établie par des organismes notifiés, habilités par chacune des autorités nationales à délivrer des certificats de conformité. La France a habilité un seul organisme notifié, le G-MED, groupement d'intérêt économique constitué par le Laboratoire national d'essai et le Laboratoire central des industries électriques, compétent pour l'ensemble des dispositifs médicaux sauf ceux de diagnostic in vitro. L'extension du champ de compétence du G-MED aux dispositifs de diagnostic in vitro a été notifiée à la Commission européenne.

Vers une harmonisation mondiale des règles de mise sur le marché des dispositifs médicaux. L'Afssaps s'implique largement dans les travaux relatifs aux accords de reconnaissance mutuelle (ARM) entre l'Europe, d'une part, et les Etats-Unis, le Canada, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, d'autre part. Ces accords permettent aux organismes notifiés européens d'appliquer la réglementation de ces pays tiers en matière de mise sur le marché des dispositifs médicaux, et inversement, aux organismes équivalents de ces pays de délivrer des certificats de conformité en vue du marquage CE.

La réglementation européenne du produit cosmétique

Les produits cosmétiques sont réglementés par la directive européenne 76/768/CEE du Conseil, modifiée. Cette directive a été transposée en droit français par la loi du 1^{er} juillet 1998 sur le renforcement de la veille sanitaire (articles L. 5131-1 à L. 5131-9 du code de la santé publique) et par le décret 2000-569 du 23 juin 2000.

Ces articles prévoient notamment :

- la définition d'un produit cosmétique
- la déclaration obligatoire d'ouverture et d'exploitation d'un établissement de fabrication, conditionnement ou d'importation à l'Afssaps
- la notion de Bonnes Pratiques de Fabrication et de Bonnes Pratiques de Laboratoire
- les règles d'étiquetage

- la transmission des formules aux centres antipoison

Ils sont complétées par le décret 2000-569 (article R. 5263 à R. 5264-1) qui définit :

- les modalités de déclaration d'un établissement à l'Afssaps
- les informations contenues dans le dossier technique d'un produit fini
- l'existence d'une commission de cosmétologie dont l'avis consultatif porte notamment sur les ingrédients
- les conditions générales d'obtention d'une dérogation de non inscription d'un ingrédient sur l'étiquetage d'un produit fini
- les dispositions pénales concernant les infractions à la réglementation

L'Afssaps occupe une place importante dans les négociations sur l'évolution de la réglementation européenne du produit cosmétique : projets de directive sur l'évolution des listes de substance autorisées ou interdites, amendements de la directive de base 76/768/CEE modifiée six fois déjà.

Elle échange régulièrement avec le comité scientifique des produits cosmétiques et non alimentaires placé auprès de la Commission européenne et peut saisir ce comité sur des sujets préoccupants. Enfin, dans le cadre de la directive 76/768/CEE, une clause de sauvegarde permet à l'Afssaps (autorité compétente nationale) de prendre une décision de police sanitaire sur le territoire français afin d'interdire un ingrédient ou un produit en cas de risque avéré pour la santé publique. La décision doit être notifiée à la Commission européenne.

La présence de l'Afssaps dans les instances européennes

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

L'Afssaps travaille avec l'EMA, dans le cadre essentiellement de la procédure centralisée pour laquelle le recours aux forces d'évaluation scientifiques nationales est indispensable, mais également dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'en cas de procédure d'arbitrage. Parmi les 420 nouvelles procédures de reconnaissance mutuelle gérées au niveau européen en 2002, la France a été impliquée dans environ 30% des cas (92 fois comme Etat

destinataire et 23 fois comme Etat de référence). Pour la procédure centralisée, le nombre annuel de nouvelles demandes a été relativement stable jusqu'en 2001, de l'ordre de 60 par an, les délégués français étant désignés rapporteur ou co-rapporteur dans environ 20 % des cas.

En 2002, on a pu noter une diminution de l'ordre de 50 % du nombre de dossiers soumis au niveau européen. L'EMA prévoit une diminution globale du nombre de dépôts centralisés dans les années à venir, liée à une diminution des soumissions de dossiers de nouvelles entités thérapeutiques (nouvelles entités chimiques ou nouveau produit biologique/biotechnologique), partiellement compensée par une augmentation 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.

Le Conseil d'administration de l'EMA

La France est représentée au conseil d'administration, pour le médicament à usage 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.

Le 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 spongiforme bovine, sida, contraceptifs oraux, inspection Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), inspection Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), ou encore de groupes mixtes temporaires tels que qualité/inspection BPF ou inspection BPF/inspection BPC...

La France y occupe une place prépondérante : elle assure la vice présidence du Comité des spécialités pharmaceutiques, la présidence du groupe de travail sur les biotechnologies et du groupe de travail sur la pharmacovigilance.

Le groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle (MRFG)

Le 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'Assaps 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. Ces réunions sont présidées par l'Etat membre qui assure la présidence semestrielle de l'Union européenne.

Les groupes inspecteurs "Bonnes Pratiques de Fabrication" et "Bonnes Pratiques Cliniques"

Les groupes ad hoc des inspecteurs "Bonnes Pratiques de Fabrication" et "Bonnes Pratiques Cliniques" coordonnés par l'EMA ont pour objet de développer l'harmonisation et la reconnaissance mutuelle des inspections dans l'Union européenne et de renforcer la position européenne en la matière à l'échelle internationale. L'expertise technique de ces groupes est mise à contribution pour les travaux d'évaluation de l'EMA. L'Assaps représente l'un des pionniers actifs de ces groupes. En ce qui concerne plus particulièrement le groupe BPF, l'Agence est rapporteur du projet de recommandations concernant les systèmes d'assurance de la qualité des inspections. Elle est aussi l'initiatrice du Joint Audit Programme dont la phase pilote a débuté en septembre 2002 par l'audit de son système d'inspection.

Le groupe des chefs des Agences

Le groupe des chefs d'Agences réunit régulièrement les directeurs généraux des agences nationales du médicament. Il comprend aussi des représentants de la Commission européenne ainsi que le directeur exécutif de l'EMA. Les réunions du groupe offrent une réelle opportunité pour échanger des informations, engager des réflexions communes et une concertation sur tout sujet d'intérêt communautaire, notamment sur le système européen d'enregistrement des médicaments. Un travail particulier sur l'organisation de la pharmacovigilance européenne a été conduit par un groupe

de travail rassemblant les agences danoise, française, britannique, allemande et espagnole. Ces réunions sont présidées par l'Etat membre qui assure la présidence semestrielle de l'Union européenne. En 2002, se sont succédées les présidences espagnole et danoise.

Les groupes auprès de la Commission européenne

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 de la réglementation européenne concernant le domaine des médicaments.

Les comités d'adaptation aux progrès techniques des directives

Ces comités sont compétents pour étudier toute question entrant dans le cadre d'une révision régulière des textes communautaires concernant les produits de santé afin de mettre en adéquation leurs dispositions communautaires avec les progrès scientifiques et techniques

Les groupes de travail informels, compétents sur les dispositifs médicaux

• *Marketing Surveillance Operation Group - MSOG*
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. L'objectif 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 a été faite lors de la présidence espagnole en 2002.

• *Medical Devices Expert Group - MDEG*

Ce groupe réunit à la fois des représentants des autorités compétentes nationales, de l'industrie 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 sur tout sujet d'intérêt communautaire.

• *Clinical Evaluation Task Force - CETF*

Créé en juin 2001 et présidé par la France, le CETF est chargé d'élaborer des recommandations

dans le domaine de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux, destinées à la fois aux fabricants et aux organismes notifiés.

Les groupes de travail compétents sur les cosmétiques

L'Afssaps participe aux réunions de la Commission européenne concernant les projets de directive d'adaptation au progrès technique portant sur l'évolution des listes de substance autorisées ou interdites. Dans ce cadre, l'Afssaps peut être amenée à transmettre les avis de la commission de cosmétologie au SCCNFP (Comité scientifique des produits cosmétiques et non alimentaires) qui agit en liaison avec la Commission européenne.

Elle peut aussi saisir ce comité sur des sujets de santé publique afin d'établir une réglementation. Dans le cadre de l'article 12 de la directive 76/768/CEE, une clause de sauvegarde permet à l'Afssaps (autorité compétente nationale) de prendre une décision de police sanitaire sur le territoire national afin d'interdire un ingrédient ou un produit en cas de risque avéré pour la santé publique. La décision doit alors être notifiée à la Commission européenne.

L'Afssaps participe activement à titre d'expert aux travaux de préparation des propositions de directives et de règlements : propositions relatives à la modification de la législation pharmaceutique, aux cellules et tissus d'origine humaine, préparation du 7ème amendement de la directive "cosmétiques" 76/768/CE.

Le Conseil de l'Europe et les groupes de travail placés sous son égide

La pharmacopée européenne

L'Afssaps est représentée aux trois sessions annuelles de la pharmacopée européenne par des évaluateurs de l'unité pharmacopée, assistés d'experts nationaux. Par ailleurs l'Afssaps travaille en étroite collaboration sur le programme de certification de conformité à la Pharmacopée européenne (un de ses cadres est détaché à temps partiel sur le thème de l'inspection). Elle participe de façon majeure aux inspections des titulaires de certificats de conformité à la pharmacopée européenne. En 2002, 17 des 21 inspections conduites ont mobilisé des inspecteurs français.

Le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments et la direction européenne de la qualité du médicament – DEQM

Les laboratoires de l'Afssaps participent annuellement aux contrôles et études collaboratives menées sous l'égide de la DEQM (surveillance du marché, libération de lots, standardisation...). 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, des médicaments en AMM centralisée, de l'assurance qualité notamment.

Le comité d'experts sur les produits cosmétiques

L'Afssaps adresse des représentants à ce comité et à leurs groupes de travail afin de répercuter au niveau européen les travaux menés sous l'égide de la commission de cosmétologie et suggérer des évolutions réglementaires.

Un bureau à Londres

Pour témoigner de sa forte implication au niveau européen, l'Afssaps dispose d'un bureau à Londres. Situé à proximité de l'Agence européenne d'évaluation du médicament, le bureau assure un contact continu et fréquent avec l'EMA et permet l'accueil des experts de l'Afssaps participant au Comité des spécialités pharmaceutiques et aux groupes de travail scientifiques de l'EMA.

Le bureau de Londres est chargé d'identifier les projets européens qui rejoignent les axes de travail de l'Afssaps et d'assurer leur continuité et leur coordination avec les directions scientifiques et techniques de l'Agence. Ses activités se sont largement renforcées depuis deux ans et s'articulent autour de quatre axes principaux :

Assurer le lien entre les acteurs internationaux du domaine de la santé et l'Afssaps par

- le traitement des demandes de renseignements des firmes pharmaceutiques ou de sociétés qui les représentent, pour la plupart d'origine anglophone,
- la diffusion des actions de communication de l'Afssaps aux acteurs de santé internationaux,

- le contact avec les autorités réglementaires européennes pour des renseignements divers à la demande des directions de l'Afssaps.

Participer aux projets informatiques européens

Depuis fin 1999, une réflexion est engagée autour des projets informatiques européens, réunissant des représentants de la Commission européenne, de l'EMEA et des Etats membres. Une structure regroupant plusieurs projets a été créée sous le pilotage du Telematics Steering Committee (TSC) et coordonnée par le Telematics Management Committee (TMC).

Depuis 2000, l'Afssaps s'est largement investie dans ces dossiers.

La soumission électronique

Le thème de la soumission électronique a été largement débattu dans le cadre des Conférences internationales d'harmonisation (ICH) qui réunissent des représentants des autorités de réglementation et de l'industrie pharmaceutique de l'Union européenne, du Japon et des Etats-Unis. L'objectif est le rapprochement des systèmes d'enregistrement et l'élaboration de standards harmonisés. Le Canada, l'OMS et des représentants de l'industrie générique et OTC ("over the counter", médicaments délivrés sans ordonnance) y participent en tant qu'observateurs.

L'Agence participe en tant que membre de la délégation européenne du groupe ICH pour la mise en place du standard d'échange électronique du dossier d'AMM harmonisé entre les Etats Unis, le Japon et l'Europe. Le Common Technical Document (CTD), format commun pour le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché dans les régions participantes, remplacera l'ancien format est sera rendu obligatoire en Europe à partir de juillet 2003. Le standard (eCTD ou Electronic Common Technical Document) a été adopté par le Comité des spécialités pharmaceutiques de l'EMEA en novembre 2002. Sa mise en place en Europe sera optionnelle et en parallèle avec la soumission du dossier sous format papier dans la plupart des Etats membres. A terme le format électronique remplacera le papier. Les premières soumissions sous format eCTD sont attendues dans le courant de 2003.

Elle assure également la présidence du Telematics Implementation Group (TIG) sur la mise en œuvre de la soumission électronique (TIGes), auquel participent les autorités nationales et l'EMEA.

Le Bureau de Londres représente également l'Afssaps au Groupe de travail ad hoc Eudratrack dont la mission consiste à transférer aux Etats membres l'application de la procédure de reconnaissance mutuelle actuellement coordonnée par la Commission européenne.

Coordination et suivi en interne

En interne, un groupe de travail est chargé de mettre en adéquation les projets mis en place au niveau européen et la politique de systèmes d'information de l'Agence. Le Bureau de Londres assure le secrétariat de ce groupe appelé Eudrafssaps, présidé par le secrétaire général et représenté par le département des systèmes d'information et les directions impliquées dans les projets informatiques communautaires :

- Eudravigilance,
- le réseau des agences Eudranet,
- le projet de base de données européennes du médicament et la soumission électronique.

Le groupe est chargé de coordonner les positions de l'Afssaps, d'évaluer l'impact des recommandations issues des projets européens et d'identifier les besoins et les nouveaux axes de travail pour leur mise en œuvre à l'Afssaps.

L'élargissement de l'Union européenne – le programme PERF

Le programme 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 orientale (PECO), candidats à l'élargissement. Il prévoit en outre la formation des évaluateurs et des inspecteurs locaux à ces réglementations. Le Bureau de Londres assure la représentation de l'Afssaps aux comités de pilotage et télématique du PERF.

Des représentants des autorités compétentes des pays candidats à l'Europe et des actuels Etats membres participent aux travaux sur des domaines d'action prioritaires (bonnes pratiques

de fabrication, pharmacovigilance, acquis communautaire et systèmes d'information). L'Afssaps participe de façon régulière aux séminaires dédiés aux bonnes pratiques de fabrication, notamment au titre de formateur.

Les bonnes pratiques réglementaires et le management de la qualité
En 2000, l'EMEA a lancé une initiative de "benchmarking" pour harmoniser les bonnes pratiques réglementaires (BPR) au niveau européen et notamment à destination des pays

candidats à l'élargissement. L'objectif est de mettre en place un système de management de la qualité et d'harmoniser les bonnes pratiques réglementaires en tenant compte des contraintes et des recommandations nationales. Le Bureau de Londres assure la représentation de l'Afssaps.

Des visites aux pays candidats sont prévues pour 2003 dans le cadre de cet exercice. En interne, pour assurer la continuité, le Bureau de Londres participe au comité de pilotage assurance qualité.

Les dossiers européens en 2002

Projets de propositions de règlement/directives sur :

- les dispositifs médicaux incorporant des matériaux d'origine humaine (sang, cellules, tissus),
- les médicaments pédiatriques,
- le "tissue engineering".

Projet de règlements/directives sur :

- la modification de la législation pharmaceutique communautaire,
- les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel,
- l'interdiction des tests sur animaux pour les cosmétiques,
- le sang et les composants sanguins,
- les cellules et tissus d'origine humaine,
- l'autorité alimentaire européenne,
- les compléments alimentaires.

Elaboration ou révision des annexes au guide européen des Bonnes Pratiques de Fabrication

Elaboration des lignes directrices pour la mise en œuvre de la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques

Elargissement de l'Union européenne :

- collaboration aux programmes européens de jumelage entre administrations,
- participation au programme PERF (Pan European Regulatory Forum) spécifique au secteur pharmaceutique,
- protocole aux accords européens sur l'évaluation de la conformité et l'acceptation des produits industriels (PECA) avec la Hongrie et la République tchèque.

Les actions internationales de l'Afssaps

L'Afssaps développe une action internationale dans deux domaines principaux : la construction européenne, comme évoqué précédemment, et la coopération internationale, menée hors Europe au sens large. La coopération internationale est menée soit directement par les directions scientifiques concernées, soit de manière coordonnée par la mission des affaires internationales (MAI).

Les directions interviennent directement sur les sujets techniques dans le cadre d'initiatives ou d'organisations internationales.

La MAI intervient pour coordonner tous les sujets de coopération multilatérale, notamment avec l'OMS, dans le cadre de ses activités de soutien aux pays en développement, pour la pré-qualification des autorités nationales de réglementation des pays de fabricants fournisseurs de médicaments et de vaccins pour les agences des Nations Unies, ou dans le cadre de conférences internationales comme la Conférence internationale des autorités de réglementation –ICDRA.

La MAI intervient également pour toute action de coopération bilatérale, concernant les pays hors Europe au sens large. En 2002, ces actions ont été menées principalement avec le Maghreb, l'Afrique francophone subsaharienne, le Brésil, la Chine et la Russie.

La coopération multilatérale

Le schéma de coopération PIC – PIC/S PIC's est un arrangement entre autorités compétentes en matière d'inspection des fabricants de médicaments et matières premières à usage pharmaceutique, intéressés par une harmonisation dans le domaine des bonnes pratiques de fabrication BPF. Cette structure réunit les autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne (à l'exception du Luxembourg), des pays exportateurs de médicaments comme le Canada ou l'Australie, et de certains pays de l'Europe centrale et du Sud-Est asiatique. L'objectif principal est le partage d'expériences et de points de vue pour promouvoir l'harmonisation des procédures d'inspection entre les différents pays membres.

L'Afssaps participe à l'ensemble des activités du PIC'S, et notamment au séminaire annuel, qui s'est déroulé à Montebello au Canada. Le thème traité a porté sur l'interface entre les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les bonnes pratiques cliniques (BPC). Les cercles d'experts ont été dédiés en 2002 aux préparations hospitalières et les inspections conjointes à l'évaluation du système d'inspection de Taiwan. Des demandes de participation à PIC'S sont à l'étude : Afrique du sud, Estonie, Lettonie, Pologne et République Tchèque.

En 2002, la phase pilote de ré-évaluation des autorités participantes "Joint Reassessment Programme" a débuté avec la Roumanie et la Suède. Des informations complémentaires peuvent être obtenues sur le site Internet du PIC/S : www.picscheme.org.

En juin 2002 toujours, l'Afssaps a accueilli les participants du PIC/S Blood Circle dans le cadre d'un séminaire sur le thème "Réglementation et sécurité des greffes de tissus". Le PIC/S Blood Circle rassemble les inspecteurs en charge des services d'inspection des produits sanguins, tissus et cellules des pays membres du PIC/S. Chaque année, un des Etats membres reçoit les experts pour échanger et harmoniser les référentiels d'inspection des pays participants. Les réunions sont organisées selon un schéma unique, défini par le Comité des officiels qui fixe les grandes orientations du groupe, coordonne ses activités, supervise les groupes de travail, et arrête les modalités de fonctionnement.

L'organe international de contrôle des stupéfiants des nations unies (OICS)
L'OICS est un organe spécialisé et indépendant, créé par Traité, et chargé de surveiller l'application des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues. Ses fonctions sont énoncées dans la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (modifiée par le Protocole de 1972), la Convention de 1971 sur les

substances psychotropes et la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de psychotropes de 1988. Elles consistent principalement en la surveillance du commerce licite et du trafic illicite des drogues.

L'OICS gère le régime des évaluations pour les stupéfiants et le système volontaire de prévisions pour les substances psychotropes. Il surveille les activités licites relatives aux drogues à l'aide d'un système de rapports statistiques. Il suit et encourage les mesures prises par les gouvernements pour prévenir le détournement des substances et entretient un dialogue permanent avec eux. L'Afssaps collabore au programme des Nations Unies pour le contrôle international des drogues-PNUCID visant des échanges directs de données entre les autorités de contrôle des Etats concernés et l'OICS.

L'organisation de coopération et de développement économique (OCDE)
Parmi ses nombreuses missions, l'OCDE édite des documents internationaux pour assurer le contrôle de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) des installations qui réalisent des essais sur les produits chimiques (médicaments et cosmétiques, notamment). Ces contrôles permettent d'évaluer leur sécurité d'emploi pour la population et l'environnement.

Parallèlement, des groupes de travail internationaux sont organisés pour assurer la reconnaissance mutuelle des essais non cliniques, avec l'objectif d'harmoniser les méthodes d'essai, les BPL et les méthodes d'inspection de ces BPL dans tous les Pays Membres. Dans le contexte de la mondialisation, l'organisation et le contrôle des essais sur les produits chimiques réalisés sur des lieux multiples ont fait l'objet de la publication, en décembre 2001, d'un document de consensus. En septembre 2002, une réunion de concertation avec les industriels concernés a été organisée à l'initiative de l'Agence. L'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la Suisse ont fait de même.

L'organisation mondiale de la santé (OMS)
L'Afssaps coopère avec l'OMS et notamment avec le groupe technologie de la santé et produits pharmaceutiques qui intervient sur trois domaines de compétences :

- les médicaments essentiels et autres,
- les vaccins et produits biologiques
- la sécurité transfusionnelle et technologie clinique.

L'Agence apporte son soutien aux activités de l'OMS menées dans le cadre des appels d'offres notamment pour l'UNICEF.

A ce titre, elle participe aux audits des fabricants de médicaments antirétroviraux et vaccins fournisseurs des agences des Nations Unies et aux audits des autorités nationales des réglementations (ANR) des pays où sont implantés ces fabricants.

Collaboration avec l'OMS : activités de soutien

- missions d'audit ANR : Maroc et Sénégal,
- missions de formation sur le thème de l'évaluation : Afrique du Sud, Amérique latine,
- mission d'inspection de fabricants d'antirétroviraux : Inde

Des experts participent également à des séminaires organisés par l'OMS et à des formations. Par ailleurs, l'Agence a intégré, depuis 1998, le réseau mondial de formation pour le contrôle des produits biologiques de l'OMS, le Global Training Network (GTN) et, est désormais prête à dispenser des formations dans le domaine du contrôle des vaccins pour des candidats sélectionnés par l'OMS.

Collaboration avec l'OMS : formation

- inspection en Tunisie
- formation de médecins responsables des programmes de vaccination en Afrique en liaison avec GAVI (Global Alliance Vaccines) : Bénin, en présence de représentants de quatre autres pays de la zone (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Mali, Sénégal) dans le cadre d'un projet intitulé EPIVAC

La conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (ICDRA¹)
Cette conférence, organisée sous l'égide de l'OMS, se tient deux fois par an. Elle regroupe les autorités de réglementation dans le domaine pharmaceutique des pays membres de l'OMS. L'Afssaps y est régulièrement représentée. La 10^{ème} session s'est déroulée à Hong-Kong en juin 2002.

Le groupe Global Harmonization Task Force Présidé par l'Australie, le GHTF 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 : Surveillance du marché et Vigilance (SG2), Système Qualité et BPF (SG3).

La coopération bilatérale

La coopération bilatérale est menée principalement avec les pays du Maghreb, d'Afrique francophone, le Brésil, la Chine et la Russie. De plus, l'Afssaps peut être amenée à engager des actions avec d'autres pays dans le domaine de la lutte contre le SIDA : collaboration avec le ministère des affaires étrangères, l'ANRS, l'OMS. A ce titre l'Agence réalise des missions d'expertise, ou propose des actions de formation.

La coopération bilatérale s'articule autour de 5 axes principaux :

La politique conventionnelle
Dans le cadre des priorités géographiques gouvernementales, l'Agence participe aux actions menées par le ministère des affaires étrangères et le ministère chargé de la santé dans le cadre d'accords incluant le domaine des produits de santé.

Elle peut également établir directement des relations de coopération bilatérale pouvant aboutir à des conventions avec les autorités compétentes des pays concernés : Algérie, Brésil, Fédération de Russie, Sénégal, Madagascar, Tunisie. Leur mise en œuvre et leur suivi sont

assurés par la MAI. Ces conventions permettent de resserrer les liens entre autorités administratives concernées, une meilleure connaissance des réglementations respectives et de leur évolution, ainsi qu'une pérennisation des actions de coopération.

En 2002, de nombreux échanges d'information et d'expertise et des actions de formation se sont déroulés avec l'Algérie, le Brésil, la Chine, la Russie et la Tunisie, dans différents domaines comme l'enregistrement et le contrôle et l'inspection, la mise en place de laboratoires nationaux de contrôle de la qualité pour

- les médicaments génériques, médicaments à base de plantes, médicaments issus des biotechnologies, vaccins et autres produits biologiques),
- les dispositifs médicaux,
- les cosmétiques.

Les actions de formation

Ces actions ont pour objectifs de former les personnels des administrations étrangères sur place ou par l'organisation de stages dans les différentes directions de l'Agence. Ainsi, l'Agence organise des programmes de formation, destinés aux cadres administratifs participant directement à l'action des autorités sanitaires de leurs pays respectifs, ou aux techniciens de laboratoire des laboratoires nationaux. L'organisation de ces stages est soumise à une procédure administrative stricte. Ils sont organisés pour la plupart dans le cadre des conventions/arrangements de coopération bilatérale ou de bourses octroyées par l'OMS.

Pour l'année 2002, l'Agence a accueilli une dizaine de stagiaires en provenance du Brésil, de Cuba, Madagascar et Tunisie.

L'expertise technique et scientifique
La coopération technique et scientifique se traduit par des activités de nature variée : enregistrement, contrôle, inspection, vigilances... En application de conventions préalablement établies, l'Agence peut également être amenée à réaliser des contrôles de produits à la demande de pays ne possédant pas les structures nécessaires. Les contrôles sont réalisés par la direction des laboratoires et des contrôles.

Expertise technique et scientifique : Actions 2002

- groupe de travail sur les médicaments à base de plantes (Chine),
- aide à la mise en place de laboratoire de contrôle ou d'unités spécialisées (Algérie, Tunisie, Russie),
- coopération en matière d'inspection,
- participation à des séminaires, colloques au Maroc sur le thème de la matériovigilance, au Togo sur l'évaluation des génériques, en Tunisie sur les bonnes pratiques de distribution en gros, l'assurance qualité, les biotechnologies, en Chine sur la Publicité, au Brésil sur les stratégies face aux défis du futur, sur l'accréditation.

La diffusion de l'information et l'envoi de publications

L'ensemble des publications de l'Agence et des textes législatifs et réglementaires peut être remis ou adressé à tout visiteur, stagiaire ou autorité de réglementation. La mission des affaires internationales se charge en outre, en collaboration avec le ministère des affaires étrangères, d'adresser des dossiers d'information aux pays d'Afrique francophone ainsi qu'aux pays tiers avec lesquels une coopération bilatérale est établie. Enfin, une information régulière dans le cadre de la pharmacovigilance est systématiquement retransmise au niveau mondial via l'OMS. Par ailleurs, dans le cadre des échanges d'informations, l'unité pharmacopée de l'Agence reçoit certaines pharmacopées étrangères lui permettant ainsi une consultation directe utile pour l'élaboration des monographies et consultable également par tout autre service de l'Agence intéressé par ces spécifications.

La réception de délégations étrangères
L'Agence accueille régulièrement un nombre très important de délégations étrangères composées de représentants des autorités ministérielles de la santé, de responsables de l'enregistrement, du contrôle, de l'inspection mais également de représentants universitaires et de l'industrie pharmaceutique.

En 2002, une trentaine de délégations a été reçue à l'Agence

Accueil des délégations

Tunisie, Brésil, Japon, OMS, Algérie, Mexique, Pérou, Indonésie, USA, Québec, Jordanie, Chine, Chili, Taïwan, Maroc, Jordanie, Québec, Burkina Faso, Arabie-Saoudite, OICS).

Les thèmes abordés s'intéressent à l'organisation de l'Afssaps, ses métiers, le fonctionnement des commissions ou concernent des dossiers précis comme la transparence, publicité, pharmacopée, ou encore des produits spécifiques (produits biologiques, vaccins, médicaments dérivés du sang, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, cosmétiques...). Certaines missions ont lieu pour dresser le bilan de la coopération en cours et définir des programmes d'actions (Algérie, Maroc, Tunisie, Chine, Brésil, Russie principalement).

Informer et communiquer

Informer et mener des actions de communication vers les professionnels de santé et les patients 58

Des lettres aux prescripteurs et des mises au point 58

Les recommandations de bonne pratique
et les références médicales 59

Des bulletins périodiques d'information 60

Des actions de communication 60

Les relations avec la presse 61

Les questions des parlementaires et des citoyens 61

Traitement des questions émanant
des parlementaires 61

Traitement des questions des citoyens 61

L'outil Internet, www.afssaps.sante.fr 62

Impact 62

Perspectives 62

Chiffres-clés 2001-2002 63

La communication interne 64

Perspectives 2003-2004 64



Depuis sa création, l'Afssaps a engagé une politique de communication volontaire pour mettre à disposition des professionnels de santé et des patients mais aussi de la presse, des pôles d'opinion et des partenaires institutionnels, des informations de référence sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et le bon usage des produits de santé.

Informer et mener des actions de communication vers les professionnels de santé et les patients

La politique de communication externe de l'Afssaps repose sur une double orientation : assurer la lisibilité de l'activité en matière de sécurité sanitaire des produits de santé et mieux faire connaître le rôle et les missions de l'Afssaps. Elle se traduit par la diffusion d'information sur l'évolution du rapport bénéfice/risque, l'élaboration et la diffusion de recommandations de bonne pratique (synthèse de l'expertise sur un produit ou une classe de produits), la diffusion de messages d'alerte sur les défauts de qualité (non conformité des produits de santé) et l'organisation de manifestations sur des thèmes précis ou sur la démarche d'expertise en général.

Des lettres aux prescripteurs et des mises au point

Dans le domaine du médicament,

Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) sont régulièrement destinataires de courriers d'information sur le rapport bénéfice/risque des médicaments.

Ces courriers font le point sur les données actualisées de pharmacovigilance.

En 2002, plus d'une trentaine de "lettres aux prescripteurs" ont été diffusées aux médecins, généralistes ou spécialistes, et aux pharmaciens, directement par l'Afssaps ou par l'industrie pharmaceutique¹.

Par ailleurs des mises au point sur des thématiques ciblées de santé publique sont élaborées chaque année et diffusées aux professionnels de santé. Elles s'inscrivent dans le cadre de la démarche d'information sur la iatrogénie médicamenteuse, issue des travaux d'expertise des sous-groupes de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché et des études épidémiologiques menées avec le concours des CRPV (antivitamines K, héparines de bas poids moléculaire,...). Elles font aussi la synthèse des travaux

des groupes de travail de l'Afssaps (utilisation de l'hydrate de chloral, expertise DHEA, psychoactifs et soumission chimique).

Enfin, les modifications apportées à l'autorisation de mise sur le marché, à l'échelon européen, sont également relayées aux professionnels de santé dans le cadre d'actions de communication menées de concert à une date arrêtée par l'ensemble des Etats membres.

Dans le domaine des dispositifs médicaux,

Les mesures prises par l'Agence après évaluation des signalements de matériovigilance sont régulièrement relayées aux correspondants de matériovigilance implantés dans les établissements de soins.

Une rubrique matériovigilance, créée en 2000 sur le site Internet de l'Agence et régulièrement actualisée, reprend ces mesures de sécurité sanitaire et apporte des informations pratiques aux correspondants de matériovigilance et fabricants de dispositifs médicaux.

1- L'envoi de lettres aux prescripteurs directement par l'industriel intervient toujours après validation du contenu par l'Afssaps.

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales

Les recommandations de bonne pratique (RBP) et les références médicales (RM) font le point sur l'état des connaissances scientifiques en matière de soins et de prescriptions de médicaments. Seules les références médicales identifiant des prescriptions médicalement inutiles ou dangereuses peuvent être rendues opposables (RMO) à la pratique des médecins conventionnés par les partenaires conventionnels.

Les RBP et le RM sont réalisées à la demande du ministère de la santé (Direction générale de la santé, Direction de l'hospitalisation et de l'offre de soins) et par les organismes nationaux de l'assurance maladie, dans le cadre de conventions passées avec les professions médicales.

Elles sont établies à partir :

- de données scientifiques publiées,
- des évaluations du rapport bénéfice/risque, réalisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments,

- des évaluations concernant les dispositifs médicaux,
- des évaluations menées pour apprécier le service rendu.

L'Affsaps a pour mission de préparer, actualiser et diffuser les recommandations de bonne pratique et les références médicales sur les produits de santé depuis l'ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. Les recommandations s'appuient sur un argumentaire référencé, construit par un groupe de travail ad hoc dont l'Affsaps assure le secrétariat. Leur contenu est soumis à un comité de validation puis à la commission de la transparence. Cette mission est assurée par trois directions :

- la direction de l'évaluation des médicaments et de produits biologiques (DEMEB),
- la direction des études médico-économiques et de l'information scientifique (DEMEIS)
- la direction des dispositifs médicaux (DEDIM).

Bilan d'activité pour l'année 2002.

RBP finalisées

- › Antibiothérapie par voie générale en pratique courante :
 - Angine
 - Infections respiratoires basses de l'adulte (actualisation)
- › Poussées hypertensives
- › Transfusion de plasma frais congelé
- › Transfusion de globules rouges
- › Traitement médicamenteux en soins palliatifs

RBP en cours 2002-2003

- › Transfusion de plaquettes et de granulocytes
- › Traitement de l'ostéoporose
- › Sevrage tabagique
- › Inducteurs de l'ovulation

RBP en projet 2003

- › Antidépresseurs
- › Antibiothérapie par voie locale :
 - en dermatologie,
 - en ophtalmologie,
 - en ORL
- › Traitement du diabète de type 2 (réactualisation)
- › Traitement du patient dyslipidémique (actualisation)
- › Traitement médicamenteux du fibrome
- › Traitement médicamenteux de l'endométrite
- › Bon usage de l'érythropoïétine dans l'insuffisance rénale chronique
- › Traitement médical de la maladie thromboembolique
- › Evaluation des endo-prothèses coronariennes enduites

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) intervient pour la rédaction de Recommandation pour la Pratique Clinique (RPC) lorsque la prise en charge ne concerne pas ou peu les produits de santé.

Lorsque que l'ANAES est sollicitée pour rédiger une recommandation dans le champ du bon usage des produits de santé, les deux agences travaillent ensemble. Un programme de travail commun sur les recommandations de bonne pratique a été défini.

Participation aux travaux de l'ANAES en 2002

Conférence de consensus

- › Traitement de l'hépatite C
- › Prise en charge de la mucoviscidose

Recommandation pour la Pratique Clinique

- › Parodontopathies : diagnostic et traitements
- › Allaitement
- › Prise en charge pluridisciplinaire initiale des patients adultes atteints d'AVC
- › Diagnostic et prise en charge de la migraine
- › Thrombose veineuse

Pour 2003, l'Afssaps renforce sa coopération avec l'ANAES en éditant des répertoires de produits de santé qui serviront de base aux groupes de travail chargés des recommandations de bonne pratique clinique. L'Afssaps rédige actuellement un répertoire sur les contraceptifs et les substituts aux opiacés pour l'élaboration de recommandations par l'ANAES. Lorsque le thème choisi comprend un volet significatif sur le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux, l'Afssaps établit un répertoire de ces produits, qui sert de base de travail au groupe d'experts réuni sous l'égide de l'ANAES.

Enfin, les deux agences peuvent s'auto-saisir, en fonction des actualités de santé publique et de sécurité sanitaire. Une veille scientifique est observée à partir de lectures de presse, de publication d'études scientifiques (JAMA, New England Journal ...), d'interrogation

de bases de données ou de sites Internet..

La diffusion dans la presse médicale spécialisée s'est poursuivie, avec la publication des recommandations sur :

- les poussées hypertensives de l'adulte,
- les transfusions de globules rouges homologues,
- les transfusions de plasma frais congelé,
- la prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie
- les soins palliatifs (2003)
- l'antibiothérapie par voie générale en pratique courante : angine, infections respiratoires basses de l'adulte (2003).

Les recommandations sont également accessibles depuis le site Internet de l'Afssaps.

Enfin, certaines font l'objet de présentation en congrès scientifiques.

Des bulletins périodiques d'information

Depuis 3 ans, l'Afssaps édite des périodiques d'information destinés aux réseaux de vigilances.

Ces bulletins, Vigilances, Hémovigilance, permettent d'assurer un retour d'information et de répondre aux attentes de ces réseaux, en rendant plus lisibles les actions menées

ou les décisions prises par l'Agence.

En 2003, un nouveau bulletin dédié à la matériovigilance complètera cette ligne éditoriale et sera diffusé auprès des correspondants de matériovigilance présents sur le terrain.

Des actions de communication

L'Afssaps organise régulièrement des colloques et des réunions d'information à destination de publics externes ciblés. Ces réunions sont conduites dans le cadre d'expertises précises (environnement sanitaire des tissus, inspection des fabricants de dispositifs médicaux, DHEA,...), ou revêtent un caractère institutionnel d'information sur le rôle et les missions de l'Agence (les Journées de l'Afssaps).

Par ailleurs, l'Afssaps est présente sur des congrès scientifiques ou des salons professionnels, à la fois dans le cadre d'interventions ou de stands ou par la production de posters scientifiques (Journées Internationales de Biologie, Congrès Hémovigilance, Journées Françaises de Radiologie).

Pour certaines actions de communication ciblées plusieurs outils peuvent être utilisés :

L'impact de l'information diffusée auprès des professionnels de santé est, à ce jour, qualitativement mesurée par la fréquence des contacts auprès de la cellule de communication.

Dans la majorité des cas, les professionnels sont satisfaits de l'information mais souhaitent que des améliorations soient apportées sur la forme, jugée trop administrative. Un dispositif de mesure systématique d'impact, en particulier sur les pratiques professionnelles, est en cours de préparation. Certaines réponses ont déjà été apportées.

Exemple : devant l'adhésion remportée par le bulletin Vigilances auprès des professionnels de santé, son contenu a été augmenté et amélioré pour mieux répondre à leurs attentes.

Exemple d'information sur les produits stupéfiants et psychotropes vers les professionnels de santé et les administrations

- rédaction d'un courrier destiné aux vétérinaires les informant des nouvelles dispositions réglementaires concernant les spécialités à base de kétamine et de tilétamine.
- rédaction de deux alertes sanitaires concernant la tilétamine et l'identification par le programme SINTES de comprimés fortement dosés en MDMA
- participation à la rédaction de notes d'information, en collaboration avec l'OFDT, sur les substances circulant dans les milieux festifs et mises en évidence par le dispositif SINTES. Participation, en collaboration avec les CEIP et l'OFDT à la rédaction de «fiches produits» décrivant les données disponibles sur les substances circulant dans les milieux festifs : identité, propriétés pharmacologiques, mode d'action, dangerosité, conduite à tenir par le corps médical, contextes d'usage, données sur sa circulation en France et en Europe. Ces fiches seront disponibles en 2003.
- édition de la 4^{ème} version de la plaquette présentant le réseau des CEIP.

Les relations avec la presse

Le domaine des relations avec les media se caractérise par la diffusion chaque mois de 2 à 3 communiqués de presse sur des sujets concernant au premier chef l'évolution du rapport bénéfice/risque des médicaments.

Parallèlement, l'Afssaps organise chaque année 3 à 4 conférences de presse faisant le point sur les résultats de l'expertise sur un produit de santé (ESST et produits de santé, risque musculaire des statines, ...). Ces opérations de presse interviennent systématiquement après que l'information a été relayée aux professionnels de santé. Elles sont menées

individuellement ou en liaison avec le ministre de la santé et les agences de sécurité sanitaire ou encore au niveau communautaire avec les autres agences européennes et l'EMEA.

La reprise dans des articles de presse, des informations résultant des manifestations organisées ou faisant suite à l'organisation de conférences de presse ou la diffusion de communiqués diffusés, est en nette progression. Depuis un an, l'Agence est systématiquement citée lorsque la presse fait état d'une information relative à la sécurité sanitaire des produits de santé.

Les questions des parlementaires et des citoyens

Traitement des questions émanant des parlementaires

Cette activité, assurée par le service des affaires juridiques, demeure soutenue. En 2002, 60 questions ont émané des parlementaires dont 37 questions écrites. Les questions ont concerné en majorité les décisions prises par l'Afssaps (suspension ou retrait d'AMM, effets indésirables, mise à disposition des nouveaux traitements, publicité des médicaments ...) ou des aspects spécifiques liés à la sécurité sanitaire (ESB, sécurité des vaccins, iatrogénie médicamenteuse).

Traitement des questions des citoyens

Cette activité a été reprise par le secrétariat des conseils au mois de juin 2002. Au cours du 2^{ème} semestre, 70 questions ont émané de citoyens. Ces questions ont porté sur les décisions prises par l'Afssaps (arrêt de commercialisation, pharmacovigilance, essais cliniques, usage des médicaments, antidépresseurs, antibiotiques ...) ou des aspects spécifiques liés à la sécurité sanitaire (DHEA, sécurité des vaccins hépatite B).

Internet www.afssaps.sante.fr

Le site Internet de l'Afssaps a été créé en décembre 1998 pour l'Agence du médicament. Depuis, il a subi une profonde mutation pour intégrer les nouvelles missions de l'Afssaps et répondre aux attentes de professionnels de santé.

Les objectifs actuels du site sont de :

- fournir aux professionnels de santé, aux patients, aux industriels, une information de référence sur les produits de santé alerter sur les risques liés à l'utilisation des produits de santé (effets indésirables ou défaut de qualité)
- promouvoir le bon usage des produits de santé
- simplifier les démarches des professionnels de santé, des industriels dans leurs relations avec l'Agence et mettre à disposition des outils directement accessibles (formulaire, bases de données, guides de remplissage des dossiers)

L'accès du site est libre et aucune forme d'inscription n'est nécessaire. Aucune information concernant l'internaute n'est recueillie.

Principe : Proposer pour une même information, plusieurs niveaux de compréhension destinés à des publics dont les attentes sont différentes : professionnels de santé, experts, citoyens, ...

Par exemple un même dossier de sécurité sanitaire peut donner lieu à :

- une alerte,
- une lettre aux prescripteurs,
- un rapport faisant le point sur les résultats d'études scientifiques,
- un communiqué de presse,
- une liste de questions réponses grand / public.

En 2001, le site a connu une première série de modifications avec la création de trois nouvelles rubriques : «Nouveautés», «Sécurité sanitaire et vigilances» et «Archives» et la mise à disposition d'un moteur de recherche.

En 2002, des efforts considérables ont été davantage fournis sur le contenu avec la mise à disposition des répertoires en ligne, bases de données directement interrogeables par les internautes.

- le répertoire des spécialités pharmaceutiques consulté 180 fois / jour
- le répertoire des essais cliniques sur les maladies rares/graves, consulté une centaine de visites quotidiennes.

Impact

Le taux de fréquentation du site de l'Agence est en constante augmentation depuis 1998. Le nombre de visiteurs a été multiplié par 3,5 entre 2000 et 2002, avec en décembre 2002 une moyenne de 5000 visiteurs par jour ouvré. Plus de 4000 personnes sont inscrites sur les listes de diffusion.

Point sur les consultations 2002

Chaque communiqué de presse a été consulté en moyenne 2800 fois

Chaque offre d'emploi a été consultée en moyenne 1700 fois

Chaque lettre aux prescripteurs a été consultée en moyenne 1500 fois

Chaque alerte a été consultée en moyenne 1400 fois

Perspectives

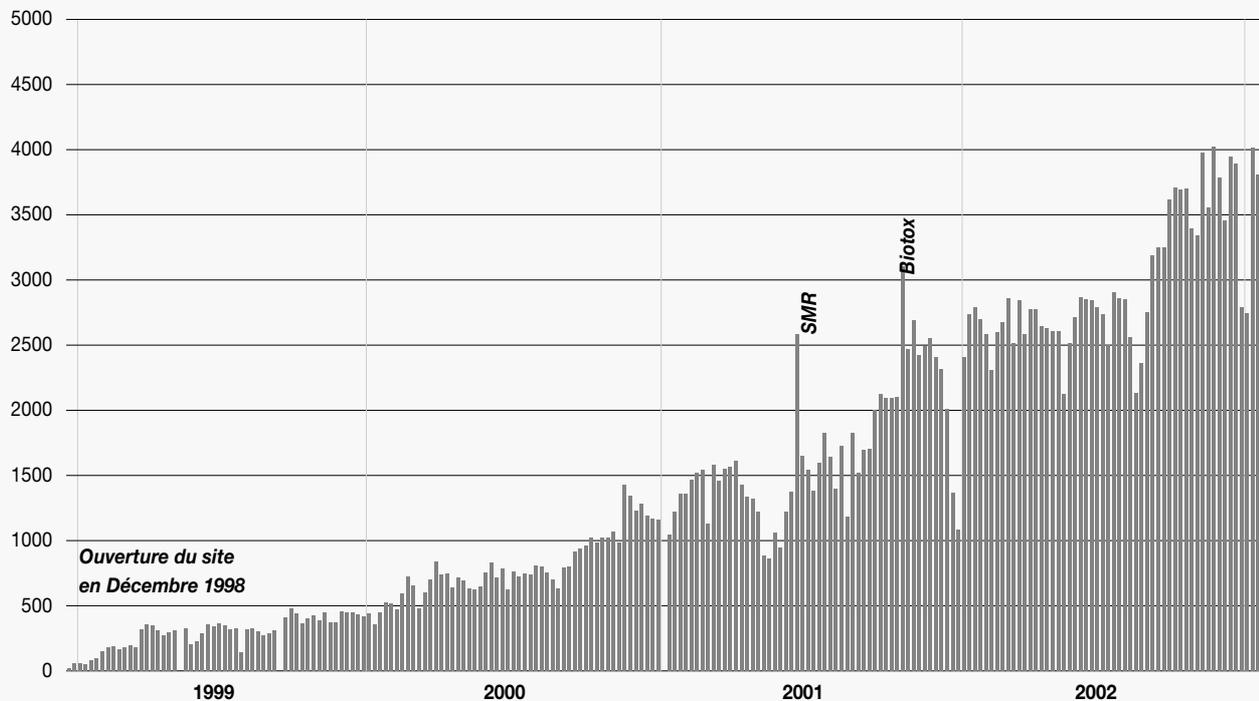
La participation active et la production grandissante des directions de l'Afssaps a permis d'enrichir considérablement le contenu du site Internet de l'Afssaps. Cette évolution répond aux besoins des internautes qui sont de plus en plus nombreux à fréquenter le site.

En 2003, le changement de la plate-forme d'hébergement permettra à l'Afssaps de disposer de nouveaux outils et de poursuivre la croissance du site Internet dans les meilleures conditions.

Chiffres-clés 2001-2002

Fréquentation quotidienne moyenne

Visiteurs / jour



Fréquentation du site Internet de l'Afssaps

	2001	2002	Variation
Pages vues	2 700 000	6 300 000	+ 130 %
Visites	625 000	1 000 000	+ 60 %
Visiteurs / jour ouvrable	3 000	5 000	+ 67 %

Exemple de pages les plus fréquentées (en nombre de pages vues)

	2001	2002
SMR – 140 pages Mise en ligne le 07 juin 2001	1 523 / jour	700 / jour
<i>Sommaire</i>	109 / jour	25 / jour
<i>Cardio</i>	114 / jour	40 / jour
Fiches de transparence 1999 (41)	200 / jour	300 / jour
Avis de la transparence Mise en ligne le 17 septembre 2001		
<i>Liste alphabétique</i>	107 / jour	115 / jour
<i>Liste chronologique</i>	88 / jour	103 / jour
Ruptures de stock (depuis le 1 ^{er} octobre 2002)	-	50 / jour

Rapports les plus téléchargés en 2001 et 2002

	2001	2002
Répertoire des génériques	4 000	8 000
Fiches Biotox	9 700 – 3 400	-
Bonnes pratiques de pharmacovigilance	2 280	5 800
Rapport DHEA	4 787	5 700
Déclarations publiques d'intérêts	-	4 900
Rapport vente des médicaments	4 020	4 800
Bulletin des vigilances n° 7	2 350	-
Bulletin des vigilances n° 8	-	5 000
Bulletin des vigilances n° 10 – 11	-	3 500
ATU (document d'information)	-	4 700
Rapport vaccination anti-hépatite B	1 656	2 700
Rapport cérvastatine	1 395	3 500
Rapport v-MCJ/sang	2 659	2 200
Divers rapports / recommandations	-	1 500 – 2 000

La communication interne

Depuis la fin de l'année 2000, une politique de communication interne a été développée pour mieux impliquer les collaborateurs de l'Afssaps dans les missions quotidiennes de l'Agence. Cette politique s'appuie sur 3 orientations :

- informer le personnel sur l'Agence et son environnement,
- favoriser l'échange d'informations au sein de l'établissement,
- assister l'ensemble des directions en proposant et en élaborant des outils de communication adaptés.

Des informations de nature pratique ou sociale, des informations sur l'actualité de l'Agence (communiqués et points presse, réunions, séminaires, colloques,...), des informations

sur les ressources humaines sont régulièrement diffusées. Elles revêtent différentes formes : lettres d'information, communiqués internes, notes administratives ... Depuis juin 2002, toutes ces informations sont accessibles sur le site Intr@net de l'Afssaps.

Des manifestations internes également organisées vers des publics particuliers (accueil des nouveaux collaborateurs) ou sur des thématiques ciblées (ressources humaines, reprise d'événements externes) .

Enfin, l'Afssaps formalise depuis 2 ans, les fêtes de fin d'année par l'organisation d'une manifestation autour de Noël, en coordination avec le département des ressources humaines.

Perspectives 2003-2004

En 2003, l'Afssaps va se doter d'un nouveau logo reflétant son aspiration à afficher une plus grande ouverture vers ses différents publics avec une identité graphique forte. Elle organise début 2004 ses 2^{èmes} journées d'information selon un format nouveau, toujours axé sur la volonté de mieux expliquer son rôle, ses missions et son actualité à travers d'illustrations concrètes. En 2003 également, l'ensemble des collaborateurs célébreront les 10 ans de l'Afssaps. Cette manifestation permettra de dresser le bilan de 10 années de sécurité sanitaire.

Les relations avec la presse seront renforcées avec l'organisation de points d'information sur les sujets scientifiques précis ou autour de grandes thématiques de santé.

En communication interne, l'outil Intr@net, sera développé, en coordination avec le département des systèmes d'information. Un projet de charte graphique, inspiré du nouveau logo est à l'étude.

Panorama

Activités et actions transversales

66

Conduire l'activité juridique et pénale	66
Proposer des guichets uniques	67
Mettre en œuvre la veille sanitaire	69
Assurer la coordination des vigilances	72

Les médicaments

76

Evaluer et inspecter les essais cliniques	76
Evaluer et autoriser les médicaments	79
Surveiller les médicaments	86
Contrôler et inspecter les médicaments	89
L'admission au remboursement	95
L'expertise médico-technique sur les médicaments	96
Le suivi du marché des spécialités pharmaceutiques	97

Les produits biologiques

98

Evaluer et autoriser les produits biologiques	98
Surveiller les produits biologiques	100
Contrôler et inspecter les produits biologiques	105

Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

108

Evaluer les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro	109
Surveiller les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro	111
Contrôler et inspecter les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro	115
L'admission au remboursement des dispositifs médicaux	118
L'expertise médico-technique sur les dispositifs médicaux	119
L'analyse des ventes	120

Les produits cosmétiques

120

Evaluer et surveiller les produits cosmétiques	120
Contrôler et inspecter les produits cosmétiques	121

Les matières premières

123

Evaluer et contrôler les matières premières	123
Inspecter les fournisseurs et les matières premières	124

Autres produits de santé et activités annexes

124

Le contrôle en laboratoire des autres produits	124
L'élaboration de méthodes alternatives	124
Le contrôle des allégations de santé	125

Le contrôle en laboratoire 2002

126

Synthèse d'activité par produits	126
Etat des lieux par sites	127

Inspection 2002

129

Synthèse d'activité	129
---------------------	-----



Activités et actions transversales

Conduire l'activité juridique et pénale

L'activité juridique est coordonnée par le service des affaires juridiques, lui-même rattaché à la direction générale. Cette activité est particulièrement soutenue; elle occupe les missions suivantes :

- participer à l'élaboration des textes d'ordres législatif et réglementaire relatifs aux domaines de compétences de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- sécuriser au niveau juridique les décisions prise par l'Afssaps ;
- assurer la veille contentieuse ;
- qualifier les produits de santé ;
- traiter les questions émanant des parlementaires.

Participer à l'élaboration des textes, proposer une activité de conseil juridique et assurer une veille contentieuse

L'Afssaps participe de manière active à l'élaboration et au suivi des textes législatifs ou réglementaires. Une activité de conseil s'est également poursuivie auprès des directions pour renforcer la sécurité juridique des décisions sanitaires. Cette activité est appuyée notamment par des actions de formation et la diffusion d'un bulletin juridique trimestriel.

Le suivi et le traitement des contentieux connaissent une forte progression, liée aux nouvelles missions de l'Afssaps et à la nature des décisions prises : décisions de police sanitaire, publication du répertoire des génériques, contrôle de la publicité.

Par ailleurs, le service des affaires juridiques rédige et transmet à la Direction de la sécurité sociale (DSS) des projets de réponse aux contentieux concernant les avis et le fonctionnement de la commission de la transparence.

En 2002, 47 recours contentieux ont été reçus, contre 35 en 2001. Sur ces 47 recours, 12 ont été instruits, les autres étant en cours d'instruction devant les juridictions.

Qualifier les produits de santé

L'Afssaps a mis en place un groupe de travail chargé de la qualification des produits de santé (GTQPS). Ce groupe examine les dossiers de produits commercialisés qui lui sont soumis afin de déterminer si ces produits relèvent de la compétence de l'Agence, au vu de leur présentation, de leur composition ou de leur nature.

Si les produits sont effectivement considérés comme des produits de santé, le groupe remet un avis et propose au directeur général une qualification juridique.

Le GTQPS est présidé par le directeur auprès du directeur général ou par le chef du service des affaires juridiques. Il est composé de représentants de chacune des directions techniques de l'Agence :

- la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) ;
- la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM) ;
- la direction des études médico-économiques et information scientifique (DEMEIS) ;
- la direction des laboratoires et des contrôles (DLC) ;
- la direction de l'inspection et des établissements (DIE).

L'organisation, le fonctionnement et le secrétariat sont assurés par le service des affaires juridiques. Il se réunit régulièrement une fois par mois. Des réunions exceptionnelles peuvent également intervenir. Les séances portent à la fois sur :

- l'étude des dossiers inscrits à l'ordre du jour,
- des discussions en relation avec la qualification des produits.

Suivre les affaires pénales

Le suivi des affaires pénales est confié à la cellule de veille déontologique, en lien avec les directions opérationnelles. Ce travail consiste à traiter les demandes faites par les autorités judiciaires ou à transmettre au parquet des dossiers dans lesquels les agents ont relevé des faits susceptibles de constituer une infraction pénale. La cellule gère également, en lien avec les directions, les relations avec l'autorité judiciaire (ministère de la justice, Tribunal de grande instance)

et coordonne l'ensemble de ces activités. Elle apporte son appui technique aux directions et assiste les personnels lorsqu'ils sont entendus à titre d'expert ou de témoin et leur fournit tout renseignement utile sur les modalités de leur intervention dans le cours de la procédure pénale. Le nombre de saisines de l'Agence par les autorités judiciaires (Parquets, juges d'instructions, juridictions de jugement...) s'est considérablement accru ces dernières années. Cette situation est due, en grande partie, à une plus grande notoriété de l'Afssaps et à la reconnaissance de son fort potentiel d'expertise par les autorités judiciaires.

La sensibilisation du personnel en matière de droit et de procédure pénale a été assurée par la diffusion d'une charte pénale de l'Agence et l'organisation de formations en matière de droit pénal : formation interne et participation aux sessions de formation continue des magistrats organisées par l'antenne parisienne de l'Ecole nationale de la Magistrature.

Proposer des guichets uniques

Guichet unique pour les essais cliniques

La loi Huriet du 20 décembre 1988 encadre la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Elle définit également les compétences de l'Agence pour les essais cliniques relatifs aux produits de santé :

- gestion et évaluation des lettres d'intention, des déclarations d'effets indésirables graves susceptibles d'être liés à ces recherches et des faits nouveaux
- instruction des dossiers de sécurité virale relatifs à ces essais,
- recueil et suivi des avis défavorables des CCPPRB,
- instruction et préparation des autorisations de lieux de recherches sans bénéfice individuel direct.
- instruction et autorisation des essais conduits dans le domaine des produits biologiques.

Plusieurs directions techniques sont 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)
- la direction de l'inspection et des établissements (DIE).

Depuis 2000, l'Afssaps a souhaité mettre en place une gestion centralisée des essais cliniques portant sur les produits de santé. Ainsi, toutes les informations, adressées à l'Agence dans le cadre d'essais cliniques sur les produits de santé, sont recueillies par la DEMEB au sein de l'unité " Essais cliniques et Loi Huriet " qui fait office de guichet unique.

Plus concrètement, le guichet reçoit l'ensemble des informations relatives aux déclarations d'essais et d'effets indésirables graves (EIG) et aux dossiers d'autorisations de lieux de recherche sans bénéfice individuel direct (SBID). Ces dossiers font ensuite l'objet d'une évaluation technique, selon des procédures adaptées au type de demande et de produit, au sein des directions concernées.

Le guichet assure également la coordination de la réglementation en matière d'essais cliniques.

Bilan 2002

Essais cliniques en 2002	Nombre d'essais	EIG
Médicaments	1227	55169
Produits de thérapie cellulaire et génique	27	79
Dispositifs médicaux	240	210
Produits cosmétiques	72	0
Total	1566	55458

Guichet unique pour la sécurité virale

Evaluer la sécurité virale

La mission du groupe d'experts sur la sécurité virale a été étendue à l'ensemble des produits de santé, par décision du 29 octobre 2002 créant un groupe chargé de la sécurité virale compétent pour l'ensemble des produits de santé.

Ce groupe a été nommé en remplacement du groupe d'experts sur la sécurité virale des médicaments créé en 1994.

En 2002, un groupe ad-hoc dépendant du groupe de travail sur la sécurité virale a effectué un travail de révision pour le dépistage des marqueurs biologiques à utiliser pour la qualification des organes, tissus et cellules. Le rapport d'expertise est en cours d'élaboration.

Par ailleurs, la mise en évidence de Parvovirus porcin dans des extraits de poudre de pancréas d'origine porcine a nécessité la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques contenant cet extrait porcin.

Les conclusions de cette réévaluation ont conduit l'Afssaps à suspendre pour un an, dès juillet 2002, toute autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques indiquées dans le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques et le traitement d'appoint des oedèmes post-traumatiques ou post-opératoire. Une mesure identique a été adoptée à l'encontre des préparations magistrales, officinales et hospitalières (préparation, importation, utilisation, prescription et délivrance). En revanche, pour les médicaments administrés dans le traitement des insuffisances pancréatiques documentées, le risque viral, identifié et considéré comme faible, reste très inférieur au bénéfice thérapeutique dans ces indications. Le maintien sur le marché des spécialités concernées a donc été décidé.

Contrôler en laboratoire la sécurité virale
 Dans le contexte de la mise en place d'une expertise technique sur la détection des agents contaminants d'origine animale, les laboratoires de contrôle de l'Afssaps (site de Lyon) ont développé des collaborations avec les laboratoires de l'AFSSA. Ils ont ainsi réalisé la détection de Parvovirus porcin dans des extraits pancréatiques à la demande du groupe de travail sécurité virale et par ailleurs, ont développé l'acquisition d'une expertise technique dans le domaine des prions. En 2002, cette dernière collaboration s'est concrétisée, par la formation d'un scientifique au sein des locaux de l'AFSSA suivie de la participation au développement d'une technique spécifique d'amplification.

Actualité en matière de risque de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits sanguins

Depuis la publication du rapport d'experts de décembre 2000, les données scientifiques disponibles portant sur l'analyse du risque de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits sanguins et sur les moyens de réduire ce risque ont fait l'objet d'une nouvelle expertise, en février 2002. Les résultats de cette expertise ne modifient pas les conclusions et les recommandations du premier rapport. Aucune mesure nouvelle n'est donc apparue nécessaire.

Ainsi, les mesures prises en 2000 ont été confirmées :

- information des prescripteurs de produits sanguins sur l'existence de ce risque théorique et rappel de la nécessité de respecter strictement les indications pour restreindre l'utilisation des produits sanguins 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 ; accès aux produits préparés à partir de plasmas prélevés dans des pays à moindre risque d'exposition à l'ESB que la France et accès aux produits recombinants. 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.

Enfin, des recommandations sur les bonnes pratiques transfusionnelles, concernant les produits sanguins labiles comme le plasma frais congelé et les concentrés de globules rouges homologues ont été publiées en août 2002.

Les recommandations sur les concentrés plaquettaires sont en cours de préparation.

Mettre en œuvre la veille sanitaire

Une fonction de veille sanitaire est exercée sur la sécurité d'emploi et la qualité des produits de santé. Cette fonction fait appel à la vigilance opérée sur chaque produit mais aussi au contrôle de la qualité des produits lors de leur fabrication.

La gestion des alertes

La gestion des alertes est assurée par le département des alertes (DIE) qui propose au

directeur général toute mesure de retraits de lots ou de produits et veille à l'exécution des alertes et des décisions prises par l'Afssaps.

Au plan statistique, l'année 2002 a été marquée par une forte croissance du nombre de signalements et, par voie de conséquence, du nombre d'alertes et de retraits. Tous les domaines sont concernés.

Veille accidents (médicaments)	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Nombre de signalements	162	149	182	254	353	424
Nombre de décisions de rappels de lots	60	37	36	47	47	58
Nombre d'alertes hors retraits						14

Répartition	Signalements et retraits en 2001		Signalements, retraits et alertes en 2002		
	signalements	retraits	signalements	retraits	alertes sans retrait
Médicaments	353	47	424	58	14
Dispositifs de diagnostic in-vitro dont réactifs (DIV)	98	39	141	47 (1)	13 (1)
Dispositifs médicaux	4	1	107	13 (1)	71 (1)
Cosmétiques (DM)	2	1	2	1	0
Total	457	88	674	119	34

(1) le système de diffusion large par télécopie du bordereau d'alerte a été utilisé 1 fois sur les 47 retraits DIV et 1 fois sur les 13 retraits DM.

Les 7 alertes hors retrait DM ont utilisé ce système, 1 sur les 13 pour les DIV. Tous les retraits DM ne sont pas gérés par le département des alertes : certains le sont directement par l'unité matériovigilance de la DEDIM.

L'ensemble des décisions de retrait est consultable sur le site Internet de l'Afssaps. A noter que la procédure de diffusion des retraits

concernant les dispositifs médicaux sur le site Internet a été finalisée et mise en place courant 2002.

Schéma de diffusion des alertes

Quel que soit le produit, la diffusion d'une alerte s'opère de la façon suivante :

- soit par une **diffusion directe** par l'industriel aux destinataires concernés, quand le nombre d'unités est limité et la traçabilité connue ;
- soit par une **diffusion large**, adaptée en fonction de la cible concernée :
par télécopie : aux pharmaciens hospitaliers et/ou aux directeurs des hôpitaux et/ou aux correspondants locaux de matériovigilance par les grossistes-répartiteurs pour les pharmaciens d'officine

Lors d'une diffusion large, un numéro chronologique d'alerte est attribué afin que les destinataires puissent tracer les alertes qu'ils reçoivent :



Type de produit

MED : médicament
DIV : dispositif médical de diagnostic in vitro
DM : dispositif médical
COS : cosmétique

Année

lettre + n° chronologique des alertes en fonction des destinataires :
A : pharmaciens d'officine
B : pharmaciens hospitaliers
C : correspondants locaux de matériovigilance
D : directeurs des hôpitaux

Ainsi, l'alerte ci-dessus concernerait un médicament (**MED**) et correspondrait, pour l'année 2002 (**02**), à la 10^{ème} alerte reçue par les officinaux (**A10**) et à la huitième pour les pharmaciens hospitaliers (**B08**).

Alertes : faits marquants 2002

Médicaments

- **Ivelip 10% et 20% - Clinoleic 20% (Baxter)** : mise en évidence d'une contamination bactérienne extérieure des bouchons (*Bulkhoderia cepacia*) par l'eau de rinçage des flacons lors de la fabrication → mise en quarantaine des lots puis 2 alertes et 2 retraits.
- **Perfalgan / Prodafalgan (UPSA)** : problèmes de rupture de stock et de confusions possibles lors du lancement de Perfalgan → 3 alertes et un retrait.
- **Soframycyne hydrocortisone (Theraplix)** : contamination bactérienne (*Bulkhoderia cepacia*) de l'outil de production → retrait de tous les lots du marché.
- **Ventoline (Glaxo Smithkline)** : problème technique de production entraînant une hétérogénéité du dosage du principe actif → retrait de 16 lots.
- **Retrait des produits contenant des extraits à base de poudre de pancréas d'origine porcine** suite à la réévaluation de la sécurité virale → AMM suspendues et retrait des lots (7 spécialités).

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Émergence des signalements relatifs à des **automates** (anomalies sur les logiciels ou les accessoires).
Émergence des signalements sur des dispositifs marqués CE commercialisés par de nouveaux distributeurs (inconnus auparavant des services de l'Afssaps).

Dispositifs médicaux

Mise en place de la transmission des alertes par le système de diffusion large de télécopies et du traitement de certains signalements par le département des alertes.

- **Prothèses mammaires implantables** → suspension de mise sur le marché et d'utilisation des prothèses remplies de produits autres que du sérum physiologique, janvier 2002.
- **Lits médicaux électriques** → recommandation d'utilisation au domicile du patient, juillet 2002.
- **Implants cochléaires** → rappel des produits concernés, juillet 2002.
- **Rupture de tête de prothèses de hanche** en céramique de zircone, lots TH → mise au point, août 2002.
- **Défibrillateurs implantables automatiques** → recommandations, novembre 2002.

Les enquêtes spéciales

Parallèlement à l'activité conduite en matière d'alertes, une unité chargée des enquêtes spéciales (DIE) a été créée en 2002 pour traiter et suivre au plan administratif, disciplinaire et pénal des affaires relatives à :

- des produits de santé mis sur le marché en infraction avec le code de la santé publique et susceptibles de présenter un danger pour la santé publique ;
- des entreprises ayant une activité dans le domaine des produits de santé en infraction avec la réglementation.

Cette unité est chargée de la mise en œuvre de mesures de police sanitaire. En 2002, 60 nouveaux dossiers ont été enregistrés et traités auxquels il convient d'ajouter la poursuite de l'instruction des dossiers initiés les années précédentes.

Ces enquêtes sont conduites en majorité à la demande des directions de l'Afssaps ou bien à la demande des services déconcentrés, d'autres administrations ou encore à la suite de plaintes déposées par des particuliers.

7 inspections ont été réalisées dans le cadre des enquêtes spéciales. Elles ont concerné des établissements pharmaceutiques, des fabricants ou des distributeurs de produits à base de plantes. Sur place, les inspecteurs ont fait le constat d'infractions au code de la santé publique et/ou au statut des produits incriminés (médicament, complément alimentaire, statut à définir) et ont recensé des problèmes liés à la qualité du produit pouvant entraîner un risque pour la santé des consommateurs. Après identification du statut des produits incriminés, 15 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. Une décision de police administrative a été prise à l'encontre d'un fabricant. Les autres dossiers ont été transmis à la DGCCRF pour application des dispositions du code de la consommation. 7 dossiers ont été transmis au Procureur de la République.

La veille Internet

Le département de la publicité (DEMEIS) 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 des Ordres professionnels,...), 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 (ex LEEM) - et mise à jour en décembre 2001. Dans le même temps, une veille structurée sur Internet des sites des laboratoires a été mise en œuvre.

L'activité de contrôle des sites Internet des laboratoires a généré :

- 6 mises en demeure (14 en 2001),
- 13 courriers d'avertissement (8 en 2001) portant sur le contenu de la publicité,
- 26 courriers pour non conformité à la charte (39 en 2001) des informations configurées sur le site du laboratoire.
- Aucune interdiction n'a été prononcée sur ce support (2 en 2001).

Concernant la publicité grand public, 16 demandes de visas ont été déposées dont 14 ont reçu un avis favorable et 2 ont été ajournées.

Supports Internet déposés	1998	1999	2000	2001	2002
Supports Internet déposés					
En publicité professionnelle	1	15	49	92	96
En publicité grand public	-	9	17	24	16

La veille toxicologique

La veille toxicologique (DEMEB) consiste à surveiller les effets toxiques pour l'homme des substances chimiques et biologiques (matière première, principe actif, excipient, emballage...) entrant dans la composition ou la fabrication, des produits de santé et d'analyser ces effets prendre les mesures d'alerte, de prévention, de formation, et d'information adaptées.

Missions

- évaluer et rédiger les rapports des parties non cliniques des dossiers de demandes d'autorisations de mise sur le marché de nouveaux

médicaments, des dossiers de profils d'impuretés pharmaceutiques, des dossiers d'enregistrement des souches homéopathiques, des demandes autorisations temporaires d'utilisation, et de nouveaux ingrédients utilisés en cosmétique.

Les médicaments homéopathiques

Depuis la nouvelle réglementation, visant l'enregistrement des souches homéopathiques auprès des autorités de santé, les données de sécurité figurant dans les dossiers d'enregistrement des souches déposées par les laboratoires pharmaceutiques homéopathiques sont évaluées.

Nombre de dossiers homéopathiques	310
-----------------------------------	-----

Autorisations Temporaire d'Utilisation

La veille toxicologique consiste à évaluer le profil de sécurité de produits dont les utilisations ou les indications ne font pas l'objet d'autorisation de mise sur le marché.

Dans ce contexte, le profil de sécurité du produit est examiné au regard du bénéfice pharmacologique et de l'état pathologique du patient.

Nombre de dossiers ATU cohorte	4
--------------------------------	---

Nombre de dossiers ATU nominative	10
-----------------------------------	----

Elle consiste également à évaluer des dossiers, pour le compte des produits cosmétiques (Ethers de glycol, DHEA, Colorants aromatiques, etc.).

- participer à des enquêtes inter-agences et interministérielles sur l'évaluation du risque toxicologique de produits ayant un large impact sur les populations.

Evaluation transversale en lien avec les agences de sécurité sanitaire et le ministère de la santé

L'activité de veille toxicologique consiste aussi à évaluer les risques sanitaires de l'aluminium sur les populations notamment concernant l'exposition à l'aluminium aux travers des produits de santé. Elle a contribué ainsi à caractériser les dangers de l'aluminium. L'Afssaps a également participé au groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France sur l'évaluation des effets sanitaires des Ethers de glycols.

- participer à des réunions européennes et internationales sur les rédactions de recommandations concernant la normalisation et la standardisation des modèles animaux et sur la conduite des études non-cliniques s'inscrivant dans le cadre de l'enregistrement des médicaments, notamment avec l'EMEA, l'OMS, l'OCDE, l'ILSI.
- participer à l'expertise et l'analyse des travaux conduits en liaison avec la Direction générale de la santé, le Haut Fonctionnaire de Défense et le Secrétariat général de la défense nationale sur l'élaboration, la mise en œuvre et le suivi du plan gouvernemental BIOTOX : évaluer et hiérarchiser la menace issue du terrorisme et des armes de destruction massives, mettre en application les arrêtés du 22 septembre 2001, participer à l'expertise auprès du ministère des affaires étrangères sur les questions de chimie et de biologie intéressant la défense (bio sécurité et contrôle des agents pathogènes, avis sur les exportations de produits à usage dual, participation aux négociations du groupe Australie).

En 2002, l'Afssaps a collaboré à la rédaction des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé sur "les pré-requis non cliniques nécessaires avant la conduite d'essais cliniques de nouveaux vaccins", avec des représentants du Brésil, de la Hollande (RIVM) des Etats Unis (FDA CEBER).

Par ailleurs, l'Afssaps représente la France au Safety Working Party auprès du Comité des spécialités pharmaceutiques. Ce groupe a notamment en charge la rédaction et la révision des recommandations européennes et ICH dans le domaine des études non cliniques nécessaires à l'enregistrement des médicaments. En 2002 la France a été rapporteur sur le dossier concernant l'harmonisation de l'information dans le Résumé des Caractéristiques du Produit en matière de grossesse et allaitement au regard des données des études chez l'animal.

Assurer la coordination des vigilances

La loi du 1er juillet 1998 a confié à l'Afssaps la mise en œuvre de systèmes de vigilances relatifs à l'ensemble des produits de santé destinés à l'homme (article L. 5311-2 du code de la santé publique).

Les vigilances sanitaires des produits de santé constituent une pièce maîtresse du dispositif de veille et de sécurité sanitaire ; elles permettent une surveillance des incidents ou des risques d'effets indésirables susceptibles d'intervenir une fois que les produits sont mis sur le marché dans le cadre de leur commercialisation, ou de leur utilisation.

Des systèmes de vigilance adaptés à chaque produit de santé permettent d'enregistrer chaque signalement d'incident ou d'effet indésirable, notifié par les professionnels de santé.

Ces signalements sont enregistrés, traités, investigués afin de prendre, le cas échéant, toute mesure ou action immédiate pour faire cesser le danger, mais aussi pour optimiser

la sécurité d'emploi des produits de santé.

Malgré la convergence de leur approche et une démarche commune, les vigilances des produits de santé sont indépendantes et distinctes les unes des autres. Elles s'inscrivent dans une approche sanitaire différente et sont à des stades de développements inégaux. Leurs contextes réglementaires sont très différents car les produits concernés sont soumis à un encadrement réglementaire spécifique. Par ailleurs, leur domaine est plus ou moins vaste : il peut couvrir la vigilance classique du produit de santé ou s'inscrire dans un champ plus large (pratique médicale, démarche d'assurance qualité...).

En raison de leurs particularités, chaque vigilance possède des outils, des critères d'évaluation et des méthodologies qui lui sont propres. Les niveaux d'intervention sont variables et les métiers différents.

Toutefois, malgré leur diversité et leur spécificité, les vigilances connaissent une convergence de leurs approches et une unité dans leur conception : toutes se sont juxtaposées et copiées. Elles concourent toutes au même objectif : assurer la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de son utilisation à plus ou moins grande échelle. C'est la raison pour laquelle, l'Afssaps a souhaité mettre en place une coordination des vigilances dès août 1999. Un comité de coordination des vigilances a été créé pour améliorer la cohérence des différents systèmes et obtenir une vision globale des vigilances des produits de santé.

Le comité de coordination des vigilances

Le comité de coordination des vigilances regroupe :

- l'ensemble des responsables de chaque vigilance des produits de santé :
 - pharmacovigilance
 - pharmacodépendance
 - matériovigilance
 - réactovigilance
 - cosmétovigilance
 - hémovigilance
 - biovigilance
- l'unité de veille toxicologique et la cellule épidémiologique (DEMEB)
- le département des alertes et l'unité enquêtes spéciales (DIE)
- la cellule Internet et la cellule communication (DG)

En cours d'année, le comité de coordination des vigilances a décidé d'intégrer d'autres acteurs également présents en matière de vigilances afin d'élargir la synergie des vigilances des produits de santé à une synergie plus large des vigilances sanitaires et mieux répondre à l'objectif de protection de la santé publique. Le comité a ainsi reçu le directeur du C-CLIN Paris-Nord, également coordonnateur du RAISIN. Cette volonté d'ouverture est clairement affichée pour 2003. En 2002, le comité de coordination des vigilances s'est réuni 8 fois.

Objectifs

Le comité rassemble les différents acteurs des réseaux de vigilance. Ses objectifs sont multiples :

Echanger pour améliorer le recueil, le contenu et la transversalité des informations traitées. Ces échanges de nature technique, réglementaire, et méthodologique ont permis de développer et de renforcer l'information en interne et en externe, notamment entre agences de sécurité sanitaire.

Conduire des expertises scientifiques pour évaluer et gérer des risques communs. Le comité de coordination permet de partager les préoccupations de chaque vigilance au niveau des signaux et de l'identification des risques sanitaires et de privilégier ainsi une évaluation scientifique commune des risques sanitaires communs. L'unité de veille toxicologique joue un rôle important à ce stade dans la mesure où les préoccupations transversales sont en partie toxicologiques.

En 2002, plusieurs réunions sur l'évaluation des dangers de l'aluminium ont été organisées sur l'initiative de l'Afssaps avec la participation de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, l'Institut national de veille sanitaire, l'Institut national de la recherche scientifique et des représentants de différents ministères. Dans le cadre du comité, un certain nombre de sujets ont également été étudiés comme les éthers de glycol, utilisés comme réactifs ou excipients dans la préparation de différents produits de santé.

Mener des recherches et des réflexions méthodologiques pour définir et adopter des outils communs.

La coordination des vigilances tente d'harmoniser les procédures pour perfectionner la cohérence et la performance de chaque vigilance et faciliter la compréhension et augmenter l'adhésion de tous les notificateurs. Le recueil, le contenu et la transversalité de l'information sont ainsi améliorés. Le groupe a donc lancé l'élaboration d'un glossaire des vigilances sanitaires qui englobe les termes les plus usités comme "événement indésirable", "effet indésirable", "incident", etc. Ce projet a pour objectifs de :

- proposer un répertoire unique des définitions le plus souvent consensuelles pour l'ensemble des réseaux de vigilance,
- être didactique pour une meilleure adhésion des professionnels aux différents réseaux,
- harmoniser les définitions, ou lorsque

c'est impossible, trouver un dénominateur commun pour décliner chaque vigilance.

Les réseaux de vigilances de l'Afssaps (centres régionaux de pharmacovigilance – CRPV – ; centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – CEIP – ; comité technique de pharmacovigilance ; experts du groupe de travail de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques) ont été associés et consultés. Les définitions des différents termes techniques concernant les vigilances sont désormais publiées dans le bulletin des vigilances pour recueillir les commentaires des lecteurs. Exemple : dans le bulletin des vigilances n°12, point sur les définitions d'effet indésirable, effet indésirable grave, effet indésirable inattendu.

Former et informer

La coordination des vigilances participe à la formation initiale et à la formation continue des professionnels de santé. Elle a notamment assuré plusieurs modules de vigilances dans des formations de 3^{ème} cycle en faculté de droit et faculté de pharmacie. Les vigilances des produits de santé, la coordination des vigilances et la gestion des risques ont été présentées lors des 6^{ème} actualités de pharmacovigilance en novembre 2002 et lors de la 1^{ère} rencontre avec l'IFIS et la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Le département des vigilances a également coopéré à la formation :

- de plusieurs membres de l'Agence Nationale tunisienne de contrôle sanitaire et environnemental des produits (ANCSEP), dans le cadre de la mise en place d'un système de coordination des vigilances en Tunisie, inspiré du modèle français. D'autre part, l'ANCSEP édite un bulletin d'information des vigilances, "INFO-ANCSEP"

fortement inspiré de celui de l'Afssaps.

- d'une délégation roumaine à laquelle la notion de vigilances sanitaires et de coordination de vigilances a été exposée (novembre 2002).

Le comité de coordination des vigilances a posé les bases d'une action d'information et de formation en créant un bulletin des vigilances, consultable sur le site Internet de l'Agence. 4 bulletins ont été diffusés en 2002.

Ils constituent un vecteur efficace pour faire circuler l'information et font le point sur les faits marquants. Un bilan de l'année 2001 et 2002 de tous les cas discutés au cours des coordinations des vigilances a été réalisé. Ce bilan est disponible sur le site Internet de l'Agence également.

Engager une réflexion sur la coordination locale et régionale des vigilances

La réflexion sur la coordination locale et régionale des vigilances, mise en place en collaboration avec la DHOS et la DGS, s'est poursuivie au cours de cette année. Cette réflexion s'articule avec les démarches et études en cours sur la gestion des risques. La nécessité de créer au niveau local des systèmes coordonnés de veille sanitaire des produits de santé s'est fait nettement ressentir. Les échanges avec de nombreux interlocuteurs comme la DHOS – au niveau national – les différents réseaux de vigilances – au niveau régional et local – confirment cette volonté de rapprochement, d'échanges et de partage d'expérience. L'expérience acquise a pu démontrer que la coordination permet de nouer des liens étroits entre chaque système de vigilances et les services chargés de l'évaluation du produit concerné. Cette réflexion se poursuivra en 2003.

Thèmes transversaux menés dans le cadre de la coordination

Plan BIOTOX-PIRATOX

Le plan BIOTOX fait l'objet d'un travail interministériel impliquant les ministères de la santé, de la défense et de l'intérieur. Il comporte :

- la prévention du terrorisme biologique
- une liste des principaux agents susceptibles d'être incriminés,
- des stocks de produits tels que des vaccins ou antibiotiques.
- la surveillance et l'alerte
- la déclaration obligatoire des maladies,
- un réseau de laboratoires de microbiologie et de toxicologie (assurant le traitement des prélèvements biologiques) le fonctionnement de certains centres de référence.
- la réaction en cas de crise avec des hôpitaux de référence, des fiches thérapeutiques de prise en charge du patient.

Dans le cadre du plan Biotox (agents biologiques), l'Afssaps continue de participer au groupe Biotox. Les experts sont également chargés d'étudier les stratégies thérapeutiques concernant notamment les moyens de lutte contre la variole et le charbon.

Un second groupe, Piratox a été constitué concernant les agents chimiques.

Ethers de glycol

L'évaluation de la toxicité des éthers de glycol a été poursuivie et s'est achevée en 2002.

Grâce à leur propriété de solubilité dans l'eau, les éthers de glycol constituent d'excellents solvants dont l'usage a connu un réel essor industriel depuis les années 70. On les trouve notamment dans les produits à usage industriel (peinture aéronautique, vernissage métallique, fabrication de peintures...), domestique (colles, encres, diluants, produits d'entretien...), cosmétique (teintures pour cheveux...) et pharmaceutique (vaccins...).

Un groupe éthers de glycol a été constitué. Il se réunit régulièrement à la Direction générale de la santé (DGS) afin d'examiner les scénarii d'exposition quotidienne à l'éther de glycol et d'évaluer les marges d'exposition et les doses toxiques de référence. L'objectif de ce groupe est de situer les risques liés à l'utilisation des éthers de glycol dans un cadre domestique par rapport aux risques liés aux expositions environnementales. L'Afssaps a été saisie pour les produits de santé, notamment les médicaments et les cosmétiques.

Toxicité de l'aluminium : groupe aluminium inter-agences

Une expertise collective InVS, Afssa et Afssaps a été mise en place afin d'évaluer l'exposition des risques et proposer des mesures. L'Afssaps a évalué les conséquences des risques de contamination de l'aluminium dans les produits de santé (comme les antiacides, les pansements gastriques, les cosmétiques, les produits de dialyse et de nutrition parentérale, les vaccins...). L'Afssa a évalué les apports en aluminium dans l'industrie alimentaire (exemple dans l'eau) et l'environnement. L'InVS a effectué une revue de toutes les études épidémiologiques disponibles sur l'aluminium et la maladie d'Alzheimer.

Les rencontres et les discussions avec les experts se sont poursuivies au cours de l'année 2002. Ce travail vise à établir un état des lieux sur l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium dans l'eau, les aliments et les produits de santé. Il a été remis à la DGS et au Conseil supérieur d'hygiène publique.

Les médicaments

L'Agence est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments. A ce titre, elle veille à ce que chaque patient traité reçoive un produit pour lequel la qualité pharmaceutique (connaissance et vérification de la qualité chimique, biologique, microbiologique du principe actif et du produit fini) et le profil de sécurité d'emploi (effets secondaires prévisibles et leur fréquence, précautions d'emploi et contre-indications) et d'efficacité (revendication thérapeutique, propositions d'indications thérapeutiques avec les posologies recommandées) sont démontrés et validés.

Pour l'ensemble de ces critères, il existe des procédures de déclaration et/ou d'autorisation auxquelles sont soumis les différents médicaments, en fonction de leur nature et mode de distribution. L'Agence examine, dans ce cadre, les déclarations et assure l'évaluation scientifique et technique des demandes d'autorisation pour les différents types de médicaments.

Évaluer et inspecter les essais cliniques

L'évaluation

A l'Afssaps, l'unité essais cliniques et Loi Huriet (DEMEB) est 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.

Le groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament donne notamment 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 survenant lors de recherches biomédicales et propose le cas échéant, toute mesure utile.

De plus, l'Agence participe aux travaux de transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments. Elle gère le répertoire des essais cliniques sur les traitements des maladies rares et des hépatites. Ce répertoire, mis à disposition sur le site Internet de l'Afssaps fin octobre 2002, comptait plus de 200 essais cliniques, dont environ 150 concernant les maladies rares.

L'évaluation

- des lettres d'intentions initiales et complémentaires (amendements) d'essais portant sur le médicament ;
- des effets indésirables susceptibles d'être liés à ces essais ;

Bilan des essais cliniques portant sur le médicament déclarés en 2002

Nombre de déclaration d'intention : 1227

Répartition par type de promoteurs

Industriels, sociétés de service	73%
CHU, CHRU, autres hôpitaux	15,5%
Institutionnels*, associations	11,5%

* INSERM, ANRS, par exemple

Répartition des essais par domaines thérapeutiques

Onco-hématologie	~19%
Système nerveux central	~15%
Anti-infectieux et Anti-rétroviraux	~9%
Endocrinologie Métabolisme et nutrition	~9%
Cardiovasculaire	~7%

Répartition des essais par phases

Phases*	I	II	III	IV
	~25%	~25%	~30%	~14%

* c Selon les informations reportées par les promoteurs dans les lettres d'intention

c Dans 6% des cas, la phase n'était pas déterminée par les promoteurs.

- des faits nouveaux cliniques ou non cliniques susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ;
- des protocoles d'essais, notes d'informations aux participants à ces essais et brochures destinées aux investigateurs, transmis par leurs promoteurs à la demande de l'Afssaps, a permis de mettre en évidence, pour l'année

2002, un risque potentiel pour la santé publique, c'est-à-dire pour la protection des personnes se prêtant à des essais, dans environ 300 cas.

L'expertise de ces dossiers a abouti notamment à :

- 132 demandes d'informations complémentaires auprès des promoteurs d'essais ;
- 5 demandes de modification de l'information délivrée aux investigateurs (modification de la brochure pour les investigateurs ou lettres adressées aux investigateurs) ;
- 47 demandes de modification de la note d'information aux personnes qui se prêtent aux essais ;

- 52 demandes d'amendements à des protocoles d'essais ;
- 9 demandes de réalisation d'études complémentaires (cliniques ou non cliniques) ;
- 47 suspensions d'essais envisagées, dont 28 confirmées ;
- 17 décisions de levée de suspension, pouvant concerner des suspensions décidées en 2002 ou au cours des années précédentes.

Chacune de ces demandes et décisions a pu concerner un ou plusieurs essais.

Bilan 2002

Dossiers	Essais cliniques portant sur le médicament									
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
Dossiers de sécurité virale				130	125	66	98	105	120	
Autorisations de lieux de recherches (sans bénéfice individuel direct) (1)	143	110	150	210	229	166	237	168	158	
Lettres d'intention d'essais cliniques (initiales)	1519	1393	1467	1460	1479	1391	1333	1169	1227	
Lettres d'intention d'essais cliniques (complémentaires/amendements aux protocoles)								2034	1799	
Déclarations obligatoires d'effets indésirables au cours des essais	4867	9500	13000	23768	31907	33963	41905	44214	55169	
Faits nouveaux (2)									21	
	Cliniques								49	
Non cliniques										
Autorisations de distribution P.U.I.								15	14	

(1) tous produits de santé confondus (médicaments, dispositifs, produits cosmétiques)

(2) toute nouvelle donnée scientifique ou technique susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, concernant le produit utilisé dans la recherche biomédicale (nouveaux résultats d'essais pré-cliniques chez l'animal ou nouvelles données pharmacologiques) ou le déroulement de la recherche. Cette nouvelle donnée doit obligatoirement portée à la connaissance de l'Afssaps par le promoteur.

L'inspection des essais cliniques et non-cliniques

La mission d'inspection des essais cliniques et non-cliniques par l'Afssaps est conduite par le département d'inspection des essais au sein de la DIE. Le département travaille en étroite collaboration avec l'unité essais cliniques et loi Huriet de la DEMEB.

Inspection des essais cliniques

En 2002, 27 dossiers ont généré 47 missions d'inspection.

6 dossiers ont nécessité l'organisation de missions à l'étranger dans le cadre de l'évaluation de demandes d'AMM, déposées en France (4 dossiers, 7 missions) ou à l'EMA en procédure centralisée (2 dossiers, 4 missions).

Activité d'inspection des essais cliniques	Nombre de dossiers traités	Nombre d'inspections
Contrôle des données avant mise sur le marché	9	22
Evaluation G-MED	1	2
Contrôle des données après mise sur le marché	1	1
Protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales	16	22
Total	27	47

22 missions portant sur le contrôle des données avant mise sur le marché concernaient 4 dossiers de produits nouveaux ou de modification d'AMM

et 5 dossiers de médicaments génériques. Sur les 9 dossiers, 1 dossier a entraîné le refus de l'autorisation de mise sur le marché. Pour 2 autres, il n'y a pas eu de conséquences sur l'autorisation de mise sur le marché. Les 6 derniers dossiers sont en cours d'instruction : 1 a notamment entraîné la transmission de 4 procès-verbaux au Procureur de la République.

22 missions concernaient la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, soit 16 dossiers au total. 15 portaient sur des médicaments. Parmi ces dossiers, 1 a entraîné la suspension de l'essai, 2 ont conclu à une demande de mise en conformité avec la loi, 6 n'ont pas eu de conséquences administratives ou pénales. Enfin, 6 dossiers sont en cours d'instruction (dont 1 dossier qui a entraîné la transmission d'un procès-verbal au Procureur de la République).

Activité d'inspection des essais cliniques	Localisation des sites d'essais
Investigateurs ou pharmacies à usage intérieur	22
Laboratoires d'analyse de biologie ou de pharmacocinétique	5
Sites de promoteurs ou de sociétés de prestation de service en essais cliniques	12
Organisme notifié chargé de l'évaluation des dispositifs médicaux	2
Site de fabrication de médicaments destinés à des essais	1
Autres (titulaire d'AMM)	1

Inspection des essais non cliniques
22 missions ont été réalisées en 2002 dans le cadre d'inspections de routine des installations d'essais, dont 1 a porté à la fois, dans une même installation d'essai, sur le médicament à usage humain et les produits cosmétiques. Des études spécifiques ont fait l'objet d'un examen approfondi dans 13 installations en prolongeant sensiblement la durée des inspections sur site. 2 examens d'études portant sur des produits cosmétiques ont été initiés à la demande de la DLC.

3 examens d'études ont été réalisés, à la demande des autorités danoises, dans le cadre de l'accord de reconnaissance mutuelle (ARM) des autorités de contrôle des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) de l'Union européenne. Ce programme d'inspection a abouti au passage de B en A de l'appréciation générale apportée

à une installation d'essai. L'évaluation d'une autre installation, classée en B, étant en cours de finalisation.

5 installations d'essai sont entrées dans le programme d'inspection de l'Agence ; 4 d'entre elles sont classées en A, la 5ème étant en cours d'évaluation. A noter que, parmi ces 5 nouvelles installations, 2 ont des activités dans un nouveau domaine d'application des principes des BPL : essais de sécurité sur les produits issus de biotechnologie.

3 installations d'essai, dont la programmation d'inspection était prévue en fin d'année 2002, ont dû être décalées en 2003.

1 audit de conformité aux BPL a été réalisé à la DLC de Montpellier.

3 installations d'essais sont sorties du programme de contrôle pour cessation d'activités dans le domaine des BPL.

Les référentiels

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, tant au sein de l'OCDE que de l'Union européenne, permettent d'actualiser les textes existants et d'élaborer de nouveaux documents portant adaptation au progrès technique dans ce domaine.

Une première réunion des inspecteurs européens des autorités de contrôle des BPL a été organisée avec l'EMEA. Ces réunions doivent se pérenniser dans l'avenir.

Evaluer et autoriser les médicaments

L'ATU ou autorisation temporaire 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 encore 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 avec AMM.

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. Une 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 de patients dont les profils sont 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.

Activité	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte								
	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Nouvelles demandes	3	83	14	6	15	14	12	14	13
. Octrois	2	72	11	5	11	9	10	8	3
. Refus	1	11	3	1	4	1	2	6	7
. en cours d'évaluation									3
Modifications ou renouvellements	0	13	36	48	35	26	21	10	14
Retraits	0	0	0	0	0	1	0	2	0

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

	Autorisation temporaire d'utilisation nominatives								
	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Nombre de médicaments (cumulé)	91	229	318	375	447	496	511	554	591
Octrois	747	15642	24012	23289	28077	26926	26833	23285	21133
Refus	6	797	438	430	435	624	488	257	472
Nombre d'AMM octroyées	0	8	25	6	19	27	15	14	21

En 2002, 221 médicaments ont fait l'objet de demandes d'ATU nominatives ; 67 (30%) n'ont pas reçu d'avis favorable.

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

Les avis scientifiques

L'Afssaps est régulièrement sollicitée par les laboratoires pharmaceutiques préalablement à une demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette activité, en constante progression, a conduit à rendre 699 avis depuis 1995. En 2002, 108 avis ont été donnés, contre 64 en 1995 et 100 en 2001. Pour l'industrie, cette activité de conseil scientifique représente

une aide au développement stratégique du médicament (développement pré-clinique, clinique et soutien méthodologique). Pour l'Afssaps, elle lui permet d'intervenir précocement dans l'évaluation du dossier au niveau scientifique et réglementaire. Comme en 2001, ce sont les médicaments traitant le cancer et le Sida qui occupent la première place des demandes d'avis scientifiques (respectivement 26% et 24%).

Avis scientifiques									
	1994(sep/déc)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Demandes	12	64	72	76	84	96	91	100	108

Avis scientifiques par domaine pathologique					
	Anti-cancéreux	SIDA : anti-rétroviraux anti-infectieux	Traitement de la douleur	Cardio-vasculaire	Endocrinologie
Demandes	26%	24%	10%	9%	8%

L'Autorisation

La France participe activement au processus européen d'évaluation des médicaments par une présence aux nombreux groupes de travail dans le domaine de la pharmacovigilance, des produits biologiques et biotechnologiques, ainsi que dans l'activité d'avis scientifiques. Les représentants français ont ainsi contribué à la production de nombreux référentiels, recommandations et notes explicatives, dans les différents domaines de l'évaluation de la qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

L'Autorisation : Procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché
En 2002, 1506 décisions concernant des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été prises. Ce chiffre global d'activité sur les décisions d'AMM nationales est équivalent à celui des années antérieures.

Le nombre de modifications d'AMM (de toute nature, administrative, pharmaceutique ou médicale) est de 10386, soit une augmentation de 19 % par rapport à 2001 et une progression de plus de 72% par rapport à 1998.

Les décisions autorisant le renouvellement quinquennal des AMM ont augmenté de 30% en 2002 par rapport à 2001 et de 88% depuis 1998.

AMM	Procédures nationales									
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Nouvelles demandes d'AMM déposées	926	732	760	860	1185	847	950	982	1005	897
Décisions sur AMM	764	1272	1534	1784	1507	1765	1751	1532	1494	1506
octrois	388	501	732	754	812	806	782	683	632	559
autres notifications (1)	376	671	708	941	585	867	690	611	627	772
refus	nc	95	9	89	110	72	279	238	235	175
Modifications d'AMM (dont transferts)	1828	3298	3842	3900	6691	6022	8480	8590	8749	10386
Renouvellement quinquennal	1017	1638	1420	1428	1899	1666	1364	1927	2411	3129
Notification de validations	70	102	281	912	1067	331	19	1	4	0
Notification de retraits	-	-	718	1099	697	1455	1235	357	417	421

(1) sursis à statuer

L'autorisation : Procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché

Procédure centralisée

Une diminution du nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis à la procédure centralisée a été observée en 2002.

La France a été choisie comme rapporteur ou co-rapporteur pour 39 % de ces dossiers.

Il faut noter par ailleurs le nombre croissant depuis 2000 de saisines initiées au niveau communautaire pour lesquelles la France est impliquée en tant que rapporteur ou co-rapporteur. Enfin, comme les années précédentes, le nombre de modifications et de mesures de suivi ne cesse de croître générant une augmentation proportionnelle d'activité.

Activité	Procédure centralisée								Total
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis	32	29	70	67	64	62	67	31	422
France rapporteur ou co-rapporteur	10 (31%)	6 (20%)	13 (18%)	14 (21%)	11 (17%)	7 (11%)	8 (12%)	12 (39%)	81
France destinataire (non rapporteur ni co-rapporteur)	22	23	57	53	53	55	59	19	341
Nombre d'arbitrages (France rap/co-rap)	7 (5)	3 (1)	7 (5)	6 (3)	7 (3)	9 (4)	14 (9)	24 (4)	77 (34)

Procédure de reconnaissance mutuelle

Depuis 1995, le nombre de procédures de reconnaissance mutuelle incluant la France a augmenté progressivement. Comme dans le cadre de la procédure centralisée, on a pu observer en 2002 une diminution du nombre de dossiers de nouvelles demandes soumises

en procédure de reconnaissance mutuelle.

Toutefois, la part de la France reste importante puis qu'elle a été impliquée dans plus de 27 % des cas. Le pourcentage de procédures ayant abouti à un retrait est relativement stable tant en France qu'au niveau européen et ce phénomène concerne principalement les génériques.

Activité	Procédure de reconnaissance mutuelle								Total
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
Nombre total de procédures gérées par la France	5	45	83	91	102	144	142	115	727
France Etat de référence	3	8	9	17	22	26	30	23	138
France Etat concerné dont nombre de retraits	2	37	74	74	80	118	112	92	589
dont nombre de retraits	0	16	33	22	22	57	40	36	226

Le délai moyen observé pour l'évaluation des nouvelles demandes d'AMM reste élevé (213 jours en 2002, 159 jours en 2001) malgré les efforts réalisés depuis 2001 pour maîtriser ces délais. Le processus d'évaluation des médicaments a, ainsi, été réorganisé vers une gestion centralisée des dossiers, quelle que soit la procédure d'enregistrement. Toutefois, cet apport n'a pas été suffisant pour contenir l'accroissement de l'activité d'évaluation au niveau européen (renouvellements quinquennaux, extensions d'indications et modifications notamment) ou français (augmentation du nombre de

dossiers génériques, croissance très importante du nombre de modifications d'AMM du fait de restructurations importantes du secteur pharmaceutique français). L'impact de la mise en œuvre des 35 heures a eu des conséquences dans ce domaine particulier puisque le nombre de jours de congés supplémentaires s'est traduit par une diminution du nombre de jours travaillés. L'objectif d'amélioration des procédures de production des AMM sera donc poursuivi avec la réduction du délai de notification des décisions administratives après avis de la commission d'AMM et de ses groupes de travail.

Actualité Génériques

Une forte activité a été menée dans le cadre de la politique autour du médicament générique décidée par le gouvernement. En 2002, l'Agence a publié au Journal Officiel 6 mises à jour du répertoire des génériques, et a délivré 430 autorisations de mise sur le marché pour des médicaments génériques.

En 2002, le répertoire des génériques comptait 265 spécialités de référence et 1328 spécialités génériques correspondant à 118 principes actifs et associations. Seules les spécialités commercialisées en ville et remboursées sont inscrites au répertoire des génériques.

Focus sur les médicaments biologiques et issus des biotechnologies

Les médicaments biologiques et issus des biotechnologies regroupent :

- les vaccins ;
- les allergènes ;
- les médicaments dérivés du sang obtenus à partir du plasma humain (albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines)
- 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 de biotechnologie (protéines recombinantes obtenues à partir de procédés de génie génétique).

Ils sont évalués selon la procédure nationale ou les procédures européennes (reconnaissance mutuelle ou procédure centralisée).

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.

Au total, en 2002, 18 nouvelles demandes ont été évaluées.

La France a été désignée comme co-rapporteur pour l'évaluation d'un nouveau médicament issu de la technologie de l'ADN recombinant, selon la procédure centralisée. Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, elle a évalué, en tant qu'Etat membre de référence, une nouvelle demande pour un médicament dérivé du sang. De plus, la France est intervenue dans l'élaboration du premier avis de l'EMA pour un médicament dérivé du sang incorporé à un dispositif médical, selon la procédure prévue par la directive 2000/70/CE.

L'AMM. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments

Les affaires réglementaires (DEMEB) sont en charge de l'attribution des spécificités nationales (mentionnées sur le conditionnement extérieur dans un encadré appelé "blue box") relatives au statut légal de prescription et de délivrance des médicaments bénéficiant d'une AMM obtenue selon la procédure centralisée.

Dans ce contexte, elles coordonnent l'activité du groupe de travail "Conditions de prescription et de délivrance" qui émet, à la commission d'autorisation de mise sur le marché, des propositions de conditions de prescription et de délivrance des médicaments lors de l'octroi ou de la modification d'AMM.

De plus, des actions ont été menées par l'Afssaps dans le cadre de sa participation à l'élaboration du projet de décret d'application de l'article L. 5126-4 du code de la santé publique, visant à l'élaboration de la liste des médicaments rétrocédables par les établissements de santé, après reclassement par l'Afssaps : médicaments actuellement réservés à l'usage hospitalier en fonction des nouvelles catégories et des nouveaux critères prévus dans le projet de décret.

L'AMM. Gestion des éléments de conditionnement des médicaments

Lorsqu'elles sont informées par le biais du réseau de la pharmacovigilance ou directement par les professionnels de santé d'un risque de santé publique lié à une trop grande similarité entre les éléments de conditionnement primaire ou extérieur de deux médicaments, les équipes des affaires réglementaires sont amenées, après vérification et concertation auprès des firmes titulaires des AMM, à demander la modification des éléments de conditionnement pour éviter tout risque d'erreur lors de la délivrance ou de l'administration.

Les ruptures de stocks

En raison des conséquences préjudicables pour les patients des pénuries de certains médicaments, l'activité engagée en 2001 dans ce domaine s'est fortement développée. Ainsi, lorsque ces pénuries ont concerné des médicaments considérés comme indispensables dans l'arsenal thérapeutique,

L'Afssaps a été amenée à mettre en place des solutions correctives notamment en contingentant la distribution de stocks résiduels ou en recourant à un médicament équivalent disponible à l'étranger.

Une rubrique intitulée "rupture de stock" a été ouverte en octobre 2002 sur le site Internet de l'Afssaps, après concertation avec les industriels du médicament.

Le développement de cette nouvelle mission devrait d'une part, inciter les industriels du médicament à assurer la continuité de l'approvisionnement en médicaments indispensables par la mise en œuvre de procédures appropriées et d'autre part leur permettre, lorsqu'une rupture de stock ne peut être évitée, de s'adresser le plus en amont possible à des interlocuteurs identifiés de l'Afssaps.

Par ailleurs, la mise en place d'un réseau entre les autorités sanitaires européennes visant à un échange d'informations tant sur les médicaments que sur les procédures développées au niveau national, est envisagée pour 2003.

Les statuts particuliers

Les 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.

Elles sont autorisées pour palier 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'Afssaps, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé. L'arrêté précisant les modalités de déclaration est en cours d'élaboration et devrait être

disponible en 2003. 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 d'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB). 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 effectuées en 2000 a été réalisé par l'Afssaps en 2001 auprès d'une vingtaine de pharmacies à usage intérieur et d'établissements pharmaceutiques autorisés au sein des établissements de santé.

Le résultat de ce recensement a permis d'estimer l'activité autour des préparations hospitalières :

- en moyenne 33,6 préparations hospitalières sont effectuées par an par pharmacie (23,5 si l'on exclut les établissements pharmaceutiques autorisés au sein des établissements de santé),
- au moins 20 % des préparations concernent la pédiatrie, 17 % la dermatologie et 7 % la nutrition parentérale,
- près de 500 matières premières de sources différentes sont utilisées,
- au moins 18 % des préparations contiennent au moins une matière première obtenue par déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique,
- environ 11 % des matières premières vrac utilisées ne sont pas décrites à la pharmacopée européenne ou à celle d'un État membre de l'Union européenne,
- environ 20 % des matières premières vrac utilisées sont déclarées d'origine biologique (dont origine végétale).

Sur la base des données fournies par ce recensement, l'Afssaps se fixe pour objectif d'identifier les préparations :

- pouvant être remplacées par des spécialités pharmaceutiques disponibles et bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU en France ;
- pouvant être indispensables et effectuées en grande quantité, et rechercher ainsi les moyens de les orienter vers le processus d'AMM,
- les plus à risque pour la santé publique afin de les évaluer en priorité et d'élaborer des recommandations.

Cet objectif est en cours de réalisation et sera mis en œuvre dès la promulgation de l'arrêté.

Les autorisations d'importation et d'exportation

L'activité d'autorisation d'importation et de déclaration d'exportation concerne historiquement les médicaments. Elle s'est étendue en 1999 au traitement des demandes d'importation de produits sanguins labiles (article L. 1221-12 du CSP) et aux demandes d'autorisation de collecte de sang en dehors du territoire français (article L. 1222-3 du CSP), précédemment assuré par la Direction générale de la santé et l'Etablissement de français du sang. La gestion de cette activité est placée à la DEMEB.

En 2002, 38891 dossiers ont été traités (37805 en 2001) dont 20265 pour l'importation et 18626 pour l'exportation.

Ces statistiques ne prennent pas en compte :

- les demandes d'informations émanant de nos homologues au sujet des médicaments exportés par la France : 412 demandes traitées en 2002 (384 en 2001).
- les demandes d'importation émanant des particuliers ainsi que les demandes d'informations des services des douanes au sujet de produits importés. En 2002, 630 demandes de particuliers ou des services des douanes ont été examinées (782 en 2001) et ont donné lieu à 247 autorisations d'importation (175 en 2001) et à 161 refus d'autorisation d'importation (239 en 2001) car les médicaments ne présentaient pas de garanties de qualité ou contenaient des principes actifs dont le rapport bénéfice/risque n'a jamais été établi par l'Afssaps dans l'indication revendiquée.

En ce qui concerne les délais de traitement des dossiers :

- le délai de 24 à 48 heures a été respecté pour les dossiers d'importation,
- les dossiers d'exportation ont été examinés dans des délais variables pouvant atteindre jusqu'à 5 mois. Ceci s'explique notamment par des problèmes d'ordre technique rencontrés cette année qui ne permettaient pas d'apposer le timbre sec de l'Agence sur un nombre important de documents. Aussi, pour revenir à des délais raisonnables,

de nouvelles modalités d'authentification des certificats de libre vente ont été définies. Dans ce contexte, les autorités sanitaires destinataires ont été informées de ce changement par l'insertion systématique dans les certificats de libre vente d'une lettre d'information visée par le directeur général de l'Afssaps. Cette lettre précise notamment que le certificat de libre vente est désormais authentifié comme suit :

- authentification par le timbre sec de l'Afssaps du certificat de libre vente établi sous forme de pochette verte,
- contenu du Certificat de Libre Vente agrafé et comportant un tampon à l'encre en haut à gauche et sur la tranche.

Les stupéfiants et psychotropes

L'Afssaps est chargée du contrôle de l'emploi licite de stupéfiants et de substances psychotropes : production, mise sur le marché et emploi. Elle constitue l'autorité compétente au regard de la convention universelle sur les stupéfiants de 1961 amendée en 1972 et de la convention sur les psychotropes de 1971.

A ce titre, 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 également 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.

IMPORTATION	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Autorisation d'importation Loi n°92-1477 du 31.12.92, modifiée par Art. 5142-12 du CSP	6082	10032	11151	12230	14821	13713
Ampliation d'AMM / Art. R.5142-11 du CSP (certificat de conformité à l'AMM)	2342	2863	6320	6805	5985	6524
Autorisation d'importation de produits sanguins labiles Art. L.1221-12 du CSP			22	36	29	26
Autorisation de collecte de produits sanguins labiles Art. L1223-3 du CSP			2	2	2	2
Total importation	9144	12895	17495	19073	20837	20265
EXPORTATION						
Déclaration d'exportation Art. L.603, 4ème alinéa Art. R.5142-18 du CSP	2912	1597	1787	968	673	718
Certificats et attestations délivrés à la demande des différents opérateurs ou Etats importateurs :						
. certificat de libre vente	16548	13509	13855	12767	13265	10925
. attestation d'exportation	412	556	370	162	153	97
. autres certificats	1083	962	135	184	213	2611
. certificat de médicament		497	2068	2184	2664	4275
Total exportation	20865	17121	18215	16265	16968	18626
TOTAL IMPORTATION + EXPORTATION	30009	30016	35710	35338	37805	38891

Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Commerce intérieur : total	393	602	550	860	632	616	1058	1096	1211	1502
fabricants							97	88	97	103
dépositaires	33	81	105	224	136	70	111	78	64	52
façonniers	14	30	66	34	57	42	4	31	29	30
transitaires	4	6	22	33	24	11	42	53	57	28/108
scientifiques	23	15	18	19	8	12	602	686	748	701/281
grossistes	319	470	339	550	407	481	183	127	178	172
psychotropes							19	33	38	27
Export / import : total	1158	1293	1560	1610	1323	1610	6491	10922	10650	10 424
permis d'importation de stupéfiants	286	292	396	446	409	552	3089	718	708	716
permis d'exportation de stupéfiants	872	1001	1164	1164	914	1058	1191	1155	1092	1288
permis d'importation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	1120	2050	1943	2118
permis d'exportation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	650	6999	6907	6302
attestations d'import. de psychotropes (tab. IV)	328	287	307	462	569	651	174	s.o	s.o	s.o
attestations d'export. de psychotropes (tab. IV)	122	142	165	239	588	607	196	s.o	s.o	s.o
déclarations préalables à l'exportation (tab. III)	180	155	206	414	239	291	71	s.o	s.o	s.o

(s.o : sans objet)

Surveiller les médicaments

La pharmacovigilance

Définition et organisation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain (article R. 5144-1 du code de la santé publique).

Le système national de pharmacovigilance est constitué de l'ensemble des professionnels de santé (environ 300 000) qui ont une obligation de déclarer les effets indésirables, soient aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), soient aux industriels. Le réseau s'appuie sur

31 CRPV, répartis sur l'ensemble du territoire et situés dans des structures hospitalières au sein d'un département de pharmacologie, pharmacologie clinique ou toxicologie clinique. Le système est centralisé pour les décisions de santé publique et décentralisé pour le recueil et l'évaluation des notifications spontanées provenant des professionnels de santé.

Missions

L'Afssaps 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 AMM).

Elle joue aussi un rôle de carrefour pour l'information. Elle collige et évalue toutes les données de tolérance en provenance de l'ensemble des sources d'information (professionnels de santé, CRPV, titulaires des AMM, agence européenne, OMS et Etats membres). Elle gère la banque de données informatisée dans laquelle les CRPV enregistrent sous forme anonymisée les observations

Les dossiers prioritaires

- Information des professionnels de santé : comment améliorer la transmission de l'information
- Pharmacovigilance des antirétroviraux utilisés dans le traitement du VIH
- Pharmacovigilance des produits thérapeutiques innovants
- Réflexion sur le rôle du patient en pharmacovigilance.

ACTIVITE NATIONALE	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Suspension – Interdiction	11	3	10	9	19	2
Nombre de principes actifs	6	3	7	1	5	2
Enquêtes	186	195	124	116	150	168
Dossiers présentés en Comité Technique	86	84	61	59	62	47
Dossiers présentés en Commission Nationale	62	37	30	21	29	18
Demandes nationales d'AMM			4	12	21	13
Demandes d'extension d'indication			9	11	21	27
Avis/Points pour les autres unités			66	77	92	94
Demandes de modifications de l'information médicale (DMI)						
traitées par les CRPV	28	72	56	80	62	60
traitées par l'unité de pharmacovigilance	31	14	21	16	12	6
Lettres aux professionnels de santé	13	19	13	29	29	23
Effets CRPV						
Nombre total	16799	16305	16548	17063	18692	18907
Effets graves	7254	7590	7835	7853	8721	8666
Effets graves industriels	22507	35963	49628	53237	64737	85502
France	8261	10889	13699	13845	14716	15128
Europe	1047	2532	3494	1894	2009	2846
Hors Europe	13199	22542	32435	37498	48012	67528
Observations Médicaments Dérivés du Sang (MDS)	396	424	360	297	392	380

liées à un effet indésirable concernant à la fois le patient et le notificateur. Elle est également responsable de la gestion technique des situations de crise, afin de permettre une prise en charge rapide et efficace par les partenaires impliqués dans l'alerte et prépare les décisions du directeur général.

Depuis janvier 1995, l'intégration de la pharmacovigilance dans la pharmacovigilance européenne a eu pour conséquence une augmentation progressive mais importante des échanges d'informations et des dossiers à évaluer.

ACTIVITE EUROPEENNE	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Transmission effets graves/procédures centralisées						
France vers EMEA	700	1600	2751	3878	4114	3010
EMEA vers France	2100	5000	8000	8886	9650	13270
Evaluation après AMM						
à la demande des Etats membres	9	11	8	16	19	17
à la demande du CSP	2	13	20	7	9	13
Evaluation avant AMM						
France rapporteur ou Etat membre de référence	6	9	7	14	11	11
France destinataire	11	29	14	48	48	32
Mesures de suivi/Obligations spécifiques						
France rapporteur	1	1	9	24	40	66
France destinataire	5	4	19	24	33	33
Rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR)						
France rapporteur	19	28	45	60	59	72
France destinataire	33	107	161	200	192	224
Modifications du RCP (Variation type II)						
France rapporteur	10	14	21	37	36	38
France destinataire	9	34	62	87	92	97
Renouvellements quinquennaux						
France rapporteur	1	4	4	8	15	9
France destinataire	2	12	19	21	40	48
Alertes rapides (France)	3	1	0	0	2	4
Infobox (France)	6	9	10	25	18	18

La surveillance des stupéfiants et psychotropes ou 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 de plantes ayant un effet psychoactif. Elle porte aussi sur tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac (art R 5219-1 du Code de la santé publique).

Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 et repose sur le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Les CEIP recueillent et évaluent les cas de pharmacodépendance qui leur sont transmis et préparent les travaux de la commission nationale

des stupéfiants et des psychotropes (CNSP). Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), en relation avec des administrations et organismes comme l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS), la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), le Ministère des sports et l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT).

Ce dispositif constitue :

- un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social (alertes sanitaires, classement de produits sur la liste des stupéfiants, conditions de prescription et de délivrance des médicaments stupéfiants et psychotropes....)

- un instrument d'information rapide grâce à des systèmes de recueil particulièrement adaptés à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'une substance et aux risques encourus pour la santé publique.

Au cours de l'année 2002, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, le comité technique des CEIP et l'Afssaps ont examiné 25 dossiers portant à la fois sur des spécialités pharmaceutiques comportant des substances psychoactives mais aussi sur des produits divers consommés à des fins récréatives.

La majorité des enquêtes sont initiées à la suite de signalements notifiés aux CEIP. Certaines enquêtes peuvent être menées à la demande d'autres commissions de l'Afssaps (AMM, Transparence). D'autres, enfin, s'inscrivent dans le cadre du suivi des mesures réglementaires visant à limiter l'usage détourné et l'abus.

Enquêtes ponctuelles réalisées par les CEIP

Spécialités pharmaceutiques	17 enquêtes portant sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance
Nouvelles drogues de synthèse consommées en milieu festif	5 enquêtes
Plantes utilisées dans un but récréatif (Datura stramonium)	1 enquête
Antalgiques stupéfiants	1 enquête portant sur l'utilisation des ordonnances sécurisées
Anesthésiques stupéfiants	1 enquête dans le cadre du projet de décret rétrocession.

L'Afssaps participe au projet de modification du décret "substances vénéneuses" en collaboration avec la DGS. Débuté en 2001, 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).

Dans le cadre du projet d'application de l'article L. 5126-4 du code de la santé publique, relatif

à la vente des médicaments au public par certains établissements de santé, l'avis de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a été requis par la commission d'AMM pour statuer sur la nécessité du maintien en réserve hospitalière des spécialités contenant des forts dosages d'alprazolam et le maintien des anesthésiques stupéfiants (alfentanil, fentanyl, kétamine, sufentanil, rémifentanil), et psychotropes (midazolam).

Enquêtes annuelles réalisées par les CEIP

OPPIDUM : système de recueil anonyme des cas de dépendance qui permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration. Il est alimenté par une enquête annuelle transversale réalisée dans différentes structures de soins auprès de patients sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. En 2002, 3509 fiches patients ont été recueillies et analysées.

OSIAP : système de recueil qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées à la délivrance en pharmacie d'officine. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux de pharmacies sentinelles de pharmaciens d'officine animés localement par les CEIP. En 2002, 419 ordonnances falsifiées ont été collectées. Les trois spécialités les plus signalées sont le Rohypnol®, le Stilnox® et le Subutex®.

SINTES : 886 échantillons récoltés par les partenaires socio- sanitaires au cours d'événements festifs ont fait l'objet d'une expertise analytique par les laboratoires du réseau des CEIP. Ils ont permis de mettre en évidence des produits nouveaux ou à concentrations particulièrement élevées circulant dans les milieux festifs.

Conséquences au niveau de la réglementation, résultant des enquêtes réalisées par le réseau des CEIP

1 arrêté rendant obligatoire le stockage sécurisé de certaines spécialités : spécialités humaines et vétérinaires à base de kétamine et de tilétamine (en cours de publication)

2 arrêtés relatifs aux conditions de prescription et de délivrance : fentanyl transdermique et transmuqueux (23/04/2002), oxycodone par voie orale à libération immédiate (15/07/02)

2 arrêtés classant une substance comme stupéfiant : PMMA (22/04/02) et tilétamine (en cours de publication)

1 arrêté modifiant l'arrêté du 22 février 1990 suite aux décisions de la commission des stupéfiants de l'ONU : 2-CB, 4-MTA et GHB (15/07/02)

1 arrêté classant une spécialité comme psychotrope : préparations injectables à base de GHB (15/07/2002)

7 avis émis à la demande d'autres commissions avant mise sur le marché, arrêt de commercialisation ou modification du RCP d'une spécialité.

Bilan d'activité

Enquêtes (médicaments, nouvelles drogues de synthèse, plantes)	25
Arrêtés	7
Avis rendus à la commission d'AMM, commission de la Transparence	7
OPPIDUM	
Nombre de fiches patients recueillies	3509
OSIAP	
Nombre d'ordonnances falsifiées recueillies	419
SINTES	
Nombre d'échantillons récoltés au cours d'événements festifs et analysés :	886
Communication	9 notes d'information, 2 alertes sanitaires, 1 lettre aux prescripteurs

Réflexions engagées en 2002

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes et l'Afssaps se sont impliquées dans des réflexions plus larges :

Utilisation des médicaments de substitution chez les toxicomanes

L'Afssaps et la commission nationale des stupéfiants et psychotropes participent, en collaboration avec la Direction générale de la santé, les caisses d'assurance maladie et les ordres professionnels, à l'élaboration de mesures permettant une meilleure prise en charge et un meilleur encadrement des patients sous SUBUTEX® ;

Recueil des cas de décès chez les toxicomanes

Dans le cadre du projet DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), une réflexion est actuellement conduite en collaboration avec l'OCRTIS et les laboratoires d'analyses toxicologiques effectuant des dosages post mortem chez les toxicomanes à la demande des autorités judiciaires, dans le cadre de recherche des causes de la mort. Une étude prospective a été mise en place en 2002. L'Afssaps a coordonné l'ensemble des participants à ces études : CEIP de Marseille, laboratoires d'analyse, services répressifs et ministère de la Justice ;

Usage criminel des produits psychoactifs

L'Afssaps a participé à la rédaction de la circulaire DGS/DHOS n°2002/626 du 24 décembre 2002 relative à la prise en charge dans les services d'urgence de personnes victimes de l'administration de produits psychoactifs à leur insu. L'Afssaps met en place une étude

prospective visant à recueillir systématiquement les cas de soumission chimique. Les CEIP seront chargés de recueillir les cas signalés par les médecins des structures d'urgence. Cette étude débutera en 2003 ;

Application du décret sur la sécurité routière

Dans le cadre de leur activité analytique, certains CEIP participent aux recherches de stupéfiants et de psychotropes dans les milieux biologiques.

Contrôler et inspecter les médicaments

Le contrôle en laboratoire

La direction des laboratoires et des contrôles (DLC), dont les laboratoires sont implantés dans trois sites, Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues réalise des analyses physico-chimiques, microbiologiques, immunologiques et biologiques de l'ensemble des produits de santé et de leurs constituants. Ce contrôle en laboratoire est pratiqué en urgence ou dans le cadre de programmes annuels thématiques. Il s'inscrit dans un contexte national et dans un contexte européen (Pharmacopée européenne, réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments, procédures européennes de libération de lots des vaccins et médicaments dérivés du sang).

Les contrôles des lots de médicaments (chimiques, biologiques, biotechnologiques) et de leurs matières premières sont majoritaires parmi l'ensemble des contrôles effectués (74% des bulletins d'analyse de produits).

Parmi ces contrôles de médicaments

- 36% résultent de surveillance de marché des médicaments et matières premières chimiques, biologiques et biotechnologiques,
- 64% résultent de la libération de lots de vaccins et médicaments dérivés du sang.

Si l'on considère toutefois l'ensemble des produits de santé

- 52% des contrôles se situent dans un contexte de surveillance du marché et Recherche/Développement,
- 48% dans un contexte de libération de lots.

Sur le plan des contrôles européens des médicaments et matières premières

- sur les 3 570 rapports d'analyse produits en 2002 hors travaux de pharmacopée, 27% (952) ont été émis dans le cadre de procédures européennes (surveillance de marché des produits ayant une AMM centralisée et procédure européenne de libération de lots de vaccins et médicaments dérivés du sang).

Les surveillances de marché des médicaments disposant d'une AMM centralisée sont coordonnées par la Direction européenne de la qualité du médicament. Dans ce cadre, les laboratoires de l'Afssaps ont contrôlé, en 2002, 3 médicaments biotechnologiques (sur 6 au total) et 3 médicaments chimiques (sur 17 au total) auxquels il faut ajouter 2 médicaments contrôlés en stérilité pour assister des laboratoires du réseau ne réalisant pas ce test. Ceci porte le taux de participation aux contrôles européens à 52,6% pour les médicaments biotechnologiques et 24,6% pour les médicaments chimiques depuis 1999. Les laboratoires nationaux de l'Afssaps se situent actuellement au deuxième rang des laboratoires européens sollicités dans ce cadre (16 États concernés).

Parmi les certificats et attestations de qualité délivrés pour les vaccins en 2002, 39,8% se situaient dans le contexte de la procédure européenne de libération de lots de vaccins.

Le contrôle des médicaments (site de Montpellier) et des matières premières chimiques (sites de Montpellier et Saint-Denis)
Les contrôles de marché des médicaments et matières premières chimiques ont donné lieu à 671 bulletins d'analyse (BA) dont 38 dans un contexte d'urgence, avec un taux de non-conformité de 6%.

Le contrôle des vaccins (site de Lyon)

En 2002, 1 868 lots de vaccins ont été analysés sur les trois sites de laboratoire, le site de Lyon assurant la coordination de ces contrôles. Ces contrôles ont conduit à émettre :

- 1 446 certificats d'analyse sur le site de Lyon (contrôles bactériologiques, virologiques, microbiologiques) ;
- 665 certificats d'analyse sur le site de Montpellier (contrôles in vivo et contrôles physico-chimiques) ;
- 150 certificats d'analyse sur le site de Saint-Denis (contrôles biochimiques).

Le contrôle des médicaments génériques (site de Montpellier)

En 2002, le contrôle des génériques s'est plus particulièrement caractérisé par une poursuite des contrôles systématiques des médicaments du répertoire et par des contrôles ciblés sur :

- de nouveaux groupes génériques ;
- de nouveaux génériqueurs (nouveaux titulaires ou exploitants) ;
- des spécialités à base de principes actifs instables, sur la base d'avis d'experts de la pharmacopée et de l'évaluation.

Ainsi en 2002, 220 bulletins d'analyse de lots de produits finis ont été notifiés, dont 188 en contexte programmé. Plusieurs lots d'un même produit pouvant être contrôlés, cela a induit le contrôle de 34 spécialités de référence et de 149 spécialités génériques :

- 75 spécialités en contrôles systématiques du répertoire
- 35 spécialités en essais de dissolution
- 73 spécialités en contrôles motivés (urgence ou suivi de non-conformités précédemment détectées).

De plus, 83 lots de matières premières de génériques ont été contrôlés en 2002.

Les bulletins d'analyse (BA) de génériques représentent 45% des bulletins d'analyse émis pour les contrôles de marché des médicaments et matières premières chimiques. Depuis 1999, ces contrôles réguliers ont donné lieu à 75 actions pour 974 spécialités analysées, soit 1 action tous les 13 produits en moyenne : inspection, retrait de lot, contrôles de nouveaux lots, arrêt de fabrication...

Par ailleurs, le site de Lyon a émis, en 2002, 776 certificats de libération de lots pour le marché européen, 759 agréments de qualité pour l'OMS et 412 attestations de qualité pour l'export. Dans ce contexte de libération de lots, le taux "d'alerte" (non-conformité ou remarque) émis en 2002 est de 2%.

Le contrôle des médicaments dérivés du sang (MDS) (site de Saint-Denis)

La stratégie de contrôle, incluant toujours les contrôles virologiques du plasma "matière première" destinés au fractionnement (production de facteurs de coagulation, immunoglobulines, albumine) et la surveillance

du marché français, s'amplifie d'année en année pour tendre vers l'application pleine de la procédure 89/381/EEC de libération de lots des médicaments dérivés du sang (348 lots contrôlés en 2002). Cela nécessitera un renfort progressif de moyens pour aboutir à une capacité de contrôles de 800 lots.

En 2002, l'augmentation des contrôles virologiques du plasma "matière première" s'est confirmée avec 619 pools contrôlés. La mise en place de la recherche du parvovirus B19 sur les pools de plasma est envisagée pour 2003. Aucun défaut de qualité n'a été mis en évidence sur l'année.

Le contrôle des médicaments issus des biotechnologies, des médicaments protéiques et des allergènes (site de Saint-Denis)

En 2002, 22 bulletins d'analyse (BA) de médicaments biotechnologiques correspondant à 39 certificats d'analyse et 257 tests ont été émis. Sur la totalité des bulletins d'analyse émis :

- 3 portaient la conclusion "non conforme" ;
- 5 portaient des remarques.

Les difficultés de recueil des lots de produits ayant une AMM centralisée dans le contexte des programmes européens coordonnés (DEQM) ont été à l'origine d'une diminution du nombre de produits biotechnologiques contrôlés en 2002. Le retard pris au niveau européen dans la mise en place de ce programme est à l'origine de cette diminution, de l'ordre de 50%.

Le contrôle des allergènes a porté sur 69 lots appartenant à différentes familles et une étude collaborative internationale de standardisation des allergènes majeurs du latex a été menée.

Le suivi administratif des établissements

Etablissements pharmaceutiques

Les demandes d'ouverture sont stables d'une année à l'autre : environ 120 chaque année.

En revanche, l'année 2002 se caractérise par une augmentation importante des demandes de modification. Ce phénomène s'explique essentiellement par la mise en conformité progressive d'un nombre croissant d'établissements aux bonnes pratiques de fabrication pour les fabricants et les exploitants,

et aux bonnes pratiques de distribution pour les distributeurs en gros de médicaments. L'Agence veille en effet à la conformité aux bonnes pratiques, ce que confirme le nombre de mise en demeure adressées aux industriels, 26 en 2002, chiffre constant par rapport à 2000 et 2001. 5 d'entre elles ont entraîné une suspension d'activité pharmaceutique, soit provisoire, soit définitive.

Sur les 356 dossiers qui ont donné lieu à une décision en 2002, 285 ont été traités par les services d'inspection de l'Agence et 71 par les services d'inspection déconcentrés du ministère de la santé.

172 modifications techniques ont été autorisées en 2002. 268 modifications administratives ont été également notifiées : elle sont liées à la nomination du pharmacien responsable, au changement de dénomination sociale, à sa nouvelle forme juridique ou au changement d'adresse de son nouveau siège social. Ces modifications ne donnent pas lieu en principe à une autorisation ; néanmoins, elles sont examinées pour vérifier leur conformité aux lois et règlements en vigueur, au regard du droit des sociétés comme à celui de code de la santé publique.

Les décisions d'abrogation d'autorisation d'ouverture, soit 80 en 2002, sont intervenues en accord avec les entreprises à la suite de leur demande de fermeture d'un établissement.

Nombre de demandes	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Ouverture	90	80	110	120	126	116
Modification	208	230	307	271	298	440
Mise à jour	163	171	124	58	60	64

Nombre de décisions	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Ouverture	90	96	98	64	86	59
Modification	212	194	199	171	208	172
Mise à jour	255	171	156	36	90	93
Abrogation	75	80	71	53	113	80
Mises en demeure	4	17	19	27	26	26
Suspensions/fermetures	0	1	9	4	4	5

Depuis le 24 septembre 2002, les établissements de distribution en gros de médicaments ont l'obligation d'adresser un état annuel des lieux de chacun de leurs établissements pharmaceutiques, comme le font les établissements de fabrication, d'exploitation et d'importation de médicaments.

Etablissements relevant de la directive Euratom Le décret n° 2002-460 du 4 avril 2002 relatif à la protection générale des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants a donné compétence à l'Afssaps pour délivrer des autorisations pour la fabrication, l'importation, l'exportation de radionucléides, de produits pharmaceutiques et de dispositifs en contenant destinés à la médecine, la recherche biomédicale et l'art dentaire. Un état des lieux des entreprises concernées a été mené en liaison étroite avec la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection et l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Les procédures d'instruction de ces dossiers ont été mises au point durant cette année. Une autorisation a été délivrée pour une mise à jour d'un nouveau dispositif médical devant être distribué en France.

L'inspection sur site des médicaments

Les médicaments chimiques

En 2002, l'inspection des médicaments chimiques a été saisie de 232 demandes d'instruction (enquête, inspection ou avis) émanant de services internes à l'Agence ou d'organismes externes comme l'EMEA dans le cadre de la procédure centralisée.

Au total, 225 inspections ont été réalisées, dont :

- 45 liées à des demandes de modification d'établissement pharmaceutique,
- 38 à des demandes d'ouverture d'établissements,
- 12 menées à l'étranger à la demande de l'EMEA ou de la DEMEB,
- 1 en Inde dans le cadre de l'OMS,
- 3 dans le cadre du plan Biotox.

7 inspections ont été réalisées en urgence, à la demande du département accidents pour évaluer les causes de défauts de fabrication sur des médicaments.

Au total, près des deux tiers des inspections correspondent à des inspections réalisées à périodicité régulière dans les différents établissements pharmaceutiques. Elles permettent de vérifier l'application générale des bonnes pratiques de fabrication ainsi que le respect des données des dossiers d'AMM des spécialités produites. Les inspections mobilisent un ou deux inspecteurs pendant une durée moyenne d'un jour et demi, pouvant aller

d'une demi-journée à une semaine selon le cas. Certaines inspections sont menées dans le cadre de programmes thématiques spécifiques. Ainsi, pour 2001, les thèmes relatifs à la surveillance de la qualité des médicaments génériques, des médicaments homéopathiques et des produits injectables (notamment ampoules à pointes fines à remplissage collectif) avaient été mis en œuvre. Ce programme a été poursuivi en 2002, complété par le thème des gaz médicinaux. Les inspections réalisées à la demande de la DEMEB dans le cadre d'une fabrication envisagée dans un pays tiers à l'UE, se sont stabilisées en 2002 après une augmentation connue en 2001.

Les 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.

43 inspections ont été réalisées en 2002 dont 16 conjointement avec d'autres unités : inspection des médicaments chimiques, des matières premières à usage pharmaceutique, des essais pré-cliniques. Dans le cadre des inspections conjointes, une inspection a été menée avec le département des alertes ; elle a conduit à prendre deux décisions de police sanitaire relatives à des produits utilisés comme produits thérapeutiques annexes.

Des inspections conjointes avec des experts de la DLC, portant sur des non-conformités de vaccins, ont été également mises en place et se poursuivront en 2003. Deux missions dans le cadre de notifications de marqueurs viraux et trois dans le cadre de fractionnement de plasma brésilien ont été diligentées sur des produits dérivés du sang. Par ailleurs, la demande d'ouverture d'un nouvel établissement pharmaceutique de thérapie génique a été instruite.

Les inspections dans les nouveaux domaines de la thérapie et cellulaire se poursuivront en 2003. Enfin, l'unité a également procédé à l'instruction de 4 dossiers de demande de modification et rédigé 28 avis techniques sur dossiers.

Le contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité sur les médicaments à usage humain et des produits de santé en général s'inscrit dans le cadre des missions

confiées à l'Afssaps. La DEMEIS assure à ce titre le secrétariat scientifique de deux commissions : la commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments et la commission objets, appareils et méthodes. Toutes les interdictions sont prononcées par le directeur général de l'Afssaps après avis consultatifs des commissions.

La loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la publicité pour les médicaments à usage humain et le décret du 14 juin 1996 pris en application de la loi précitée prévoient deux dispositifs d'évaluation de la publicité des médicaments à usage humain :

- l'un pour la publicité destinée aux professionnels de santé
- l'autre pour publicité destinée au grand public.

Les critères auxquels doivent satisfaire les publicités sont identiques :

- respecter l'AMM
- présenter le médicament de façon objective
- favoriser le bon usage
- ne pas être trompeuse
- ne pas porter atteinte à la protection de la santé publique

Seuls les médicaments pour lesquels a été octroyée une autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent faire l'objet d'une publicité.

La publicité destinée aux professionnels de santé

La publicité destinée aux professionnels de santé fait l'objet d'un contrôle a posteriori (dépôt dans les huit jours qui suivent la première diffusion).

Les documents font l'objet d'une simple ou d'une double expertise, par un évaluateur interne de l'Agence et un médecin spécialiste du domaine intéressé. La commission de publicité donne un avis consultatif au directeur général de l'Agence sur certaines publicités :

- soit, systématiquement, pour les publicités faisant l'objet d'un projet d'interdiction
- soit, pour les publicités pour lesquelles se posent des questions sur l'interprétation de la réglementation (utilisation d'un support particulier, mode de présentation, intégration de la publicité à un document sans rapport avec l'exercice médical) qui peuvent nécessiter l'avis de la commission.

Les sanctions sont de trois ordres :

- 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,
- 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,
- 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 pour l'élaboration de ses documents à venir 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.

Les supports les plus utilisés sont les documents légers d'information (25 %), les aides de visite (18 %), les fiches signalétiques (11 %), les annonces dans la presse (7 %).

L'activité de contrôle a ainsi généré :

- 586 courriers d'avertissement portant sur l'examen de 957 dossiers
- 378 mises en demeure prononcées à partir de l'examen de 905 dossiers dont 371 mises en demeure directes et 7 mises en demeure après passage en commission chargée du contrôle de la publicité,
- 8 interdictions prononcées à l'issue de l'examen de 15 dossiers, 1 décision d'interdiction a été accompagnée d'une demande de diffusion d'un rectificatif auprès des professionnels de santé concernés.

La commission de publicité a, par ailleurs, adopté 3 recommandations :

- une portant sur l'utilisation des questionnaires (quizz) en publicité professionnelle,
- une concernant les modalités de dépôt des documents promotionnels, et
- une concernant les sources de données pouvant servir de référencement dans les documents promotionnels.

La publicité destinée au grand public
La publicité destinée au grand public fait l'objet d'un contrôle a priori (délivrance d'un visa).
Le contrôle de la publicité grand public concerne les médicaments (visa GP), certains dispositifs médicaux, les objets, appareils et méthodes et les produits présentés comme bénéfiques pour la santé (visa PP)¹.

La publicité auprès du grand public n'est possible que pour les produits non soumis à prescription et non remboursés par les régimes d'assurance maladie. Il existe deux exceptions : les vaccins et les substituts nicotiques, ces deux axes de communication ayant été considérés comme des axes prioritaires de santé publique.

Visa GP

Il s'agit d'un contrôle a priori des publicités. Les projets examinés font l'objet d'une double expertise interne et externe, par des évaluateurs et des spécialistes du domaine intéressé. La commission de publicité propose au directeur général l'attribution de visa GP avec ou sans modification ou le refus.

En 2002, 967 dossiers ont été traités parmi lesquels 191 ont fait l'objet d'un avis favorable, 695 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections, 78 ont été refusés, 3 ont été ajournés (attente d'informations complémentaires)

Cette année, la commission a adopté deux nouvelles recommandations :

- la contre-indication de la grossesse doit obligatoirement figurer dans la publicité ; pour les supports audiovisuels, et doit être mentionnée à l'audio,
- l'indication de la spécialité doit figurer à l'audio dans le cas d'un support audiovisuel.

De nouveaux supports ont été acceptés par la commission :

- pour le comptoir : un chevalet et une boîte de mouchoirs
- pour le pharmacien mais visible du public : une règle, un porte-surligneur et un stylobille
- un présentoir de cartes de rendez-vous chez le dentiste.

Bilan de l'activité de publicité pour les médicaments

Contrôle de la publicité	1998	1999	2000	2001	2002
Publicité médicale					
dossiers déposés	8369	8087	7831	7574	7693
mises en demeure	354	418	461	494	378
interdictions	81	39	27	13	8
suspensions	2				
courriers d'avertissement	288	206	196	393	586
Publicité grand public (Visa GP)					
dossiers déposés	1351	1116	1036	973	967
refus	116	52	71	58	78
Publicité Produits (Visa PP)					
dossiers déposés	Mission encore à la DGS	A partir de juin 87	190	188	155
refus		4	17	20	18
Objets, Appareils et Méthodes (OAM)					
pas de dépôt de dossiers	Mission encore à la DGS	A partir d'octobre 34	74	32	0
interdictions					
Supports Internet déposés					
En publicité professionnelle	3	15	49	92	96
En publicité grand public	-	9	16	22	16

1- Visa PP : voir chapitre sur les dispositifs médicaux et les autres produits de santé

L'admission au remboursement

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

Pour ce faire, l'analyse des données médicales, pharmaceutiques, épidémiologiques et économiques des spécialités pharmaceutiques ainsi qu'une comparaison des spécialités pharmaceutiques 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, qui a aussi 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.

L'admission au remboursement se fonde sur le service médical rendu par le médicament, apprécié sur la base de 5 critères :

- le caractère de gravité de la pathologie
- le caractère curatif, préventif ou symptomatique du traitement
- l'effet thérapeutique ou l'efficacité technique ainsi que les risques liés à l'utilisation
- la place du produit au regard des autres thérapies ou moyens disponibles
- l'intérêt pour la santé publique

Inscription sur la liste des médicaments	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Dossiers examinés en transparence (nouvelles demandes d'inscription et réinscription)	260	450	550	690	738	770	1360	1400	1370 ⁽¹⁾	1240 ⁽²⁾	1090 ⁽²⁾	1012 ⁽²⁾
Spécialités remboursables ⁽³⁾												
- inscriptions	213	124	133	183	223	301	534	414	489	597	398	501
- réinscriptions	129	45	53	74	130	69	222	324	297	547	710	868
- radiations	989	111	213	43	131	890 ⁽⁴⁾	225 ⁽⁴⁾	105 ⁽⁴⁾	251 ⁽⁴⁾	206 ⁽⁴⁾	184 ⁽⁴⁾	106
- modifications	294	181	248	264	346	247	350	576	247	254	480	545
Agrément collectivités ⁽³⁾	326	448	394	568	503	576	869	760	777	555	699	462
- inscriptions dont inscriptions collectivités seules	127	301	262	369	307	252	291	299	307	288	317	260
- radiations	263	57	81	32	205	422 ⁽⁴⁾	173 ⁽⁴⁾	178 ⁽⁴⁾	207 ⁽⁴⁾	202 ⁽⁴⁾	104 ⁽⁴⁾	95
- modifications	193	181	375	630	450	286	615	748	248	≤388	663	910

(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

L'expertise médico-technique sur les médicaments

L'expertise des études médico-économiques

Un groupe de travail, le groupe d'expertise médico-économique (GEME) a été créé en juin 1999 pour conduire une expertise scientifique des études médico-économiques sur les médicaments et les 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.

Sont expertisés uniquement les dossiers destinés au comité économique des produits de santé (ministère de la santé) ou aux différentes commissions de l'Afssaps comme la commission du contrôle de la publicité et du bon usage du

médicament, la commission de la transparence, la commission d'évaluation des produits et prestations.

Ce groupe réunit des économistes nommés par le directeur général de l'Afssaps et le président du comité économique des produits de santé (CEPS). Le secrétariat est assuré par la direction des études médico-économiques et de l'information scientifique (DEMEIS).

En 2002, le GEME a expertisé 15 dossiers contre moins d'une dizaine les années précédentes. Parmi ces 15 dossiers, 9 ont été examinés à la demande du département du contrôle de la publicité et du bon usage du médicament, 4 suite à une saisine du CEPS et 2 à la demande de la commission d'évaluation des produits et prestations.

Point sur les antibiotiques

Programme ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption)

ESAC fait partie, depuis le 15 novembre 2001, de la "Recommandation du Conseil européen relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine". Il est associé au système européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARSS).

L'objectif est de centraliser des données harmonisées et standardisées de consommation et d'utilisation des antibiotiques des différents pays européens. Une base de données européenne pour l'analyse de la consommation et de l'utilisation des antibiotiques pourra ainsi être constituée.

Chaque Etat membre est représenté.

Pour la France, il s'agit de l'Afssaps et du Dr Didier Guillemot de l'Institut Pasteur.

En 2002, l'Afssaps a traité et transmis les données françaises concernant les ventes 1997-2001 des antibiotiques en ville et à l'hôpital exprimées en DDD (Defined Daily Dose).

Enquête sur les antibiotiques

Dans le cadre du plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques, l'Afssaps a réalisé 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.

Les résultats ont été rendus publiques en janvier 2002. Ces résultats ont fait partie des documents fournis pour l'élaboration du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005). Le rapport est disponible sur le site Internet de l'Afssaps.

L'observation des prescriptions et des consommations des médicaments

L'Afssaps (DEMEIS) 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 l'observatoire consistent à recueillir, analyser et diffuser sous les formes appropriées les informations sur les prescriptions et la consommation des médicaments. Le comité d'orientation a été renouvelé le 17 octobre 2000.

Les travaux de l'observatoire sont définis dans le cadre d'une lettre de mission adressée par le ministre de la santé.

Pour 2002, le programme de travail a porté sur :

- un rapport sur l'étude de la prescription, des co-prescriptions et de la consommation des antiulcéreux en ambulatoire. Rapport en cours de réalisation.
- une étude sur les traitements médicamenteux du cancer du sein en France. Etude en cours d'élaboration.
- la mise en place d'un répertoire des études et des sources de données sur l'utilisation et la consommation des médicaments. Répertoire en cours de réalisation.

L'observatoire est également amené à valider les protocoles de suivi " post-AMM " déposés par les laboratoires à la demande du comité économique des produits de santé ou de la

commission de la transparence. En 2002, environ 35 versions de protocoles concernant une quinzaine de spécialités ont été examinés.

Le suivi du marché des spécialités pharmaceutiques

La gestion des taxes annuelles sur les spécialités pharmaceutiques

Les médicaments et les autres produits soumis à une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Afssaps ou par l'Union européenne sont frappés d'une taxe annuelle perçue au bénéfice de l'Afssaps. Les firmes pharmaceutiques redevables de la taxe sont tenues d'adresser à l'Afssaps, au plus tard le 31 mars de chaque année, une déclaration indiquant, pour chaque médicament ou produit, le chiffre d'affaires réalisé au cours de l'année précédente ainsi que le nombre d'unités vendues. Cette déclaration distingue les ventes destinées aux grossistes et aux officines des ventes destinées aux établissements hospitaliers.

En 2002, la gestion de la taxe a porté sur plus de 600 déclarations.

L'analyse des ventes

Dans le cadre de ses missions d'étude, l'Afssaps élabore, 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 Tableau de Bord fournit des données sur les ventes et la consommation des médicaments en France et présente une analyse synthétique du marché pharmaceutique, en ville et à

l'hôpital. Il repère les principales tendances ainsi que les faits les plus marquants, par classe thérapeutique.

Ce recueil statistique annuel a été publié pour la première fois en septembre 2001. Il couvre la période 1998-2000. La seconde édition, actualisée et enrichie par de nouvelles données portant notamment sur les génériques et sur le marché hospitalier, a été rendue publique en octobre 2002. Le rapport peut être consulté sur le site Internet de l'Afssaps.

L'observatoire de la commercialisation

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.

La collecte de ces informations dans une base de données permet de suivre la commercialisation des médicaments une fois qu'ils ont obtenu l'AMM et d'identifier toute fin de commercialisation également. Cette base de données revêt un usage interne et les demandes d'information sont traitées au cas par cas.

En 2002, ce travail a concerné environ 700 présentations.

Les produits biologiques

Evaluer et autoriser les produits biologiques

L'activité d'évaluation des produits biologiques s'applique aux produits biologiques et biotechnologiques : médicaments², produits sanguins labiles, produits de thérapie génique et cellulaire, organes, tissus et les produits thérapeutiques annexes.

Les produits sanguins labiles

L'évaluation préalable à l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles (PSL) est placée à la DEMEB, dans le département chargé spécifiquement de l'évaluation des produits biologiques (DEPB).

La mission consiste à évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits sanguins en liaison avec les autres structures de l'Afssaps chargées de l'inspection, du contrôle de qualité, des dispositifs médicaux et des vigilances (hémovigilance, matériovigilance, réactovigilance etc.).

Cette mission peut se résumer ainsi :

- évaluation des PSL et avis sur les sujets relatifs à ces produits,
- participation à la veille scientifique pour la sécurité sanitaire des produits sanguins,
- participation à la mise à jour du cadre réglementaire français et à l'élaboration de la réglementation européenne.

L'évaluation des PSL est articulée autour d'un groupe de travail (GTE-PSL) créé auprès du directeur général de l'Afssaps le 23 novembre 1999 dans le cadre des missions confiées à l'Afssaps par la loi du 1^{er} juillet 1998.

Le 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 PSL et les dispositifs médicaux. Le groupe évalue la qualité, la sécurité d'emploi des produits pour le donneur et pour le receveur, sur la base de dossiers documentés présentés par l'EFS. Le cas échéant, il peut se prononcer sur l'efficacité des nouveaux PSL ne figurant pas sur la liste officielle des PSL. Il évalue également la qualité et la sécurité des PSL obtenus au

moyen de nouveaux procédés de prélèvement et/ou de préparation. Dans ce cadre, il peut 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.

En 2002, le GTE-PSL s'est réuni 5 fois et a examiné 17 dossiers, dont 1 concernait à la fois des concentrés de globules rouges d'aphérèse, des concentrés de plaquettes d'aphérèse et du plasma d'aphérèse :

- 14 nouveaux dossiers ont donné lieu à une autorisation de préparation, de distribution et d'utilisation thérapeutique de 11 PSL.
- 3 compléments de dossiers ont été demandés.

Evaluation des PSL : bilan 2002

Evaluation des concentrés de globules rouges déleucocytés : 4 dossiers

- g 3 autorisations de préparation, de distribution et d'utilisation thérapeutique de 2 PSL.
- g 1 complément de dossier.

Evaluation des concentrés de plaquettes déleucocytés : 3 dossiers

- g 3 autorisations de préparation, de distribution et d'utilisation thérapeutique d'1 PSL.

Evaluation des plasmas déleucocytés : 5 dossiers

- g 4 autorisations de préparation, de distribution et d'utilisation thérapeutique de 2 PSL.
- g 1 complément de dossier.

Les produits de thérapie génique et cellulaire

Les thérapies géniques et thérapies cellulaires sont définies par la loi sur la bioéthique du 28 mai 1996.

Les produits de thérapie génique sont définis comme "tout produit visant à transférer du matériel génétique". Ce sont :

- des plasmides, nus ou vectorisés ;
- des virus (adénovirus, rétrovirus) ou des cellules les produisant ;
- des cellules génétiquement modifiées.

Ces produits peuvent être utilisés directement chez le patient (utilisation in vivo) ou 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. L'intérêt 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.

Les produits de thérapie cellulaire sont des produits biologiques à effet thérapeutique issus de la préparation de cellules humaines ou animales, 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), ou allogéniques (les cellules sont prélevées chez des donneurs, puis administrées au patient), ou encore xénogéniques (les cellules sont prélevées sur des animaux et administrées au patient, après préparation).

Dispositif réglementaire

Le décret n° 2001-909 du 1er octobre 2001 précise les modalités d'autorisation applicables aux :

- établissements ou organismes qui préparent, transforment, conservent et distribuent les cellules ou les produits de thérapie génique et cellulaire,
- produits ou procédés
- essais cliniques utilisant ces produits.

Essais cliniques

Pour les produits de thérapie génique

L'essai est autorisé après validation par l'Afssaps des données fournies au niveau de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit, de la pertinence du protocole clinique et des risques pour l'environnement (réglementation concernant les organismes génétiquement modifiés (OGM)). L'Afssaps consulte dans ce cadre les commissions compétentes : la commission de génie génétique et la commission d'étude de la dissémination des produits issus de génie biomoléculaire et recueille l'accord du ministère chargé de l'environnement.

Depuis 1993, 53 essais ont été évalués, dont 5 pendant l'année 2002 : 2 ont reçu une autorisation d'essai clinique et 3 ont fait l'objet d'un complément d'information. Concernant ces derniers, le promoteur a finalement abandonné la procédure pour 2 d'entre eux. Sur l'ensemble des essais évalués en 2002, 4 essais concernent une stratégie de thérapie génique in-vivo et 1 essai concerne une stratégie ex-vivo. L'Afssaps a également pris une décision de suspension en cours d'année pour un essai préalablement autorisé.

13 effets indésirables graves ont été également déclarés en 2002.

Pour les produits de thérapie cellulaire

142 essais ont été évalués depuis 1996, dont 28 nouveaux pendant l'année 2002. Parmi ces 142 essais, 73 ont été autorisés et 4 refusés.

Bilan des essais cliniques 2002

	Autres Cellules	Cellules souches hématopoïétiques	TOTAL
Nouvelles Demandes * (avis rendu en 2002)			
Autorisations	14	11	25
Sursis à statuer	21	8	29
Refus	2	0	2
Amendements			
Avis favorable	20	0	20
Sursis à statuer	1	0	1
Réponses suite à une nouvelle demande			
Avis favorable	6	5	11
Compléments			
Avis favorable	3	4	7
TOTAL	67 (70,5 %)	28 (29,5 %)	95

* dossiers déposés en 2001/2002

Mise en demeure de suspension d'essais ayant débuté	2
Effets indésirables graves déclarés en 2002	65

Importation et exportation de cellules à usage thérapeutique

En 2002, ont été délivrées :

- 89 autorisations d'importation, dont
 - 60 % de cellules souches périphériques
 - 23 % de cellules issues du sang placentaire
 - 17 % de lymphocytes)
- 22 autorisations d'exportation, dont
 - 17,5 % de cellules souches périphériques
 - 43,5 % de cellules issues du sang placentaires
 - 39 % de lymphocytes.

Les tissus

Le décret sur les modalités d'autorisation des banques de tissus (établissements publics de santé et organismes exerçant des activités en lien avec les tissus) a été publié en août 1999.

Un état des lieux des procédés mis en œuvre par chaque banque de tissu a été réalisé, dans ce cadre, par la DIE avec le concours de la DEMEB, pour délivrer les autorisations "Banques de Tissus" et les autorisations d'activités importation / exportation.

Le décret n° 2002-1125, publié le 2 septembre 2002, prévoit une autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation des tissus du corps humain et de leurs dérivés mis en œuvre pour un usage thérapeutique.

Un travail de révision du décret et des arrêtés relatifs à la qualification biologique des organes, tissus et cellules est actuellement en cours de finalisation. Des groupes de travail vont être organisés en 2003 pour réaliser une évaluation par type de tissus et permettre à l'Afssaps de délivrer les autorisations de procédés/tissus prévues par la loi.

Les 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. Il s'agit également de 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 a été rédigé en 2002.

Dans l'attente, l'Afssaps évalue la sécurité virale des PTA intervenant dans les procédés de préparation, transformation, conservation des cellules et des tissus et des essais cliniques de thérapie cellulaire et de thérapie génique (procédé ex-vivo).

Surveiller les produits biologiques

L'hémovigilance

L'hémovigilance relève de l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs. Elle consiste à 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 composé 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. Au plan national, le système est coordonné par l'Afssaps (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 et à l'occasion d'un congrès national réunissant près de 700 professionnels organisé annuellement en décembre.

Le recueil des incidents transfusionnels
Le nombre d'incidents transfusionnels est stable depuis près de cinq ans.

Le taux de déclaration annuel (environ 1200 pour des incidents de gravité 2, 3 et 4) est en diminution par rapport aux années précédentes. Cela s'explique par 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 est en légère augmentation (environ 7000).

Une hétérogénéité des déclarations (géographique et chronologique) persiste, entraînant un rattrapage des déclarations en fin d'année et un débordement sur l'année suivante. Comme les années passées, l'incidence des incidents transfusionnels ne peut donc pas être

estimée avec exactitude et cinq à six mois sont nécessaires pour tenir compte à la fois du retard de saisie et du délai pour clore les dossiers d'investigations. La comparaison avec la même période de 2001 rend très probable une stabilité de l'incidence à 3,1 pour 1000 PSL distribués pour l'année 2002.

Un rapport détaillé de l'activité 2001 a été préparé à partir des données consolidées recueillies jusqu'au mois de juillet 2002. Ce document permet également la comparaison avec les données des années antérieures pour les principaux indicateurs épidémiologiques et types d'incidents transfusionnels. Il est consultable sur le site Internet de l'Afssaps.

Recueil des incidents transfusionnels

Fiches d'incidents transfusionnels (FIT) " Alerte " de 1998 à 2002

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	dont RAI
FIT "alerte" 1998		208	1 683	168	38	2 097	891
Pourcentage		9,9%	80,3%	8,0%	1,8%	100,0%	42,5%
FIT "alerte" 1999		230	1 691	188	30	2 139	945
Pourcentage		10,8%	79,0%	8,9%	1,4%	100,0%	100,0%
FIT "alerte" 2000		309	1 681	175	45	2 210	1 056
Pourcentage		14,0%	75,9%	8,0%	2,1%	100,0%	100,0%
FIT "alerte" 2001		115	1 295	220	59	1 689	581
Pourcentage		6,8%	76,7%	13,0%	3,5%	100,0%	100,0%
FIT "alerte" 2002	3	99	592	193	44	931	158
Pourcentage	0,3%	10,6%	63,6%	20,7%	4,7%	100,0%	100,0%

Depuis 2001, les incidents de grade 2, liés à l'apparition d'anticorps anti-érythrocytaires ne sont plus obligatoirement déclarés à l'Agence.

Fiches d'incidents électroniques – données globales

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Nombre FIT	54	41 004	14 258	1 698	348	57 362
Pourcentage	0,1%	71,5%	24,9%	3,0%	0,6%	100,0%

Données, Base GIFIT 10/03/03

... dont RAI (1998-2002)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
1998		85	1 486	2	1	1 574
1999		76	1 503	1		1 580
2000		38	1 463			1 501
2001		29	1 472	1		1 502
2002 *		19	1 264			1 283

* Données, Base GIFIT au 10/03/03

Années de déclaration de l'incident selon l'année de survenue

	Année de déclaration de l'incident										Toute années
	Autres années	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002 *	
Autres années	685	9	26	149	193	189	150	81	112	64	1 658
1994	1	500	52	26	31	57	38	26	15	11	757
1995	2		2 697	101	49	41	46	17	10	7	2 970
1996	3		1	5 633	175	64	37	16	14	13	5 956
1997	3				7 404	241	36	21	15	11	7 731
1998	1				1	7 651	172	39	23	14	7 901
1999	1						7 618	185	38	14	7 856
2000	3							7 550	161	11	7 725
2001	0		1						7 654	156	7 811
2002*	65									6 931	6 997
Toutes années	764	509	2 777	5 909	7 853	8 243	8 097	7 936	8 042	7 232	57 362

* Données, Base GIFIT au 10/03/03

Répartition des incidents d'imputabilités 3 et 4 par type de produits 1998-2002

	CGR	Plaquettes	Plasma	Autres	Total
1998	2 349	1 137	83	52	3 621
1999	2 309	1 073	98	37	3 517
2000	2 159	1 163	83	29	3 434
2001	2 107	1 125	73	63	3 368
2002*	1 837	1 031	31	49	2 948

* Données, Base GIFIT au 10/03/03

Les incidents par contamination bactériologique des PSL sont étudiés par un groupe d'experts chargés de valider les informations recueillies sur ces incidents. En 2002, plus de 60 dossiers ont été revus par ce groupe, permettant un reclassement d'environ 20 dossiers.

Un groupe de travail a préparé un nouveau texte de recommandations destiné aux correspondants d'hémovigilance, aux établissements de santé et aux laboratoires de bactériologie effectuant les recherches de germe. La centralisation nationale des souches microbiennes responsables pour comparaison a été adoptée et sera mise en place en 2003.

Les accidents par erreurs d'identification ou d'attribution restent une préoccupation majeure de l'hémovigilance, car ils sont toujours liés à une ou plusieurs erreurs humaines. Malgré les actions de formation et de prévention, ces erreurs persistent même si leur nombre total a légèrement diminué. Un nouveau texte

d'encadrement 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) est en voie de publication. Dans le même temps, une étude prospective et analytique sur les dispositifs de contrôle ultime au lit du patient a été réalisée par la DEDIM, en vue de rendre ces dispositifs plus homogènes et performants. Elle a permis d'émettre des recommandations pour les fabricants de dispositifs et le retrait de certains dispositifs non conformes.

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. Cette étude a été réalisée avec une participation de plus de 85% des établissements de santé, et a porté sur un sondage de 1284 produits sanguins labiles. Les résultats seront présentés lors du prochain congrès national de transfusion sanguine.

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

L'Afssaps a initié un projet de télé-déclaration e-FIT qui atteint sa phase de finalisation. Le cahier des charges définitif a fait l'objet d'un marché public publié et les résultats sont attendus pour les premiers mois de l'année 2003. La prestation devrait démarrer durant le premier semestre 2003 pour une mise en production fin 2003-début 2004. Il s'agit d'un projet majeur permettant l'élargissement du réseau électronique de télé-déclarations à l'ensemble des 2000 acteurs de l'hémovigilance répartis dans les établissements de transfusion sanguine, les établissements de soins et les DRASS utilisant le système d'accès sécurisé de la carte professionnelle de santé.

Relations avec les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance

L'activité d'hémovigilance réunit régulièrement les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) pour faire le point et échanger sur des sujets d'intérêt commun :

- agréments des EFS,
- agrément des dépôts de sang,
- déclaration des incidents transfusionnels,
- suivi des patients transfusés,
- réécriture des bonnes pratiques,
- distribution des PSL.

Des déplacements ont été également organisés dans les DRASS de Midi-Pyrénées, Aquitaine, Poitou-Charentes pour rencontrer les Directeurs des DRASS et les CRH sur leur lieu d'exercice.

Enfin, chaque coordonnateur régional d'hémovigilance a rédigé un rapport d'activité. Les 24 rapports établis à partir d'une trame élaborée en lien avec les CRH ont été adressés à l'Afssaps et ont fait l'objet d'une synthèse adressée au sein du ministère de la santé et aux agences de sécurité sanitaire.

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 été mis en place pour mettre en forme les normes de traçabilité approuvées par l'AFNOR. Un outil de vérification de la conformité des logiciels aux normes est maintenant disponible pour les projets régionaux, ainsi qu'un document électronique d'implémentation des normes et codifications. Fin 2002, 14 régions métropolitaines étaient dotées de projets à des stades diversement avancés : 5 projets sont en phase d'expérimentation d'échanges de messages entre établissements de santé et établissements de transfusion sanguine, 3 projets sont en phase d'échanges de routine.

La biovigilance

La biovigilance est née sous la forme d'une exigence formulée dans le cadre de la loi de bioéthique en juillet 1994.

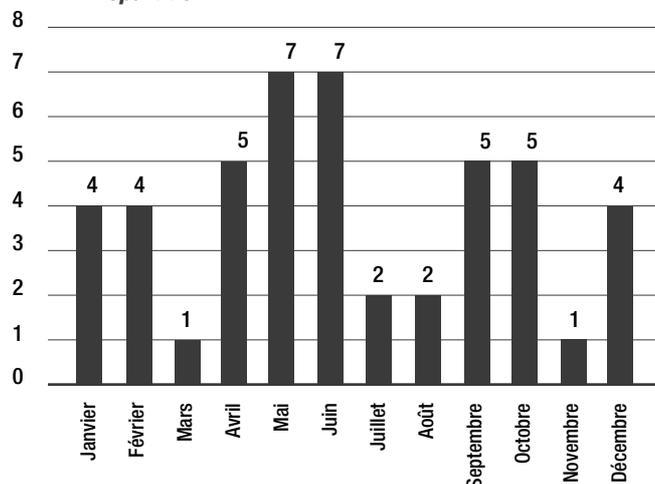
Elle réunit l'ensemble des procédures de surveillance organisée pour recueillir et évaluer les informations sur tout incident ou effet indésirable lié aux éléments et produits issus du corps humain (organes, tissus, cellules) ou d'origine animale, utilisés à des fins thérapeutiques, les produits qui en dérivent (produits de thérapie génique et cellulaire), les dispositifs médicaux les incorporant ainsi que les produits thérapeutiques annexes (PTA). Le décret fixant les conditions dans lesquelles s'exerce la biovigilance est en cours de publication.

Le système national de biovigilance est animé par la cellule de biovigilance (DEMEB) en étroite collaboration avec le département de l'évaluation des produits biologiques. La cellule a en charge la réception, l'évaluation des déclarations d'incident de biovigilance et met en place les procédures d'échanges avec les différentes directions de l'Afssaps et l'Établissement français des greffes (EFG).

Point sur les signalements

En 2002, 47 signalements ont été notifiés à la cellule biovigilance.

Répartition



Notificateurs

Source	Nombre de cas total : 47
Externe Afssaps	
EFG	35
Laboratoire producteur de greffons	3
CRPV	1
Interne Afssaps	
DEDIM	5
Hémovigilance	2
Département des produits Biologiques	1

L'EFG est le premier notificateur, avec 75 % des incidents. Des cas peuvent être signalés par l'hémovigilance ou la matériovigilance. En 2002, trois incidents ont été signalés pour la première fois par un laboratoire producteur de greffons.

Produits concernés

Les produits ayant fait l'objet d'un signalement se répartissent entre :

- les organes (PMO, rein, foie, cœur, moelle osseuse),
- les tissus (cornée, os, vaisseau)
- les cellules (CSH).
- les PTA (PTA rein et cornée principalement).

D'autres produits, comme les PSL administrés lors d'une greffe, sont parfois en cause.

Classification des signalements

La grande hétérogénéité des signalements rend la classification difficile. Certains signalements peuvent être en effet des cas frontières de deux ou plusieurs classes : par exemple, la présence d'un germe chez le donneur, retrouvé dans un ou plusieurs PTA et chez un ou plusieurs receveurs.

Néanmoins, les incidents peuvent être classés de la manière suivante :

incidents infectieux (23) PTA / Banque de tissu ; Sérologies dépistage donneur ; Séroconversion d'un marqueur chez le receveur ; Infections autres (donneur ou receveur)
incidents tumoraux (donneur ou receveur) (4)
incidents de test de laboratoire (5)
incidents concernant la qualité du greffon (rejet, rupture...) (6)
incidents avec d'autres manifestations cliniques (2)
incidents de PTA autres que contamination (4)
incidents divers (3)

Les dossiers infectieux représentent la moitié des incidents déclarés. Ils concernent majoritairement des problèmes survenus chez les receveurs. Parmi les 23 incidents, 5 ont eu des conséquences graves. Parmi les signalements, la gravité des infections à *Candida albicans* a provoqué une détransplantation de rein dans 2 cas et une détransplantation de cornée dans 1 cas. Le décès d'un greffé de rein à la suite à une anguillulose rénale a été également constaté, ainsi qu'une détransplantation de cornée à J+17 pour endophtalmie à *Alternaria*.

Par ailleurs, on a pu noter le signalement de 6 séroconversions, dont 3 à CMV et 3 à HCV. Dans 4 cas, les patients avaient également reçus des PSL dans le cadre de la greffe (2 greffes osseuses, 1 greffe de moelle allogénique et 1 greffe de rein). La contamination de 2 PTA de rein ainsi qu'un problème de contamination par un champignon filamenteux dans une banque des yeux ont été également signalés.

Des incidents liés à un rejet ou une rupture de greffon ont été constatés. Un transplanté hépatique est décédé à J+9 pour rupture d'un greffon artériel. Un patient greffé d'une cornée a été détransplanté pour cause de rejet à plus 8 mois. Deux greffons veineux fabriqués par le même laboratoire ont provoqué une

ré-intervention pour cause de faux anévrisme dans le premier incident et pour cause de déchirure dans le second. Enfin, un greffon osseux a été déposé en raison d'une forte réaction inflammatoire.

Par ailleurs, trois retraits de lot de PTA ont été effectués, mais aucun incident avec l'utilisation de ces produits n'a été rapporté.

Contrôler et inspecter les produits biologiques

Le contrôle en laboratoire

Le contrôle des produits sanguins labiles (site de Saint-Denis)

Le contrôle de la qualité et la sécurité microbiologique des produits sanguins labiles (concentrés globulaires, plaquettes, plasma frais congelé) a concerné un total de 617 unités issues des établissements de transfusion sanguine.

Aucune contamination bactérienne n'a été observée en 2002.

Par contre, 4 non conformités concernant le contenu en leucocytes résiduels de C.G.R. déleucocytés ont conduit à une alerte de matériovigilance pour un dispositif médical (filtre de déleucocytation). En outre, 3 détections d'anticorps anti-érythrocytaires rares ont été mises en évidence dans des PFC et PVA (plasma frais congelés et plasma viro atténués) et ont été à l'origine d'une enquête auprès des donneurs.

Le suivi du contrôle de qualité interne des EFS et du contrôle externe exercé par la DLC en matière de déleucocytation des PSL a permis de proposer un nouvel arrêté de normes de leucocytes résiduels dans les produits sanguins labiles.

Le contrôle des produits de thérapie cellulaire (site de Saint-Denis)

En 2002, 154 échantillons de cellules souches hématopoïétiques et de cellules dendritiques, ont été contrôlés, dont 90 dans le cadre du contrôle national de qualité externe des centres de production/conservation/stockage.

Ces contrôles ont permis de publier, avec la collaboration des 33 sites producteurs français, un référentiel de règles de bonnes pratiques pour le contrôle bactériologique de ces produits.

Ce référentiel sera également communiqué aux instances européennes de pharmacopée pour engager une réflexion sur les normes de qualité bactériologiques des cellules souches hématopoïétiques.

De plus, une échantillonthèque de sang de cordons, comportant un stock d'ampoules congelées, dûment qualifiées au plan biologique et bactériologique a été préparée à partir d'échantillons adressés par les sites de production afin de préparer les contrôles de ces produits pour 2003.

Le contrôle des produits de thérapie génique (site de Montpellier)

En 2002, la mise au point de méthodes de contrôle des produits de thérapie génique dans les laboratoires du site de Vendargues a été poursuivie avec :

- 9 protocoles d'étude,
- 51 rapports d'essai,
- 8 rapports de fin d'étude
- 2 notes de synthèse.

Les analyses ont porté principalement sur les vecteurs non viraux de thérapie génique, à savoir les plasmides et les vecteurs synthétiques de type lipide cationique.

Par ailleurs, six banques cellulaires ont été établies à partir d'ampoule mère de lignées cellulaires nécessaires à la mise en place des contrôles de vecteurs viraux de thérapie génique. La mise en place de ces contrôles va nécessiter un aménagement et une extension de l'agrément des locaux du site de Montpellier (notamment pour la manipulation des rétrovirus), tandis que le site de Lyon participera à la mise en place des contrôles en prenant en charge une partie de ceux-ci dans la logique

de ses thématiques usuelles virales (adenovirus et poxvirus) après avoir obtenu son agrément.

Les premières manipulations utilisant l'animal de laboratoire ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité de transfert et d'expression des vecteurs plasmidiques in vivo. L'expression du transgène a été mise en évidence sur coupes histologiques de tissus après inoculation intramusculaire d'un plasmide codant un gène marqueur chez le rat.

Enfin, les laboratoires et la pharmacopée ont fortement collaboré au projet de création d'un groupe de travail à la Pharmacopée européenne qui devrait se réunir pour la première fois en 2003 sur les thèmes de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire.

Le suivi administratif des établissements

Les banques de tissus

Le décret du 30 août 1999 a soumis à autorisation l'activité de "banque de tissus". Au 31 décembre 2002, 32 banques sont autorisées sur le territoire national, comprenant 48 sites d'activité. 5 demandes d'ouverture de banques ont été déposées pendant l'année, dont 3 au titre des activités d'importation et d'exportation de tissus. 8 dossiers de modifications techniques ont été déposés et donné lieu à autorisation. 10 dossiers ont été étudiés dans le cadre de modification ou d'ouverture d'activités. 3 mises en demeure ont été adressées dans l'année mais aucune décision de suspension ou d'interdiction n'a été établie, les différentes banques s'étant engagées dans un processus de mise en conformité.

Les conditions d'autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation des tissus humains et de leurs dérivés mis en œuvre en vue d'un usage thérapeutique ont été modifiées par le décret n° 2002-1125 du 2 septembre 2002. Ces nouvelles dispositions imposent qu'un

dossier de demande d'ouverture de banque et un dossier d'autorisation de procédé soient déposés simultanément. Néanmoins, le texte prévoit que les établissements et organismes concernés sont autorisés à poursuivre la mise en œuvre du ou des procédés décrits dans le dossier présenté lors de la demande d'autorisation de banque jusqu'à la décision du directeur général de l'Afssaps.

L'Agence établit chaque année un état exhaustif des banques de tissus autorisées.

L'état 2002 comporte d'une part toutes les autorisations en vigueur au 31 décembre, d'autre part des extraits de la législation en vigueur applicable à ces établissements.

Les établissements de transfusion sanguine
En 2002, les établissements de transfusion sanguine ont fait l'objet de 2 mises en demeure et de 4 lettres d'avertissement. Par ailleurs, deux modifications ont été autorisées et un nouvel agrément a été délivré. Au total, 18 établissements de transfusion sanguine régionaux sont actuellement autorisés, regroupant 249 sites.

Les établissements ou organismes fabriquant des produits de thérapie cellulaire ou des produits de thérapie génique
L'Afssaps a collaboré à la rédaction de l'arrêté fixant le contenu des dossiers d'autorisation, de renouvellement et de modification de l'autorisation des établissements ou organismes exerçant des activités de préparation, de conservation, de distribution et de cession de cellules et de produits de thérapies génique et cellulaire (hors spécialités pharmaceutiques ou médicaments fabriqués industriellement). Elle a également contribué à l'élaboration de la réglementation relative aux procédés et produits de thérapies génique ou cellulaire. Les travaux concernant la mise en œuvre effective des textes réglementaires pour ces autorisations se sont poursuivis par la constitution d'un dossier technico-réglementaire dont l'élaboration devrait être terminée en 2003.

L'inspection sur site

Les produits sanguins labiles

Les inspecteurs des produits sanguins labiles ont effectué 94 inspections en 2002, chaque mission mobilisant 1 à 2 inspecteurs sur une durée de 1 à 4 jours.

85 inspections ont été réalisées dans le cadre de l'inspection régulière des établissements de transfusion sanguine parmi lesquelles 4 inspections ont donné lieu à un avertissement, 2 à une mise en demeure. Ces inspections de routine ont été complétées sur site par la vérification de la mise en œuvre des mesures correctives prises par les ETS suite aux réserves stipulées dans les notifications d'agrément des ETS.

4 enquêtes ont été diligentées suite à des incidents transfusionnels et 3 demandes d'agrément des ETS ont fait l'objet d'une visite de conformité. 2 inspections concernant plus particulièrement le contrôle des activités de laboratoire des ETS ont été réalisées avec les services déconcentrés.

Parallèlement, la procédure d'avis technique d'autorisation des dépôts de sang des établissements de santé, engagée en liaison avec les services déconcentrés, s'est poursuivie. 154 dossiers ont été instruits et ont donné lieu à :

- 58 avis favorables
- 86 avis favorables avec réserves
- 10 avis défavorables.

Dans ce cadre, une base de gestion informatique a été développée ; elle répertorie les 723 dépôts actuellement enregistrés ainsi que des sites transfusionnels distributeurs auxquels ils sont rattachés.

Une grande partie de l'année 2002 a été consacrée à la réécriture des bonnes pratiques transfusionnelles, publiées entre 1993 et 1995, selon le modèle des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique. L'ensemble des textes existants a été profondément remanié. Les nouveaux textes ont été rédigés avec l'objectif de définir des "principes", c'est-à-dire des lignes directrices et non plus des procédures ou des modes opératoires. Ce travail, initialisé en février 2002, est le fruit d'une longue collaboration entre l'EFS et l'Afssaps. Il doit être achevé début 2003.

Les organes, tissus et cellules

L'année 2002 a porté sur 2 principaux domaines, à savoir l'inspection des banques de tissus et le soutien technique aux services déconcentrés du ministère pour l'inspection des sites préleveurs de tissus et d'organes.

16 sites ont été inspectés dont 11 banques de tissus, 2 centres de thérapie cellulaire et 3 sites de prélèvement de tissus ou d'organe.

Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Les dispositifs médicaux (DM)

Ils se répartissent en trois grandes catégories : les consommables de soin, les implants actifs ou passifs, et les équipements biomédicaux.

La mise sur le marché des dispositifs médicaux est régie par des directives européennes dites de " nouvelle approche ". La nouvelle approche prévoit :

- la libre circulation dans l'Espace économique européen des dispositifs porteurs du marquage CE,
- l'apposition du marquage CE par le fabricant du dispositif, préalablement à la mise sur le marché, après certification de conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité.

Les dispositifs sont répartis en 4 classes (I, IIa, IIb, III), correspondant à des risques croissant de I à III. A chaque classe correspondent des procédures d'établissement de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité, plus ou moins contraignantes. Le respect de ces procédures permet l'apposition du marquage CE et la libre circulation du dispositif médical dans la communauté européenne. En fonction du risque associé à l'utilisation du dispositif, la conformité est attestée soit par le fabricant seul, soit par un organisme habilité par l'autorité compétente de chaque État membre de l'Union européenne, et notifié à la Commission européenne. En France, il s'agit du G-MED.

Le principe de la " nouvelle approche " fait reposer sur les autorités nationales la responsabilité d'une surveillance du marché et de centraliser les données de vigilance. L'Afssaps contrôle les conditions de mise sur le marché et la conformité à la réglementation (examen de dossiers, contrôles de produit, inspections chez les fabricants), évalue les incidents déclarés en matériovigilance et prend les mesures nécessaires par décision du directeur général, en application de l'article L.5312-1 et L.5312-2.

Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV)

Ils regroupent à la fois les réactifs de laboratoire, les tests d'autodiagnostic destinés au public, ou les tests utilisés par les médecins, mais aussi les automates et instruments de laboratoire spécifiques de diagnostic médical, les tubes de prélèvement, etc...

Ils sont actuellement mis sur le marché selon deux réglementations en vigueur : le marquage CE ou l'enregistrement préalable. Depuis 1982, les réactifs de laboratoire sont soumis à un régime national déclaratif, renforcé d'une obligation d'enregistrement auprès de l'Agence depuis l'intervention de la loi du 18 janvier 1994. Le décret n° 96-351 du 19 avril 1996 décrit les modalités d'application relatives à l'enregistrement des réactifs, préalablement à leur mise sur le marché. Il prévoit également des réévaluations périodiques après commercialisation. A l'issue de ces réévaluations, l'Afssaps peut prendre des mesures de retrait provisoire ou définitif. La procédure d'enregistrement s'appuie sur une commission d'experts, la commission consultative d'enregistrement des réactifs, ainsi que sur différents groupes de travail. Cette réglementation disparaîtra le 7 décembre 2003.

L'adoption de la directive européenne n° 98/79/CE du 27 octobre 1998 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, soumet les DIV au marquage CE avant la mise sur le marché des produits. Cette directive de " nouvelle approche ", comme pour les dispositifs médicaux, est fondée sur l'engagement et la responsabilité des industriels à mettre sur le marché européen des produits conformes à des exigences essentielles de conception, de fabrication et de performance. Lorsque les produits sont marqués CE, les industriels déclarent la mise sur le marché à l'Afssaps. La directive est applicable depuis le 7 juin 2000 et sera obligatoire à compter du 7 décembre 2003.

Pour les DMDIV les plus sensibles (annexe 2 de la directive n° 98/79/CE), il existe, des procédures contraignantes auxquelles l'industriel doit se conformer, notamment au niveau du contrôle de la conformité par des organismes

habilités par les autorités compétentes des Etats membres et notifiés à la Commission.
 Pour la France, le G-MED est également l'organisme notifié pour les DMDIV et les spécifications techniques communes (STC).

Depuis 1994, la France était le seul pays en Europe qui évaluait les réactifs avant leur mise sur le marché. Avec la nouvelle réglementation,

l'Afssaps continuera à maintenir un haut niveau de qualité et de sécurité des produits par une surveillance du marché avec vérification de la conformité du marquage CE, mais aussi par le contrôle et la réévaluation des performances des produits sur le marché et des catégories de dispositifs.

Ainsi la politique de l'Agence en matière de contrôle du marché sera maintenue.

Evaluer les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Evaluer le bénéfice/risque des dispositifs médicaux

Conformément aux dispositions prévues par les directives européennes en matière de dispositifs médicaux, l'évaluation du bénéfice/risque 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.

Le travail d'évaluation s'accompagne d'une activité d'élaboration de référentiels. Quelle que soit son origine, l'évaluation menée peut conduire à définir des conditions particulières ou des restrictions d'utilisation. L'évaluation du

rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux est à la fois interne et externe. Elle repose pour certains thèmes sur la constitution de groupes d'experts externes dont les travaux sont coordonnés par les évaluateurs de la DEDIM.

En 2002, le processus d'évaluation a été scindé pour constituer :

- une veille et une évaluation clinique >> investigations cliniques, déclaration des dispositifs médicaux à potentiel élevé de risques,
- une évaluation et un contrôle de marché >> dispositifs médicaux d'origine animale, référentiels techniques contrôle qualité, évaluation pré-clinique.

Thèmes engagés en 2001 et poursuivis en 2002

Thèmes	Actions menées
Evaluation des prothèses mammaires implantables (PMI) dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Participation à la publication d'une directive européenne reclassant les PMI en classe III suite à la demande de la France ☞ Emission d'un protocole de suivi ☞ Mise en place de tests de suintement avec la DLC
Evaluation et contrôle du marché des appareils de mesure automatique de la pression artérielle	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Elaboration d'une liste de produits validés cliniquement ☞ Acquisition et tests des appareils par un prestataire extérieur
Contrôle du marché des gants latex	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Mesure par la DLC des allergènes du latex ☞ Suivi des fabricants " hors normes "
Contrôle du marché des produits de comblements de rides	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Demande d'informations aux fabricants et synthèse des données transmises
Contrôle du marché des produits de désinfection à l'acide peracétique	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Contact et demande d'informations aux fabricants
Contrôle du marché des laveurs désinfecteurs d'endoscopes	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Contact et demande d'informations aux fabricants
Contrôle du marché des petits stérilisateur	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Contact et demande d'informations aux fabricants

Thèmes engagés en 2002

Thèmes	Actions menées
Ré-évaluation des amalgames dentaires	- Travaux préliminaires à la constitution du groupe de travail notamment sur l'actualisation de la bibliographie
Contrôle du marché des lampes flash	- Contact et demande d'informations aux fabricants
Evaluation des interactions entre les dispositifs médicaux implantables actifs et d'autres DM	- Constitution d'un groupe de travail - Demande d'informations aux fabricants

Parallèlement à ces travaux, des actions permanentes sont conduites dans le cadre de l'évaluation des dispositifs médicaux :

- l'évaluation des dispositifs médicaux incorporant des produits d'origine animale (38 dossiers traités)
- l'évaluation des dossiers d'investigations cliniques (235 dossiers traités) et des effets indésirables graves (212 événements déclarés), avec la création d'un groupe de travail permanent pour prendre en charge l'évaluation de ces dossiers
- l'enregistrements des dispositifs médicaux à potentiel élevé de risques (112 enregistrements depuis octobre 2002 au moment de leur mise en service)
- l'enregistrement des fabricants de dispositifs médicaux de classe I (380 enregistrements)
- la délivrance de certificat de libre vente (370 certificats)
- l'aide apportée aux développements des référentiels techniques (mammographie, radiothérapie) dans le cadre du contrôle qualité des dispositifs médicaux
- l'aide apportée à la DEMEIS pour le développement de cahiers des charges (fauteuil roulant, diffuseur portable,...), élaborés à la demande de la commission d'évaluation des produits et prestations
- les réponses aux sollicitations très nombreuses des fabricants, des établissements de soins, des autres institutions...

L'objectif pour les années à venir concerne le développement et la consolidation des méthodes de travail, la définition et la mise en œuvre d'un programme d'évaluation et de contrôle de marché annuel, voire pluriannuel.

Evaluer le bénéfice/risque des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

En 2002, 359 réactifs ont été enregistrés conformément au décret de 1996, et 253 nouveaux dossiers ont été déposés.

Les disciplines les plus représentées étaient la biochimie et l'immuno-hématologie. Pour certains réactifs de virologie (VIH, hépatite B, hépatite C), les industriels ont adressé à l'Afssaps, conformément à la réglementation, 838 fiches de contrôle de lots de réactifs avant leur mise sur le marché. De plus, l'Agence a procédé au contrôle technique des lots de réactifs de détection de l'antigène HBs présents sur le marché français.

Parallèlement à la diminution de l'enregistrement, une augmentation des déclarations de marquage CE est observée en raison du double contexte réglementaire. Ces déclarations, au nombre de 2675 en 2002, concernent des produits ou des catégories de produits, les disciplines les plus représentées étant la biochimie et la bactériologie. Les dispositifs déclarés sont très majoritairement des réactifs de laboratoire.

Répartition des déclarations par discipline

Discipline	Nombre de déclarations	%
Biochimie	1643	36.5
Bactériologie	952	21.1
Hématologie	308	6.8
Pluridisciplinaire	3	0.1
Auto-test	60	1.3
Culture cellulaire	140	0.3
Immunologie	768	17.1
Parasitologie/Mycologie	77	1.7
Génétique	4	0.1
Immuno-hématologie	41	0.9
Virologie	390	8.7
Tube	4	0.1
Autre	5	0.1
Anatomo-pathologie	9	0.2
Automate	32	0.7
Discipline imprécise	22	0.5
RIA	45	1
Total	4502 (4503-1 doublon)	

Statistiques au 20 février 2003

Ces déclarations proviennent de 177 fabricants et 46 mandataires. 281 d'entre elles concernent un produit relevant d'un organisme notifié. 21,8 % correspondent à des dispositifs précédemment enregistrés conformément au décret n° 96-351.

Deux évaluations techniques ont été finalisées : celle des réactifs de dosage de la fraction b libre de l'hCG et celle des tests de diagnostic rapide des angines à Streptocoque A. L'évaluation comparative sur un panel commun d'échantillons de tous les réactifs de détection des anticorps anti-CMV de type IgG a donné lieu à une première information aux biologistes courant 2002, qui sera complétée en 2003. L'évaluation des cartes de contrôle ultime au lit du malade et celle des notices des réactifs de dosage des D-dimères ont été poursuivies en 2002. L'état des lieux des notices des réactifs de dosage de l'hémoglobine A1c a été réalisé et sera actualisé en 2003.

Afin d'anticiper l'arrivée sur le marché d'autotests marqués CE et d'organiser une

réflexion globale sur ces dispositifs, notamment sur ceux qui pourraient faire l'objet d'un encadrement en matière d'utilisation et d'interprétation, un groupe de travail a été mis en place. Un projet de norme relatif aux méthodes d'évaluation de l'antibiogramme a été proposé en collaboration avec l'AFNOR et accepté à la Commission européenne de normalisation.

Le travail réglementaire concernant le champ d'application de la directive, la classification des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et les produits frontières avec les dispositifs médicaux s'est développé, en relation avec les autres autorités compétentes européennes, l'organisme notifié français (G-MED) et les industriels. Plusieurs réunions d'experts gouvernementaux auxquelles la DEDIM a participé se sont tenues à la Commission européenne sur ces thèmes.

Enfin, le travail technique d'écriture des décrets d'application de l'ordonnance n° 2001-198 a été finalisé, pour une publication courant 2003.

Surveiller les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

La matériovigilance

Le traitement des signalements d'incidents ou risques d'incidents survenant lors de l'utilisation des dispositifs médicaux constitue la matériovigilance. A l'Afssaps, cette mission est assurée par l'unité de matériovigilance, placée à la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM).

Les directives européennes en matière de dispositifs médicaux imposent aux Etats membres d'enregistrer et d'évaluer de façon centralisée les incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux. Les dispositions adoptées par la France pour organiser son système national de matériovigilance prévoit un signalement direct des incidents à l'Afssaps, sans échelon régional.

L'évaluation s'appuie sur la commission nationale de matériovigilance et ses sous-commissions techniques, composées d'experts utilisateurs des dispositifs médicaux concernés.

Mettre en place une organisation et des outils de traitement efficaces

Pour 2002, un des objectifs prioritaires de la matériovigilance consistait à mettre en place une nouvelle organisation pour répondre à l'augmentation du nombre d'incidents et améliorer le délai de traitement des signalements les plus graves et la qualité des dossiers évalués. L'activité de matériovigilance s'est donc organisée en 3 pôles :

- 1 pôle gestion des incidents de l'information et de la méthodologie,
- 1 pôle implants- consommables,
- 1 pôle équipements.

La commission nationale de matériovigilance et les sous-commissions techniques ont largement contribué aux efforts menés pour développer des méthodes et des outils permettant une réactivité accrue sur les dossiers les plus critiques, la reproductibilité et l'uniformisation de l'évaluation des incidents ainsi que la justification du type d'évaluation.

Un travail a été engagé sur le retour d'information et notamment sur les courriers aux déclarants en fin d'évaluation des incidents, avec l'objectif de rendre public des éléments de conclusion sur les incidents déclarés en matériovigilance. Un courrier type à choix multiple a été établi : il renseigne le destinataire sur la mise en cause ou non du dispositif dans l'incident déclaré, les éventuelles mesures prises et leur initiateur (Afssaps ou fabricant) et le cas échéant sur la levée d'une mesure conservatoire locale.

L'outil informatique permettant la gestion de la base de donnée des incidents IRIS a été révisé pour améliorer la fiabilité et la pérennité de la base. L'évolution de l'application a tenu compte des objectifs fixés. Ce travail a porté sur 3 axes principaux :

- création et mise à jour des dénominations communes des dispositifs médicaux par commission technique (nomenclature) avec remise à niveau des renseignements existants enregistrés depuis 1996. Un lien avec la nomenclature GMDN est prévu.
- création d'un champ "Typologie" permettant d'effectuer des requêtes sur le type d'incident décrit. Des listes de typologies par commission technique ont été établies et sont mises à jour en fonction des incidents rencontrés.
- révision et mise à jour des items permettant de coder les causes des incidents et les mesures prises par l'Afssaps ou le fabricant.

La vigilance internationale et les échanges d'information entre autorités compétentes ont été largement développés et étendus à l'ensemble des autorités compétentes des pays participant au GHTF (Global Harmonization Task Force) : Etats membres de l'Union européenne + Canada, USA, Japon et Australie.

Un système organisé de rédaction et de suivi des rapports de vigilance envoyés et reçus a été mis en place. Un listing des contacts internationaux a été créé. Il est régulièrement mis à jour et permet d'interroger rapidement les homologues de l'Afssaps sur des points particuliers au cours de l'évaluation d'un incident. Par exemple, ce type d'échange informel a notamment permis d'avancer très rapidement sur le sujet récent des implants cochléaires.

Ainsi les décisions prises par l'Afssaps sont transmises très rapidement aux autorités compétentes internationales (têtes pour prothèse de hanche en céramique zircone, bronchoscopes, implants cochléaires...).

De la même façon, les rappels déclarés à l'Afssaps concernant plusieurs pays sont notifiés à nos homologues ; cela a été le cas en 2002, pour un rappel mondial concernant des instruments chirurgicaux monopolaires.

Engager des réflexions

Par ailleurs, des groupes de travail placés sous l'égide de la commission nationale de matériovigilance ont été chargés de sujets transversaux.

Une réflexion sur le thème "Modalités d'expertise technique des dispositifs médicaux, modalités de traitement des dispositifs soumis à expertise" a été finalisée. Le groupe de travail avait pour objectifs de définir :

- les principes qui conduisent, lors d'un signalement d'incident en matériovigilance, à confier l'expertise du dispositif médical en cause, soit au fabricant, soit à un laboratoire indépendant,
- les modalités de traitement du dispositif médical en vue de l'expertise.

L'expertise des dispositifs médicaux doit respecter les règles de sécurité du personnel tout le long de la chaîne de transport (c'est-à-dire entre l'établissement de santé et le fabricant ou le laboratoire d'essais) sans nuire à l'intégrité des dispositifs eux-mêmes. En effet, les divers traitements spécifiques possibles exercés sur les dispositifs médicaux (décontamination, stérilisation à l'autoclave ou à l'oxyde d'éthylène, désinfection) peuvent modifier la structure du produit et donc les résultats de l'expertise. Ce travail a reposé sur la documentation existante (textes réglementaires, normes, publications) et les avis des experts et professionnels de l'expertise.

Un groupe de travail sur " L'imputabilité des incidents " a été également constitué.

Répartition du nombre de signalements par type de dispositif médical

Type de dispositif médical	Répartition du nombre de signalements			
	2001	%	2002	%
Matériels	1168	18,5	1182	18,4
Dispositifs consommables (réutilisables et à usage unique)	3447	54,6	3258	50,7
Implantables	1680	26,6	1967	30,6
Autre type de dispositif	16	0,2	19	0,3
Total	6311	100	6426	100

Parmi les incidents reçus en 2002,

- environ 40% sont de criticité 3,
- 25% sont de criticité 1,
- 20% sont de criticité 2
- seulement 15% sont de criticité 4.

La majorité des incidents de criticité 4 concernent des implants. La majorité des signalements sont émis par les établissements de santé (73%).

Prendre des mesures

En 2002, le directeur général de l'Afssaps a pris 3 décisions de police sanitaire concernant des dispositifs médicaux :

- une décision fixant une condition de mise sur le marché et d'utilisation des ventilateurs haute fréquence SLE 2000 de la société Eurocare. Une absence de fiabilité du monitoring de pression avait été mise en évidence sur ces ventilateurs lors d'un débranchement ou débranchement d'une sonde d'intubation de petit diamètre. L'utilisation des ventilateurs SLE 2000 HFO et HFO + a donc été conditionnée à la présence d'un moniteur de débit.
- une décision interdisant définitivement la mise sur le marché et l'utilisation de certains lots de prothèses de hanche en céramique de zircone. La commission nationale du 18 juin 2002 a émis un avis défavorable sur la levée de suspension des têtes de prothèses totales de hanche fournies par la société Saint-Gobain Desmarquet (Lots TH). L'Afssaps a tenu informé l'ensemble des chirurgiens orthopédistes de l'évolution des taux de ruptures des prothèses fabriquées à partir des lots TH. Les statistiques sur les ruptures et leur évolution en nombre ont été mises à disposition des chirurgiens sur le site Internet ; elles sont régulièrement mises à jour, par trimestre.
- une décision suspendant d'utilisation des éponges hémostatiques utilisées en chirurgie dentaire, de marque Hemarcol et fabriquées par la société Dentsply France.

Cette décision a été prise en raison de l'absence de garantie de qualité liée à un défaut de traçabilité sur un lot de matière première (gélatine d'origine bovine) entrant dans la composition du produit. La sécurité d'utilisation de ce lot de gélatine n'a pu être démontrée au regard du risque ESB. L'Afssaps a donc suspendu l'utilisation de ce dispositif médical et procédé au rappel.

Libellés	Nombre
Interdiction ou limitation de la mise sur le marché à l'initiative de l'Agence	2
Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs à l'initiative de l'Agence	13
Rappel fabricant :	160
Dossiers classés	126
Dossiers en cours	34
Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant	50
Modification de la fabrication	123
Modification de la conception	140
Mise à niveau ou réparation	143
Mise à niveau du parc	35
Modification du système qualité	51

Par ailleurs, 13 recommandations ou informations ont été émises par l'Agence à l'attention des utilisateurs dont :

- une recommandation pour la prévention des accidents mécaniques graves survenant lors de l'utilisation de cathéters centraux chez les prématurés. Suite à la survenue de plusieurs incidents graves (épanchements péricardiques ou pleuraux) chez des nouveau-nés porteurs de cathéters veineux centraux posés par voie périphérique, un groupe de travail constitué de pédiatres-néonatalogistes, radio-pédiatres, anapathologistes et anesthésistes-réanimateurs a travaillé à l'élaboration de recommandations techniques d'indication, de mise en place et de surveillance de ces cathéters veineux centraux. Ces recommandations ont été diffusées à l'ensemble des centres de néonatalogie.
- une recommandation concernant les lits médicaux électriques. Plusieurs cas d'incendies de domicile équipés de lits médicaux électriques ayant entraîné le décès des patients ont été portés à la connaissance de l'Afssaps. Au vu de la gravité de ces incidents et à titre de précaution, après avis de la commission nationale de matériovigilance, le directeur général de l'Afssaps a émis des recommandations sur la nécessité de mettre en œuvre des procédures

de maintenance préventive, d'installation, d'utilisation et de suivi de ces dispositifs médicaux à domicile conformément aux recommandations du fabricant.

Événements marquants 2002

Point sur les bronchoscopes

En mars 2002, l'Afssaps a été informée d'une défectuosité de certains bronchoscopes de la société Olympus (existence d'un espace difficilement accessible au nettoyage) et de quelques cas d'infection respiratoire bactérienne survenus aux Etats-Unis pouvant être en rapport avec cette défectuosité. Deux messages d'alerte destinés aux établissements de santé, les informant des mesures à prendre en relation avec cette défectuosité, ainsi qu'un communiqué de presse ont été diffusés en mars 2002. Parallèlement à la modification des bronchoscopes menée par Olympus, une enquête épidémiologique recherchant des infections cliniques aiguës a été conduite par l'InVS et les C-Cliens à la demande de l'Afssaps et de la DGS : aucune pneumopathie bactérienne consécutive à une bronchoscopie n'a été identifiée. Par ailleurs, l'analyse du risque de contamination résultant de l'utilisation de ces bronchoscopes a été réalisée et montre que le risque mycobactérien, bien que non totalement exclu, demeure très improbable, et que le mécanisme physiopathologique rend invraisemblable le risque viral.

Point sur les implants cochléaires

Plusieurs cas de méningites ont été observés, au niveau international (dont 4 notifiés en France), chez des patients porteurs d'implants cochléaires de différentes marques et principalement des implants Clarion avec positionneur (3 cas sur les 4). L'hypothèse d'une relation entre ces méningites et la pose d'implants cochléaires a donc été envisagée. Un premier courrier a été adressé le 19 juillet 2002 aux correspondants de matériovigilance des centres implantateurs les informant du rappel d'implants cochléaires Clarion avec positionneur (Advanced Bionics). Le 24 juillet 2002, la FDA a diffusé des recommandations de vaccinations aux patients porteurs d'implants cochléaires ainsi qu'aux candidats à l'implantation (pour tout type d'implant cochléaire, qu'elle qu'en soit la marque). Cette information a été réactualisée le 17 octobre. Le 26 juillet 2002, l'Afssaps a diffusé deux nouvelles recommandations d'information et de vaccination des patients implantés et candidats à l'implantation, toutes marques confondues, l'une destinée aux chirurgiens réalisant des implantations cochléaires, la deuxième aux services d'oto-rhino-laryngologie, de pédiatrie, d'urgence, d'infectiologie et de médecine interne. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a également été sollicité sur le sujet, et a rendu, en séance du 15 novembre 2002, un avis relatif à la vaccination contre les méningites des candidats à l'implantation cochléaire et des porteurs d'implants cochléaires.

26 informations/recommandations émises par les fabricants ont été également validées par l'Agence. Enfin, 9 retraits de lots de dispositifs médicaux ont été effectués à la demande du directeur général.

La réactovigilance

La réactovigilance a pour objet la surveillance et l'évaluation des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV). Depuis la publication, le 1er mars 2001, de l'ordonnance de transposition de la directive européenne 98/79/CE, la participation des professionnels de santé au système de réactovigilance ne cesse de croître. En 2002, cela s'est traduit par une progression de 50 % du nombre de signalements par rapport à 2001, soit 213 au total.

Un premier tri s'opère pour le traitement immédiat des informations relatives aux retraits de lot de réactifs du marché proposés par les industriels et aux défauts de fabrication d'emblée identifiables (25 % des signalements environ). Ces dossiers sont ensuite gérés par le département des alertes de la DIE.

En 2002, plus du tiers des défaillances signalées sur des DIV a porté sur des dispositifs autres que les réactifs, c'est-à-dire :

- des automates,
- des dispositifs pour autodiagnostic,
- des dispositifs de prélèvement,
- des accessoires.

Les autres signalements ont concerné des réactifs, principalement de microbiologie et de biochimie liés à un défaut de performance induisant un risque pour la qualité des résultats d'analyses.

Événement marquant 2002

Un cas de transmission du virus de l'hépatite C potentiellement liée à l'utilisation d'un lecteur de glycémie dans un service de soins (contamination par contact direct avec le lecteur de glycémie utilisé pour plusieurs patients) a fait l'objet d'un signalement de réactovigilance.

Un groupe de travail a été mis en place pour :

- évaluer le risque de contamination inter-patients inhérent à chaque lecteur de glycémie disponible sur le marché pour l'usage partagé ;
- proposer ainsi des recommandations aux professionnels de santé pour l'utilisation partagée des lecteurs de glycémie.

Contrôler et inspecter les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Contrôler en laboratoire les dispositifs médicaux (site de Montpellier)

Le choix des enquêtes sur les dispositifs médicaux, défini conjointement entre la DLC et la DEDIM, repose principalement sur la notion d'une anticipation a priori du risque. Les enquêtes thématiques réalisées en 2002 ont porté sur les gants en latex, les prothèses mammaires implantables et les indicateurs rapides de chlore dans les solutions pour hémodialyse : 98 bulletins d'analyse ont été émis.

Le contrôle de marché sur les gants en latex

(stériles ou non stériles / poudrés ou non poudrés) avait pour objectif d'évaluer la teneur moyenne en protéines extractibles contenues dans les gants en latex. Les analyses devraient être poursuivies en 2003 avec la quantification des protéines allergisantes.

Concernant les prothèses mammaires remplies de gel de silicone, le contrôle de marché a porté sur la caractérisation des gels de silicone (taille des chaînes) et sur la diffusion du silicone à partir des prothèses.

Le site de Montpellier a participé aux groupes de travail européens de normalisation sur les gants en latex et les prothèses mammaires.

Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Depuis 1994, l'Agence exécute au plan technique le contrôle de qualité des analyses de biologie médicale. Ce contrôle de qualité a pour objectif de déterminer la valeur des résultats exécutés par chacun des laboratoires, compte tenu des techniques, des réactifs et du matériel employés, 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 (unité de contrôle de qualité du département diagnostic in vitro) constitue et tient à jour le fichier des laboratoires publics ou privés : il compte à ce jour 5319 participants. En retour, chaque laboratoire verse une redevance forfaitaire annuelle.

En 2002, le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale a concerné environ 5300 structures privées et publiques.

Laboratoires inscrits au Contrôle National de Qualité	Nombre
Laboratoires privés ou assimilés	4157
Laboratoires hospitaliers	947
Laboratoires EFS.	131
Laboratoires des Centres anti-cancéreux	36
Laboratoires des Armées	24
Laboratoires "empreintes génétiques"	24
TOTAL	5319

Bien que le nombre de laboratoires inscrits dans le fichier soit sensiblement le même depuis 1998, près de 800 mises à jour ont été effectuées en 2002 en raison des restructurations, des créations ou des fermetures des laboratoires.

Type de mise à jour	Nombre
Création	52
Modification	639
Radiation	88
TOTAL mises à jour	779

En octobre 2002, un questionnaire, contenant 83 items, a été adressé aux laboratoires pour mettre à jour l'activité des analyses réalisées au sein de leur structure. Les domaines de la biologie concernés par ce contrôle national de qualité sont les mêmes qu'en 2001.

Ces opérations représentent environ 42 000 dossiers à traiter pour l'année 2002.

Un appel d'offres pour la préparation d'échantillons biologiques pour le contrôle de qualité a démarré en septembre 2001. Les notifications des titulaires sélectionnés se sont effectuées de mai à décembre 2002. Ceci a profondément perturbé le calendrier prévisionnel des opérations. Un certain nombre d'analyses n'ont pu être contrôlées, et seulement 23 opérations ont pu être réalisées en 2002.

Certaines analyses ont continué à être particulièrement suivies, notamment, le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c dans le cadre

Catégorie des opérations	Nombre d'opérations en 2002	Nombre maximum de LABM* contrôlés
ARN VIH	1	132
Bactériologie	2	4403
Biochimie	3	4087
Blot VIH	1	174
Dépistage néo-natal	1	33
Dosage des médicaments	1	2069
Empreintes génétiques	2	26
Hématologie	3	4464
Histocompatibilité	1	34
Hormone de croissance	2	93
Hormonologie-Marqueurs tumoraux	1	3092
Auto-immunité	1	1655
Parasitologie	1	4335
Plombémie	1	67
Sérologie virale	1	2841
Typage lymphocytaire	1	198
TOTAL opérations	23	

* LABM : Laboratoires d'analyses de biologie médicale

du plan de lutte contre le diabète organisé par le ministre chargé de la santé.

Inspecter les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro

Placé à la direction de l'inspection et des établissements (DIE), le département de l'inspection des dispositifs créé en mars 2002, est constitué de 2 unités :

l'unité d'inspection des dispositifs médicaux et l'unité d'inspection des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

La réglementation applicable à ces produits est fondée sur des directives européennes de type "nouvelle approche". L'activité consiste à contrôler l'application, par les industriels, de la réglementation française transposant les directives européennes relatives à ces produits.

En 2002, le travail fourni a porté sur :

- la participation à la rédaction des nouveaux textes réglementaires et leurs modalités d'application,
- la mise en œuvre de procédures de fonctionnement harmonisées,
- l'élaboration d'outils et de référentiels spécifiques dans un domaine où les industriels ont une connaissance très inégale de la réglementation, dans le cadre de groupes de travail européens ou internationaux.

L'inspection sur site des dispositifs médicaux En 2002, 51 missions ont été conduites. Les objectifs d'inspection ont été établis en partie sur la base de :

- la reconduction du programme thématique pluriannuel pour les dispositifs médicaux de classe I (13), les lentilles oculaires (6), les distributeurs (2) et la surveillance du G-MED, seul habilité par l'Afssaps à mettre en œuvre les procédures de certification en vue de la mise sur le marché des dispositifs (1),
- la mise en place d'un nouveau thème d'inspection pluriannuel de fabricants de prothèses orthopédiques articulaires, initié (11) au cours du 2^{ème} semestre 2002 et établi sur la base d'une analyse de risques prenant en compte l'étude rétrospective de données de matériovigilance,
- missions de ré-inspections de sites ayant fait l'objet, en 2001, de demandes de mise en conformité (8), afin de s'assurer de la mise en œuvre, par les industriels, des mesures nécessaires.

Point sur l'habilitation du G-MED

En 1994, le G-MED, groupement d'intérêt économique, créé par les deux principaux laboratoires d'essais opérant dans le secteur des dispositifs médicaux (LNE et LCIE), a été notifié par les autorités administratives françaises à la Commission européenne, comme l'organisme pouvant délivrer des certificats de conformité en vue de la mise sur le marché des dispositifs médicaux couverts par les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE.

Dès sa création, l'Afssaps a engagé des opérations d'inspection du G-MED dans le but de procéder à son habilitation en droit national, en matière de dispositifs médicaux. L'habilitation du G-MED a été prononcée par décision de l'Afssaps du 25 février 2002. En mars 2002, une inspection de suivi a été également réalisée.

En 2002, l'Afssaps a poursuivi l'instruction du dossier pour habilitier le G-MED en matière de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro suite à la notification qu'elle avait effectuée en 2000 auprès de la Commission européenne. Cependant, cette habilitation ne pourra aboutir qu'après la transposition en droit national de la directive 98/79/CE.

Parallèlement, le G-MED a subi avec succès le processus de mise en confiance de la FDA, autorité de santé américaine, prévu par les accords de reconnaissance mutuelle conclus entre l'Union européenne et les Etats-Unis. Depuis 1999, l'Afssaps accompagne la candidature du G-MED qui devrait devenir prochainement un organisme de certification pouvant réaliser des audits pour le compte de la FDA en vue de satisfaire à la réglementation américaine de mise sur le marché des dispositifs médicaux.

L'ensemble de ces inspections joue un rôle secondaire d'information des industriels. 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, de documentation, de sous-traitance sont encore incomplètement prises en compte par les industriels, bien que ces dispositions soient indispensables pour garantir la qualité des produits et leur conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité. Ainsi, l'Agence a enregistré un nombre croissant de demandes de mise en conformité (16), première mesure administrative avant une décision de police sanitaire.

Le renforcement de la communication entre l'organisme notifié et l'Afssaps a également donné lieu en 2002 à une nouvelle thématique d'inspections suite au retrait de certificats de marquage CE par cet organisme (2) ou à des missions plus générales de surveillance du marché (2).

Par ailleurs, l'inspection a initié au cours du deuxième semestre 2002, un contrôle des établissements réalisant des opérations de stérilisation à l'oxyde d'éthylène pour le compte de fabricants de dispositifs médicaux(6), en raison de l'impact en matière de santé publique en cas de non maîtrise de la stérilisation.

Dans la continuité de l'exercice mené en 2001, les missions d'inspection se sont poursuivies, en partenariat avec les autres autorités sanitaires des Etats membres de l'Union européenne pour harmoniser la surveillance des organismes notifiés, et dans le cadre des accords de reconnaissance mutuelle entre les Etats-Unis et l'Union européenne.

Enfin, des compléments d'informations ont été apportés sur des dossiers techniques suite à des incidents de matériovigilance liés à des problèmes de fabrication (7).

Un travail de formation de différents corps de contrôles administratifs, notamment la DGCCRF et les pharmaciens inspecteurs de santé publique a été mené.

L'inspection sur site des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV)

En 2002, 29 missions d'inspection ont été conduites. Les thèmes abordés l'année précédente ont tous été reconduits. Les inspections ont porté plus particulièrement sur les modalités de gestion des informations relatives à la vigilance des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (14) ainsi que sur les modalités mises en œuvre par les établissements pour réaliser les activités relatives à la fabrication (6) et à la distribution (4) inspections dont une conjointe avec les services de la DGCCRF.

L'introduction sur le marché de dispositifs marqués CE conformément à la directive 98/79/CE a également permis de développer un programme d'inspections basé sur la surveillance du marché (4), afin de vérifier le respect des dispositions relatives aux produits et aux activités. La conformité des produits aux exigences essentielles de la directive, ainsi que l'établissement des documents apportant la preuve du respect de ces exigences ont particulièrement été contrôlés chez les industriels responsables de la mise sur le marché de produits marqués CE.

L'ensemble de ces inspections a permis ainsi de montrer aux industriels les contraintes propres à la directive de " nouvelle approche " en terme de documentation pour garantir la qualité des produits et contribuer à la prévention des risques sanitaires.

L'Afssaps a également vérifié les garanties offertes par l'organisme notifié G-MED (1) dans le cadre de sa demande d'habilitation pour mettre en œuvre les procédures d'évaluation de conformité sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Le contrôle de la publicité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

L'Afssaps contrôle la publicité de certains dispositifs médicaux à destination du grand public. Après examen des allégations de santé et avis de la commission chargée de la publicité des objets, appareils et méthodes, elle peut, à ce titre, interdire la diffusion de la publicité pour des dispositifs médicaux, et accorder ou refuser la publicité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [Voir chapitre sur le contrôle des allégations de santé, page 125].

L'admission au remboursement des dispositifs médicaux

La loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2000 précise les modalités de réforme du tarif interministériel des prestations sanitaires (TIPS). Le remboursement, par l'assurance maladie, des dispositifs médicaux à usage individuel et des prestations visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, est subordonné à leur inscription sur une liste établie après avis de la commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP), placée auprès du ministre chargé de la santé, dont le secrétariat scientifique est assuré par l'Afssaps.

La loi de financement de la sécurité sociale (n°99-1140 du 29 décembre 1999) définit les

La commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) Article L.165-1 du code de la Sécurité Sociale

Lorsque le service rendu est jugé suffisant au regard des autres thérapies ou moyens disponibles, la CEPP recommande son admission au remboursement et précise les indications thérapeutiques ou diagnostiques pour lesquelles elle estime l'inscription fondée, ainsi que les spécifications techniques minimales et les conditions particulières de prescription et d'utilisation.

La CEPP peut être amenée à évaluer une prestation afférente à un dispositif médical et à proposer son inscription sur la liste.

Depuis juillet 2001, 163 dossiers ont été évalués ou sont en cours d'évaluation.

Plusieurs groupes de travail ont été créés sur des thèmes spécifiques pour préparer les travaux de la commission (audioprothèses, stimulateurs cardiaques, défibrillateurs automatiques implantables, véhicules pour handicapés physiques).

Depuis sa création le 30 mai 2001, la commission d'évaluation des produits et prestations s'est réunie 7 fois en 2001 et 18 fois en 2002.

En 2001, la CEPP a examiné 42 dossiers soumis par les fabricants et répondu à une saisine émanant des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. En 2002, le nombre de dossiers évalués s'est élevé à 131 et les saisines étaient au nombre de 7.

nouvelles modalités d'inscription, sur la liste des produits et prestations remboursables, des dispositifs médicaux à usage individuel, des tissus et cellules issus du corps humain, des produits de santé autres que les médicaments et des prestations de services associées.

L'inscription sur la liste est effectuée par la description générique du produit ou de la prestation. Cette description est constituée par l'énumération de ses principales caractéristiques. Toutefois, l'inscription sur la liste est effectuée pour une durée maximale de cinq ans renouvelable, sous forme de marque ou de nom commercial :

- pour les produits qui présentent un caractère innovant,
- ou lorsque l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécifications techniques minimales nécessite un suivi particulier du produit.

L'admission au remboursement est désormais fondée sur le " service rendu " du produit de santé, apprécié sur la base de quatre critères :

- le caractère habituel de gravité de la pathologie, du handicap ou de la dégradation de la qualité de vie,
- l'effet thérapeutique ou l'efficacité technique ainsi que les effets indésirables ou les risques liés à son utilisation,
- sa place au regard des autres thérapies ou moyens disponibles,
- et l'intérêt pour la santé publique.

Les modes d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables
Elles sont de deux types :

- inscription sous nom de marque (tarif de remboursement particulier, sur une durée déterminée)
- inscription sous description générique (tarif unique pour un ensemble de produits similaires répondant à un cahier des charges spécifique).

L'ancienne procédure d'inscription sous numéro d'agrément a été abrogée. La CEPP a donc été amenée à se prononcer sur les modalités d'inscription d'un certain nombre de classes

de produits relevant auparavant de cette procédure. Dans ce cadre, la CEPP a adopté une recommandation pour l'inscription sous description générique de plusieurs catégories de dispositifs médicaux (3 en 2001 et 5 en 2002).

A l'occasion de l'examen de certains dossiers, la CEPP a proposé l'actualisation des libellés et/ou des spécifications techniques de lignes génériques. Ces travaux ont été préparés par des groupes indépendants d'experts scientifiques spécialistes des domaines médicaux et techniques concernés ou encore par des groupes de travail, réunissant à la fois des experts scientifiques indépendants et des membres de la CEPP.

En 2002, la CEPP a été saisie à de nombreuses reprises par les ministres pour se prononcer sur des questions touchant à la prise en charge, aux conditions de prescription ou d'utilisation ou aux

spécifications techniques dispositifs médicaux et des produits pour nutrition. Elle s'est également auto-saisie sur trois catégories de dispositifs compte tenu des résultats de l'évaluation.

Résultats

Inscriptions sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale	juil. 2001 déc. 2001	2002
Nombre de dossiers examinés pour une première inscription	39	64
Nombre de dossiers examinés pour un renouvellement d'inscription	3	33
Nombre de dossiers examinés pour une modification des conditions d'inscription (ex : extension d'indication)	-	8
Propositions de lignes génériques	3	5
Réponses à saisines (émanant de DGS/DSS et auto-saisines de la CEPP)	1	7

L'expertise médico-technique sur les dispositifs médicaux

Le groupe d'expertise médico-économique (GEME) a été créé en juin 1999 pour conduire une expertise scientifique des études médico-économiques relatives aux médicaments et 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.

Pour les dispositifs médicaux, seuls les dossiers destinés au comité économique des produits de santé (ministère de la santé) ou à la commission d'évaluation des produits et prestations peuvent être expertisés.

Ce groupe réunit des économistes nommés par le directeur général de l'Afssaps et le président du comité économique des produits de santé (CEPS). Le secrétariat est assuré par la direction des études médico-économiques et de l'information scientifique (DEMEIS).

En 2002, le GEME a expertisé 15 dossiers contre moins d'une dizaine les années précédentes. Parmi ces 15 dossiers, 2 ont été examinés à la demande de la commission des produits et prestations, 4 à la suite d'une saisine du CEPS. Les autres portaient sur le médicament.

L'analyse des ventes

Comme pour le médicament, l'Afssaps recueille depuis 2002, en liaison avec le comité économique des produits de santé, des données de ventes relatives aux produits et prestations remboursables par l'assurance maladie : dispositifs médicaux et produits pour nutrition.

Les modalités de recueil de ces données ne permettent pas encore d'élaborer des statistiques aussi détaillées ni aussi exhaustives que pour les spécialités pharmaceutiques. Néanmoins, ces données doivent contribuer à une meilleure connaissance du marché des différents produits et prestations. Elles seront restituées, sous une forme synthétique, à toutes les entreprises qui ont répondu à l'Afssaps.

Les produits cosmétiques

En France, trois organismes ont été désignés pour assurer le contrôle en général sur les produits cosmétiques : l'Afssaps pour la sécurité sanitaire, la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF), et la Direction générale de la santé (DGS).

Les produits cosmétiques sont réglementés en France depuis 1975, par une loi qui a servi de fondement à la directive européenne 76/768/CEE du 27 juillet 1976, plusieurs fois modifiée. La 6^{ème} version de cette directive a été transposée en droit français par la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille et de la sécurité sanitaire, puis le décret 2000-569 du 23 juin 2000 et ses arrêtés d'application.

Pour le produit cosmétique, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché.

Comme cela est stipulé dans la directive, les produits cosmétiques sont soumis à une réglementation spécifique : le fabricant a l'obligation de mettre sur le marché des produits qui satisfont aux exigences législatives et réglementaires et ne présente aucun danger pour la santé dans des conditions normales d'utilisation. Le fabricant doit constituer un dossier du produit, rassemblant toutes les informations sur la formule quantitative et qualitative, les spécifications physico-chimiques et microbiologiques, les conditions de fabrication et de contrôle, les données d'évaluation de la sécurité pour la santé humaine, les effets indésirables et, le cas échéant les preuves des effets revendiqués par le produit. Ce dossier est tenu en permanence à la disposition des autorités de contrôle, dont l'Afssaps. Pendant la commercialisation, le fabricant recueille et traite les déclarations d'effets indésirables liés au produit mis sur le marché.

Dans le cadre de sa mission de sécurité sanitaire des produits cosmétiques, l'Afssaps concourt à l'évaluation de la qualité et de la sécurité des produits cosmétiques par :

- l'évaluation de la sécurité d'ingrédients ou de produits contenant un ingrédient présentant un risque potentiel pour le consommateur, avec l'appui de la commission de cosmétologie ;
- la mise en place d'un système de cosmétovigilance comprenant le recueil des signalements d'effets indésirables et leur traitement ;
- la réalisation de campagnes thématiques de contrôle en laboratoire sur le site de Montpellier.

Evaluer et surveiller les produits cosmétiques

Réglementation

Les articles L. 5131-1 à L. 5131-9 du code de la santé publique définissent le produit cosmétique et les exigences auxquelles il doit faire face en terme de sécurité d'emploi et de santé publique :

- déclaration obligatoire d'ouverture et d'exploitation d'un établissement de fabrication, conditionnement ou d'importation à l'Afssaps
 - bonnes pratiques de fabrication (BPF) et bonnes pratiques de laboratoire (BPL)
 - règles d'étiquetage
 - transmission des formules aux centres antipoisons
- Le décret 2000-569 (article R. 5263 à R. 5264) complète la réglementation et définit :
- les modalités de déclaration d'un établissement à l'Afssaps
 - les informations contenues dans le dossier technique d'un produit fini
 - l'existence de la commission de cosmétologie dont l'avis consultatif porte notamment sur les arrêtés fixant la composition des produits cosmétiques
 - les conditions générales d'obtention d'une dérogation de non inscription d'un ingrédient sur l'étiquetage d'un produit fini
 - les dispositions pénales concernant les infractions à la réglementation

Les trois groupes de travail relatifs aux ingrédients, aux essais cliniques et à la cosmétovigilance se sont réunis 12 fois en 2002. Leurs travaux ont porté à la fois sur des études liées à la mise en place d'un système de cosmétovigilance et sur la conduite d'expertises ciblées.

En terme d'organisation

- synthèse des réactions indésirables pouvant entraîner un risque pour le consommateur et initiation d'un projet de phase expérimentale de cosmétovigilance ;
- élaboration d'une proposition de mise en œuvre d'un système national de

Travaux et expertise conduits en 2002

En 2002, la commission de cosmétologie a traité les thèmes suivants :

- la transposition de la 26^{ème} directive d'adaptation au progrès technique, de la directive 76/768/CEE du 15 avril 2002 relative notamment aux teintures capillaires et substances parfumantes
- l'évolution des dispositions sur les ingrédients d'origine animale parallèlement aux dispositions suivies pour le domaine alimentaire
- le contrôle de qualité des produits destinés aux enfants en bas âge (laits de toilette)
- l'évaluation d'ingrédients ciblés, notamment les éthers de glycol, le fluor, la DHEA et ses dérivés, les phtalates, les substances parfumantes considérées comme allergènes
- le statut des produits utilisés pour le blanchiment des dents contenant plus de 0,1% d'H₂O₂ ; le maquillage permanent (ou tatouage) ; les cosmétotextiles

cosmétovigilance sur la base d'un formulaire standardisé de recueil à destination des professionnels de santé et des industriels ;

- 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 ;
- élaboration d'un projet d'avis aux fabricants concernant les bonnes pratiques de laboratoires (dont la directive est en cours de transposition).

Au niveau de l'expertise

- évaluation le 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, en liaison avec l'INRS ;
- évaluation des effets indésirables survenus avec certains produits notamment les dépilatoires ;
- évaluation des demandes de dérogation d'inscription d'ingrédient sur l'étiquetage ;
- évaluation du risque lié à l'utilisation des substances CMR (Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques)
- enquêtes thématiques ciblées, notamment sur des produits solaires, des produits contenant des substances antifongiques, des dérivés terpéniques, des substances susceptibles d'exercer une activité hormonale et des teintures capillaires.

Contrôler et inspecter les produits cosmétiques

Le contrôle en laboratoire (site de Montpellier)

Le site de Montpellier a émis 101 bulletins d'analyse en 2002 et a poursuivi les enquêtes sur les produits cosmétiques destinés aux enfants, l'enquête ayant porté sur les laits solaires. Le rapport de cette étude sera finalisé en 2003 et des analyses complémentaires vont être réalisées sur le potentiel allergisant.

Le site de Montpellier a travaillé également sur l'identification et le dosage de certains phtalates

dans les parfums et eaux de toilette, ces travaux seront poursuivis en 2003.

Enfin, les activités de normalisation au niveau français (AFNOR) et international (ISO) sur les produits cosmétiques se sont poursuivies. A ce jour ces travaux ont permis, au niveau ISO d'inscrire dix projets dont six projets de norme dans le domaine microbiologique, deux sur le thème des nitrosamines, une sur les bonnes pratiques de fabrication et une sur l'emballage et l'étiquetage.

Le suivi administratif des établissements

Les textes relatifs au suivi des établissements cosmétiques ont été mis à jour par le décret du 23 juin 2000 précité (modalités de déclaration d'un établissement à l'Affsaps).

Depuis la transmission des dossiers par les DDASS, l'Agence a poursuivi 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 établissements des déclarations d'activité lorsqu'ils n'avaient pas effectué la démarche. Chacune des déclarations est examinée au regard des textes en vigueur et fait l'objet, soit de demandes de compléments, soit d'une acceptation. La persistance d'anomalies dans la déclaration comme la difficulté d'obtenir une déclaration conforme à la législation en vigueur peuvent donner lieu à des demandes d'inspection des établissements considérés.

L'inspection sur site

En 2002, l'inspection des essais clinique a porté sur un dossier relatif à des produits cosmétiques. Le rapport n'a pas révélé de problème majeur dans la conduite de l'essai clinique.

Par ailleurs, 24 inspections ont été conduites sur les sites de fabrication. Elles ont concerné pour la majorité (19 sur 24) la poursuite du programme ESST initié en 2001, c'est-à-dire l'étude des ingrédients d'origine animale entrant dans la composition des produits cosmétiques au regard des différents textes applicables. Ces inspections ont porté sur la vérification de l'absence d'ingrédients interdits, les données de traçabilité des matières premières utilisées notamment sur l'origine animale, le pays d'origine et les traitements d'inactivation pour les dérivés du suif. Une décision du directeur général de l'Agence du 17 juin 2002 encadre particulièrement les conditions d'utilisation de produits d'origine animale dans la fabrication des produits cosmétiques.

Des inspections ont également été réalisées dans des établissements fabriquant des produits solaires, mis sur le marché en France ou destinés à l'exportation en Australie et au Canada où ces produits ont le statut de médicaments : 3 missions ont été réalisées dans le cadre d'accords de reconnaissance mutuelle. Le statut particulier de ces produits a incité les industriels inspectés à s'engager dans les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments.

2 inspections ont été réalisées dans le cadre de la cosmétovigilance, à la suite de signalements d'effets indésirables transmis à la direction des laboratoires et des contrôles. Ces enquêtes ont permis de recueillir des informations utiles sur les causes possibles de ces effets indésirables. Enfin, au cours de ces différentes inspections, la conformité réglementaire du fonctionnement de ces établissements a été vérifiée : conformité de la déclaration de l'établissement, conformité de dossiers produits et d'étiquetages.

Le contrôle de la publicité

L'Affsaps et la DGCCRF sont compétentes pour le contrôle de la publicité notamment les allégations d'efficacité d'un produit cosmétique.

Les matières premières

La mondialisation du marché des matières premières rend particulièrement sensible l'évaluation et le suivi de la qualité pharmaceutique.

Evaluer et contrôler en laboratoire les matières premières

Participer à l'élaboration de la Pharmacopée

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

En 2002, au cours des 3 sessions annuelles de la Pharmacopée européenne organisées par la Direction européenne de la qualité du médicament (Conseil de l'Europe – Strasbourg), 288 textes ont été adoptés.

174 experts français, regroupés en 28 groupes de travail nationaux, ont participé aux travaux de la Pharmacopée européenne : 55 réunions ont été organisées et 211 projets de monographies européennes ont été étudiés afin de consolider les commentaires consensuels (industriels, enregistrement, inspection, contrôle) des autorités nationales françaises.

Au niveau de la Pharmacopée française, de nouveaux groupes de travail ont également été créés en réponse à la demande de normalisation des matières premières entrant dans la composition

des préparations hospitalières. Enfin, les travaux de révision de l'ensemble des monographies de souches homéopathiques se poursuivent. Ces activités ont généré 25 réunions en 2002. La gestion des échantillons et des résultats expérimentaux de 22 projets de monographies en enquête, dans le cadre du réseau européen des laboratoires de contrôle, a été aussi réalisée.

Point sur la DHEA

Un groupe de travail a été mis en place à l'Afssaps pour répondre à la demande ministérielle de standardisation de la qualité de la DHEA (prastérone), substance non encore enregistrée dans le cadre d'un dossier d'AMM.

Sous l'égide de la commission nationale de la pharmacopée, la rédaction d'une monographie a été coordonnée par l'unité pharmacopée de la direction des laboratoires et des contrôles.

En 2002, les laboratoires du site de Montpellier ont finalisé la mise au point de la monographie pharmacopée française. 37 bulletins d'analyses ont été émis et une substance de référence, a été élaborée sous l'égide de la commission nationale de pharmacopée en collaboration avec six laboratoires industriels ou universitaires.

Cette monographie, publiée en janvier 2003, répond à la stratégie nationale d'encadrement de la qualité pharmaceutique de la DHEA.

Inspecter les matières premières à usage pharmaceutique

Dans ce domaine, 50 inspections ont été menées en 2002. Elles ont concerné :

- le risque ESB (7),
- la vérification de la conformité de la fabrication de matière première à usage pharmaceutique dans le cadre du programme d'inspection organisé par l'EDQM (17),
- le test du projet de référentiel national de bonnes pratiques de distribution des matières premières (13),
- des matières premières stériles (1),
- des excipients (5).

5 inspections ont été réalisées à la demande d'autres pays, pour l'essentiel l'Australie, dans le cadre du schéma de coopération PIC afin de garantir la qualité des matières premières utilisées dans la fabrication de médicaments en Australie. Par ailleurs, 2 inspections ont été réalisées à la demande de l'EMA, dans le cadre d'une demande d'AMM en procédure centralisée.

Dans le cadre du programme d'inspection des fabricants de matières premières génériques, une quinzaine d'inspections a été effectuée en France et à l'étranger.

Une nouvelle procédure, mise au point avec le service des affaires juridiques à la demande des organismes représentatifs des fabricants de matières premières, permet la délivrance par l'Afssaps d'attestations d'inspection. Cette procédure facilite l'exportation des matières premières à usage pharmaceutique vers des pays tiers et notamment la Corée. Quatre inspections ont été réalisées pour répondre à cette demande.

Enfin, trois inspections ont été réalisées suite à des signalements sur des médicaments pouvant concerner la qualité des matières premières utilisées.

Autres produits de santé et activités annexes

Le contrôle en laboratoire des autres produits (site de Saint-Denis)

Cette activité s'intéresse aux plantes, aux produits de nutrition, à l'homéopathie et aux produits non classés. Les travaux de laboratoire ont eu pour objet essentiel en 2002 :

- de réaliser des enquêtes au niveau français (produits de nutrition) ou européen (graine de loir et racine de réglisse),
- 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 (badiane de Chine par exemple).

Ces travaux ont donné lieu à l'établissement de 116 bulletins d'analyse, la plupart au niveau de l'unité physico-chimie du site de Saint-Denis.

Elaboration de méthodes alternatives

En 2002, les activités dans le domaine des méthodes alternatives à l'expérimentation animale ont été poursuivies pour développer :

L'activité de Recherche et Développement qui s'est concrétisée en 2002 par :

- la constitution d'un réseau pluridisciplinaire de laboratoires sur le thème de l'allergie de contact ;
- la mise en place d'une méthode d'évaluation du potentiel phototoxique de produits formulés ;

- le développement d'une méthode d'étude de la biocompatibilité (cas de prothèses mammaires étudié).

L'activité de contrôle

Les méthodes alternatives développées jusqu'en 2002 ont été utilisées pour le contrôle de produits cosmétiques (urgences, enquêtes), des dispositifs médicaux et de médicaments topiques (voir activités de contrôles – cosmétiques et dispositifs médicaux).

Le contrôle des allégations de santé

Publicité destinée au grand public

Contrôle a priori

Parallèlement au contrôle de la publicité grand public exercée sur les médicaments (visa GP) , l'Afssaps contrôle la publicité de certains dispositifs médicaux, des objets, appareils et méthodes et des produits présentés comme bénéfiques pour la santé.

Le nombre de dossiers déposés en 2002 s'est élevé à 155. Parmi ces dossiers :

- 78 ont fait l'objet d'un avis favorable,
- 25 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections,
- 18 ont été refusés et 3 sont en sursis à statuer.
- 31 demandes sont en cours d'évaluation.

Contrôle a posteriori

Le contrôle de la publicité des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé est effectué a posteriori et concerne principalement les publicités pour des méthodes amaigrissantes, d'aide à l'arrêt du tabac ainsi que des appareils contre la douleur,...

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. Elle examine également les mentions obligatoires pour avertir et prévenir les consommateurs sur l'utilisation de ces méthodes (précautions d'emploi).

Visa PP

Il s'agit 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, l'Afssaps accorde ou refuse, après avis de la commission de publicité, le visa PP.

¹ Pour les médicaments, voir chapitre sur les médicaments

Contrôle en laboratoire 2002

Synthèse d'activité par produits

Produits

Catégorie	Procédure	Nombre de rapports d'analyse
Médicaments chimiques, biologiques, biotechnologiques (avec AMM)	Surveillance de marché ou libération de lots	2 853
Matières premières (chimiques et biologiques)	Surveillance de marché ou libération de lots	717
Produits sanguins labiles	Surveillance de marché	617
Cosmétiques	Surveillance de marché	101
Dispositifs médicaux	Surveillance de marché	98
Produits divers (non classés)	Surveillance de marché	38
Thérapie génique	Recherche/Développement	51
Thérapie cellulaire	Contrôle qualité externe des centres / Recherche/Développement	154
Méthodes alternatives	Recherche/Développement	14
Plantes	Surveillance de marché	70
Nutrition	Surveillance de marché	8
Allergènes	Surveillance de marché /Recherche/Développement	69
PTA (Produits Thérapeutiques Annexes)	Surveillance de marché	18
Total		4 808

Matériels et milieux

Catégorie	Nombre de contrôles
Qualification / Calibration / Maintenance interne appareillages	747
Contrôle environnement (eau/air/surfaces)	2 621
Contrôle PSM	269
Total	3 637

Pharmacopée

Test monographie	46 BA (bulletins d'analyse)
Etude monographie pharmacopée)	83 (personnels laboratoires), 211 (groupes de travail)
Etudes collaboratives	29 BA
Mise au point monographie	37 BA (DHEA)
Contrôle SCR PH fr	13 BA
Total	125 BA + 211 monographies

Etude de dossiers

Catégorie	Nombre de contrôles
Dossiers de lots (vaccins et médicaments dérivés du sang)	1 983
Dossiers produits (médicaments, cosmétiques)	68
Rapports de synthèse (à partir de contrôles thématiques)	47
Dossiers AMM	120
Total	2 218

Etat des lieux par site

Site de Montpellier

Rapports ou bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire) :	2000	2001	2002
Médicaments chimiques	632	513	573
Matières premières chimiques	119	158	98
Médicaments immunologiques (vaccins)	472	629	665
Réseau européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	11	17	15
Pharmacopée européenne et nationale ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	76	27	90
Produits divers (chimiques sans AMM)	100	36	38
Cosmétiques	100	119	101
Dispositifs médicaux	35	42	98
Plantes			47
Total	1 545	1 541	1 710

*médicaments chimiques ; contrôles in vivo de médicaments biologiques ou biotechnologiques (comptés dans médicaments chimiques)

Thérapie génique (rapports)	2000	2001	2002
Essais mis au point en laboratoire	40	52	51

Méthodes alternatives (rapports)	2002
Essais en laboratoire	14

Activités technico-réglementaires	2001	2002
Etudes de dossiers / synthèse d'analyse / rédaction de protocoles	174	130

Site de Lyon

Rapports ou bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire) :	2000	2001	2002
Médicaments immunologiques (vaccins)	1971	1979	1868
Expertises OMS vaccins (convention Afssaps-OMS)	54	43	42
Pharmacopée européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	13	13	7
Mise au point de méthodes de contrôle (rapports de validation)	10	10	13
Total	2048	2045	1930

Activités technico-réglementaires (contrôles en laboratoire) :	2000	2001	2002
Certificats de libération de lots Europe (EBRP)	613	704	776
Agréments OMS	493	551	759
Attestations pour l'export	462	438	412
Evaluation dossiers AMM (partie II)	163	245	120
Total	1731	1938	2067

Site de Saint-Denis

Rapports ou bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire) :	2000	2001	2002
Médicaments issus des biotechnologies	43	41	22
Médicaments dérivés du sang	197	241	348
Matières premières (plasmas pour fractionnement)	283	544	619
Produits sanguins labiles	574	859	617
Allergènes		80	69
Produits de thérapie cellulaire (rapports d'essais)	69	164	154
Nutrition clinique	3	23	8
Plantes		30	23
Vaccins (contrôles physico-chimiques)			150
Réseau européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (surveillance du marché)*	23	8	13
Pharmacopée européenne ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	23	30	38
PTA			18
Total	1215	2020	2066

* médicaments issus des biotechnologies et plantes médicinales (comptés dans médicaments issus des biotechnologies)

Activités technico-réglementaires	2000	2001	2002
Certificats de libération de lots Europe EBRP (MDS)	57	37	148
Agréments OMS (MDS)	24	24	21
Evaluation dossiers AMM (biotechnologies et allergènes)		3	5
Attestations pour l'export	29		21
Total	110	64	195

Activités Pharmacopée européenne (Unité Pharmacopée)	2000	2001	2002
Etude de monographies**	200	224	221
Coordination Essais inter-laboratoires**	22	22	22
Réunions et groupes de travail Pharmacopée européenne	28	54	55
Monographies nationales adoptées			95
Commission Nationale de Pharmacopée et ses groupes de travail			25
Réunion Commission Européenne de Pharmacopée			3 (9 jours)
Arrêtés élaborés			5
Participations aux groupes de travail Afssaps			114

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

Activités " cosmétiques " technico-réglementaires	2000	2001	2002
Décisions du Directeur Général concernant les produits cosmétiques	1	1	2
Signalements d'incidents ou d'accidents (effets indésirables)	19	15	11
Arrêtés/ textes élaborés	6	6	-
Commission de cosmétologie et ses groupes de travail	4	20	25
Dossiers d'essais cliniques	109	80	72
Réunions de la Commission européenne	2	2	6
Réunions du Conseil de l'Europe / Accord Partiel	2	1	2
Groupes de travail de l'Afssaps (participation)	36	39	39

Inspection 2002

Synthèse d'activité

Médicaments chimiques	225
Matières premières	50
Produits sanguins labiles	94
Essais cliniques	47
Essais non cliniques	27
Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	80
Organes, tissus, cellules	19
Produits biologiques transformés (vaccins médicaments biologiques, PTA)	43
Produits cosmétiques	24
Enquêtes spéciales	7
Autres	3
Total	619



Annexes

Le budget	132
Les interventions financières	134
Les taxes et redevances	135

Le budget

COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL

COMPTES	DÉPENSES	BUDGET PRIMITIF 2000	COMPTE FINANCIER 2000	BUDGET PRIMITIF 2001	BUDGET PRIMITIF 2002
	<i>Charges de personnel</i>	41 651 224	35 263 953,90	44 026 290	47 055 235
64	CHARGES DE PERSONNEL	37 895 793	32 443 166,78	38 938 682	41 572 362
631,632,633	IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES SUR REMUNERATIONS	3 343 043	2 820 787,12	3 503 356	3 764 166
069	(0692.1) PROVISIONS POUR DEPENSES DE PERSONNELS	412 388		1 584 251	1 718 707
	<i>Autres Charges</i>	28 044 946	21 408 659,64	27 129 348	29 620 439
60	ACHATS ET VARIATIONS DES STOCKS	2 362 960	2 062 713,96	2 362 960	3 234 968
61	ACHATS DE SOUS-TRAITANCE ET SERVICES EXTERIEURS	5 194 799	4 018 393,88	5 073 218	5 592 362
62	AUTRES SERVICES EXTERIEURS	8 994 147	5 971 616,83	8 355 995	10 415 471
635 et 637	AUTRES IMPOTS ET TAXES	55 644	29 370,98	54 882	54 882
65	AUTRES CHARGES DE GESTION COURANTE	4 894 589	4 104 436,96	4 582 617	4 303 434
66	CHARGES FINANCIERES	1 090 468	1 084 012,56	1 053 423	1 017 622
67	CHARGES EXCEPTIONNELLES	76 225	153 499,33	76 225	76 225
68	DOTATION AUX AMORTISSEMENTS ET AUX PROVISIONS	3 506 327	3 184 646,27	3 506 327	3 735 001
0653	DEPENSES D'INFORMATIQUE ET DE BUREAUTIQUE	1 869 787	799 968,87	2 063 702	1 190 474
	TOTAL DEPENSES DU COMPTE PREVISIONNEL	69 696 170	56 672 613,54	71 155 638	76 675 674
	<i>Résultat de l'exercice : Bénéfice</i>		12 543 285,66	74 819	944 374
	TOTAL EQUILIBRE DU COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL	69 696 170	69 215 899,20	71 230 457	77 620 048

TABLEAU DE FINANCEMENT ABREGE PREVISIONNEL

COMPTES	RECETTES	BUDGET PRIMITIF 2000	COMPTE FINANCIER 2000	BUDGET PRIMITIF 2001	BUDGET PRIMITIF 2002
	<i>insuffisance d'autofinancement</i>				
20,21,23	ACQUISITION D'IMMOBILISATION INCORPORELLES ET CORPORELLES	10 372 761	5 350 686,00	17 603 512	19 537 993
26,27	PARTICIPATIONS ET AUTRES IMMOBILISATIONS FINANCIERES				
481	CHARGES A REPARTIR				
16,17	REMBOURSEMENTS DES DETTES FINANCIERES (Hors C/165)	580 373	580 206,00	617 419	670 000
	TOTAL DES EMPLOIS	10 953 134	5 930 892,00	18 220 930	20 207 993
	PAPPORT AU FONDS DE ROULEMENT		9 603 430,00		

COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL

COMPTES	RECETTES	BUDGET PRIMITIF 2000	COMPTE FINANCIER 2000	BUDGET PRIMITIF 2001	BUDGET PRIMITIF 2002
	<i>Subventions d'exploitations (C/74)</i>	27 853 160	27 807 639,64	27 006 522	26 123 153
7411	SUBVENTION DE FONCTIONNEMENT DU MINISTERE DE TUTELLE	26 726 599	27 488 844,54	26 334 043	25 857 526
7413,7415,7418 744,746,748	AUTRES SUBVENTIONS D'EXPLOITATION	1 126 560	318 795,10	672 478	265 627
	<i>Autres ressources</i>	40 879 052	41 408 259,56	44 223 935	51 496 895
70	VENTES DE PRODUITS FABRIQUES ...	2 561 143	3 051 299,74	2 690 725	3 735 002
71	PRODUCTION STOCKEE				
72	PRODUCTION IMMOBILISEE				
75	AUTRES PRODUITS DES GESTION COURANTE (Taxes et Redevances)	36 816 438	36 292 727,25	40 543 054	45 742 705
76	PRODUITS FINANCIERS	1 307 860	1 616 049,65	763 770	1 678 464
77	PRODUITS EXCEPTIONNELS	193 610	434 824,66	226 387	310 234
78	REPRISE SUR AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
79	AUTRES RECETTES BUDGETAIRES		13 358,25		30 490
	TOTAL RECETTES DU COMPTE PREVISIONNEL	68 732 211	69 215 899,20	71 230 457	77 620 048
	<i>Résultat de l'exercice : Perte</i>	<i>963 959</i>			
	TOTAL EQUILIBRE DU COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL	69 696 170	69 215 899,20	71 230 457	77 620 048

TABLEAU DE FINANCEMENT ABREGE PREVISIONNEL

COMPTES	RECETTES	BUDGET PRIMITIF 2000	COMPTE FINANCIER 2000	BUDGET PRIMITIF 2001	BUDGET PRIMITIF 2002
	<i>Capacité d'autofinancement</i>	2 445 563	15 534 322,00	3 438 606	4 475 856
131,138	SUBVENTION D'INVESTISSEMENT				
	Autres ressources (Hors opérations d'ordres intégrés à la CAF)				
10	APPORTS				
775	ALIENATIONS OU CESSIONS D'IMMOBILISATIONS				
16,17	AUGMENTATION DES DETTES FINANCIERES (Hors C/165)				
	TOTAL DES RESSOURCES	2 445 563	15 534 322,00	3 438 606	4 475 856
	PRELEVEMENT SUR LE FONDS DE ROULEMENT	8 507 571		14 782 324	15 732 137

Les interventions financières

Subventions sur le budget 2002 votées par le Conseil

1° Réseaux (compte 657)		DIR	Bénéficiaires Avis	CS Délibération	CA voté 2002	Montant (€)
Financement des réseaux en matière de produits de santé						
Pharmacodépendance	Activités	DEMEB	6 CEIP (CHU)	*	11/12/02	606 897,96
	Acompte		31 CRPV (CHU)	9/02/01	26/03/01	1 509 243
Pharmacovigilance	Solde	DEMEB	32 CRPV (CHU)	*	11/12/02	1 006 166
	Subvention exceptionnelle		3 CRPV (CHU)	*	11/12/02	197 801,52
Pharmacologie clinique et thérapeutique Appel d'offres à recherche 2000 (2 ^{ème} versement)		DEMEB	Equipes de recherche (CHRU Tours/CHU Lille)	8/02/02	1/03/02	47 945
Appel d'offres à recherche 2002 (1 ^{er} versement)		DEMEB	Equipes de recherche	23/11/01 8/02/02	1/03/02	303 846
Total réseaux						3 671 899,48

* Compte tenu de l'urgence : Pas d'avis du Conseil scientifique celui-ci étant en renouvellement

2° Autres subventions (compte 657)		DIR	Bénéficiaires Avis	CS Délibération	CA voté 2002	Montant (€)
Opération subventionnée						
Etudes scientifiques d'intérêt national						
Normalisation en matière de dispositifs médicaux		DEDIM	AFNOR	29/04/02	30/05/02	353 657,00
			UTE	29/04/02	30/05/02	77 748,37
Centre de renseignements sur les agents tératogènes		DEMEB	CRAT	29/05/02	30/05/02	68 602,06
Etude association vaccination hépatite B/leucémie		DEMEB	INSERM U 170	*	11/12/02	8 295,46
Participation à la diffusion de l'information sur les produits de santé						
Rencontres nationales de pharmacologie clinique (GiensXVIII)		DEMEB	AFRT	29/04/02	30/05/02	10 671,00
Journée de réflexion sur l'échec thérapeutique		DEMEB	TRT5-Aides féd. nat.	29/04/02	30/05/02	7 622,99
Divers						
Actions culturelles et sportives en faveur des personnels de l'AFSSAPS		DAF	ASCASPS	**	14/12/01	25 154
Total autres subventions						551 750,88

* Compte tenu de l'urgence : Pas d'avis du Conseil scientifique celui-ci étant en renouvellement

** Subvention non scientifique : Délibération du Conseil d'administration seulement

Etudes sur le budget 2002 votées par le Conseil d'administration

3° Etudes (compte 617)		DIR	Bénéficiaires Avis	CS Délibération	CA voté 2002	Montant (€)
Réalisation d'études scientifiques d'intérêt national						
Réévaluation des dispositifs contrôle ultime au lit du malade		DEDIM	12 structures	28/09/01	12/10/01	67 382,47
Réévaluation des tests angines à streptocoque A (TDR)		DEDIM	Necker/R Debré	29/04/02	30/05/02	32 700,00
Total Etudes						100 082,47
Total Général (Réseaux, autres subventions, Etudes) :						4 323 732,83

Les taxes et redevances

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 :

Montant	Euros
< 76 000	0
>76 000 et 380 000	760
> 380 000 et < 760 000	1 220
> 760 000 et < 1 500 000	1 800
> 1 500 000	3 050

Taxe annuelle sur le chiffre d'affaires des dispositifs médicaux

Montant	Euros
0,15 % du chiffre d'affaires annuel hors taxes réalisé	

Taxe annuelle sur le chiffre d'affaires des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Montant	Euros
0,15 % du chiffre d'affaires annuel hors taxes réalisé	

Droit perçu sur toute demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments allopathiques

Montant	Euros
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	
4. Nouvelles voies d'administration	
5. Nouvelles associations	
6. Référence à la littérature scientifique	15 200
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. 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	9 150
14. Préparation figurant à la pharmacopée	
15. Formulaire national	6 100
16. Modification	915
17. Renouvellement quinquennal	610

Droit perçu sur les demandes concernant les médicaments homéopathiques

Montant	Euros
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	1 070
- de deux ou cinq souches homéopathiques	1 500
- de six souches homéopathiques ou plus	4 600
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 souches homéopathiques ou plus	2 300
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

Montant	Euros
pour les demandes initiales	2300
pour les demandes de modification ou de renouvellement d'inscription	460

Redevance perçue pour toute demande d'inscription d'un dispositif médical à usage individuel sur la liste prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale

Montant	Euros
pour les demandes initiales	2 300
pour les demandes de modification des conditions d'inscription 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

Montant	Euros
Dépôt	
Visa GP	460
Visa PL	
Visa PR	

Redevance forfaitaire perçue pour l'enregistrement des réactifs destinés aux analyses de biologie médicale

Montant	Euros
Montant par dossier (1100 B)	286

Redevance annuelle des laboratoires d'analyse de biologie médicale

Montant	Euros
<i>Laboratoires ayant une activité annuelle : (plafond législatif : 1 300 B)</i>	
supérieure à 150 000 B (1140 B) :	286
Inférieure à 150 000 B (570 B)	148
Valeur du B au 1 ^{er} janvier 2002	0,26

Redevance perçue pour services rendus par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Montant	Euros
Contrôle et fourniture de substance de référence de la pharmacopée française :	45
Expertise concernant les produits et procédés désinfectants :	6326
Délivrance annuelle des annales de qualité des laboratoires d'analyse de biologie médicale :	*
	304
Délivrance des attestations de qualité destinées aux exportateurs de médicaments :	1951
Contrôle en vue de la libération des lots de produits immunologiques, vaccins et allergènes :	2287
Cession de panels par panel de contrôle de lots des réactifs destinés au dépistage des anticorps	
- anti-VIH 1 & 2 et anti-HTLV 1 & 2	236
- anti-VHC	169
- de l'antigène Hbs	175
Cession de panels par panel concernant l'évaluation de trousses de réactifs destinés à la sérologie IgG de la rubéole	244
Contrôle des lecteurs de glycémie	3 048
Cession d'échantillons du contrôle national de qualité	
- échantillon de sérologie	3, 81
- échantillon de bactériologie	6, 40
Analyses effectuées en vue d'une délivrance	
- d'un certificat de libération de lot d'un médicament dérivé du sang (lignes directrices du Conseil de l'Europe)	762
- d'un bulletin d'analyse de lot d'un médicament dérivé du sang conformément aux normes et/ou aux spécifications du dossier AMM	2 287