



Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



afssaps  
téléchargé via [www.hosmat.fr](http://www.hosmat.fr) Rapport annuel 2003

Rapport annuel 2003



Jean Marimbert  
*Directeur général*

## “10ans” *une belle aventure*

Le 7 octobre 2003, l'Agence a célébré 10 années de sécurité sanitaire des produits de santé avec l'ensemble de son personnel. Les étapes qui ont jalonné le parcours de l'Agence du médicament puis de l'Afssaps ont, notamment, été restituées par le Sénateur Claude Huriet, Didier Tabuteau, premier directeur général de l'Agence du médicament et Philippe Duneton, premier directeur général de l'Afssaps. Cette célébration conviviale a été l'occasion de se souvenir du pari ambitieux qui a consisté, en 1993, à confier à une nouvelle et unique structure la sécurité sanitaire du médicament et du réactif de laboratoire, puis en 1998 à fonder une nouvelle agence, l'Afssaps, en la chargeant de la sécurité sanitaire de toute la gamme, large et diverse des produits de santé.

Ce changement de format peu commun, mis en oeuvre en quelques années, s'est appuyé sur la continuité des principes qui ont sous-tendu la conception de l'organisation moderne de la sécurité sanitaire dans notre pays : l'indépendance ; l'impartialité dans le pluralisme de l'évaluation des bénéfices et des risques des produits de santé ; l'exigence de prévention face aux risques avérés et de précaution face aux risques potentiels ou hypothétiques, qui n'implique pas le refus de tout risque dès lors qu'il s'agit de soigner ou de sauver des patients ; l'obligation de transparence dans l'évaluation comme dans les décisions de police sanitaire ou comme dans la diffusion de l'information sur le bon usage des produits de santé aux professionnels de santé et au grand public.

Grâce aux compétences pluridisciplinaires des agents, mais aussi au précieux concours de ses nombreux experts externes, l'Agence a pu, depuis sa création, remplir avec fiabilité et professionnalisme ses missions au service de la santé publique.

Ce potentiel scientifique et humain, qui est la ressource majeure de l'établissement, ne sera pas de trop pour faire face aux nouveaux enjeux qui se profilent dans le domaine de la sécurité sanitaire des produits de santé et qui ont pu être évoqués lors du colloque organisé à l'Assemblée Nationale le 16 octobre 2003 : l'internationalisation des filières de production des principes actifs et des produits finis et l'élargissement de la Communauté européenne brossent un nouveau paysage qui est riche de promesses mais aussi de menaces interdisant tout relâchement et appelant au contraire beaucoup de vigilance, qu'il s'agisse de l'usage détourné de certains produits, de l'essor de la contrefaçon, du développement de nouveaux circuits de vente, notamment par Internet, de l'émergence de nouveaux agents infectieux ou de la recrudescence de phénomènes épidémiques anciens, de l'aggravation des risques du bioterrorisme. Et au-delà de ces risques à maîtriser, s'ouvrent des défis que l'Agence peut aider à relever, comme celui de favoriser l'innovation thérapeutique pour améliorer l'efficacité des traitements ou traiter des maladies orphelines, ou encore fournir aux professionnels de santé des informations de référence, indépendantes, fiables et adaptées pour permettre aux uns d'exercer plus sûrement leur métier et aux autres de devenir toujours plus acteurs de la construction de leur propre santé.

Voilà bien, de quoi, en définitive, faire de cette deuxième décennie qui s'est ouverte pour l'Agence une aventure aussi motivante que la première !

Jean Marimbert  
*Directeur général*

**Identité 5**

Missions ..... 7  
 Produits et compétences ..... 8

**Actualités 2003 11**

Evaluer, contrôler et inspecter les produits de santé :  
 Faits marquants ..... 12  
 Evaluation 2003 ..... 14  
 Contrôle en laboratoire 2003 ..... 15  
 Inspection 2003 ..... 18  
 Eclairages ..... 19

**Informier pour promouvoir le bon usage 31**

Informier les professionnels de santé et les malades ..... 32  
 Les relations avec la presse ..... 35  
 Les questions des parlementaires ..... 35  
 L'outil Internet, www.afssaps.sante.fr ..... 36

**Connaître l'Afssaps 41**

Organisation ..... 42  
 Les ressources ..... 44  
 Les Conseils ..... 48  
 Expertise : compétence, indépendance et déontologie ..... 50  
 Ancrage national, enjeu communautaire et international ..... 55

**Panorama 65**

Activités et actions transversales ..... 66  
 Les médicaments ..... 76  
 Les médicaments et produits biologiques ..... 104  
 Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ..... 116  
 Les produits cosmétiques ..... 129  
 Autres activités ..... 132

**Annexes 135**

Le budget ..... 136  
 Les interventions financières ..... 138  
 Les taxes et redevances ..... 139

# Identité

**Missions** 7

**Produits et compétences** 8



## Mission

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) trouve son origine dans la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

La mission de sécurité sanitaire de l'Afsaps repose sur 4 métiers : l'évaluation, le contrôle en laboratoire, l'inspection et l'information. L'Agence 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. Enfin, elle mène des actions d'information pour garantir le bon usage des produits de santé.

L'Afsaps assure également la surveillance des effets ou événements indésirables liés à l'utilisation des produits, dans le cadre des dispositifs de pharmacovigilance, hémovigilance, biovigilance, pharmacodépendance, matériovigilance, réactovigilance...

Sa compétence s'applique à tous les produits de santé destinés à l'homme : médicaments, dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro, produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules), produits de thérapies géniques et cellulaire, produits cosmétiques...

La mission de sécurité sanitaire s'appuie sur des principes d'indépendance, de prévention face aux risques avérés et de précaution face aux risques hypothétiques et de transparence. L'Agence est dotée d'instances consultatives qui exercent auprès d'elle une fonction essentielle dans le processus décisionnel. Onze commissions et quatre groupes d'experts rattachés directement à l'Afsaps rendent des avis au directeur général de l'Afsaps sur lesquels il appuie sa prise de décision. Deux autres commissions, dont l'Afsaps assure le secrétariat, sont chargées d'évaluer respectivement le service rendu par les médicaments et les dispositifs médicaux en vue de leur remboursement et rendent directement des avis au ministre chargé de la santé.

## Carte d'identité

2004

- établissement public de l'Etat créé le **9 mars 1999**, placé sous tutelle du ministre chargé de la santé
- une équipe d'environ **940 professionnels**
- **11 commissions, 3 comités et 5 groupes d'experts**
- **2 commissions** placées directement auprès du ministre chargé de la santé dont l'Agence assure le secrétariat
- des laboratoires à **Saint-Denis, Lyon et Montpellier**
- un budget de fonctionnement de **90,66 millions d'euros** pour 2004

Directeur général  
**Jean Marimbert**

Président du conseil d'administration  
**Pr. Laurent Degos**

Président du conseil scientifique  
**Pr. Alain Grimfeld**

### 6 directions scientifiques

- la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
- le secrétariat général de la transparence
- la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
- la direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides
- la direction des laboratoires et des contrôles
- la direction de l'inspection et des établissements

**1** direction de l'**administration et des finances**

**1** service des **ressources humaines**

**1** département des **systèmes d'information et de la documentation**

# Produits et compétences

	Médicaments	Produits sanguins labiles	Produits de thérapie génique et produits de thérapie cellulaire	Produits thérapeutiques annexes Décret en attente de publication	Organes, tissus et cellules	Dispositifs médicaux	Dispositifs de diagnostic in-vitro	Produits Cosmétiques	Matières premières à usage pharmaceutique
<b>Veille</b>	recueil et analyse de données scientifiques et techniques				recueil et analyse des données scientifiques et techniques				
<b>Evaluation</b>	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	autorisation préalable des procédés de préparation, conservation, transformation  autorisation de lieux d'essais cliniques (Sans Bénéfice Individuel Direct)  autorisation d'établissements et de protocoles pour les essais cliniques sur les cellules  autorisation importation/exportation des tissus et cellules	Marquage CE  déclaration/suspension d'essais cliniques  contrôle de marché  déclaration pour DM à risque particulier	Marquage CE  enregistrement >> 2003	déclaration/suspension d'essais cliniques  dossier à détenir et dépôt de formule (centre anti-poison)	spécifications de la pharmacopée
<b>Vigilance</b>	pharmacovigilance  modification, suspension ou retrait d'autorisation retrait de produit rappel de lots  suspension d'essais cliniques	hémovigilance  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	retrait d'autorisations retrait de produit	matérovigilance  retrait ou restriction d'utilisation  suspension d'essais cliniques	réactovigilance  retrait d'enregistrement retrait de produit rappel de lots	cosmétovigilance  retrait du produit  suspension d'essais cliniques	retrait du produit
<b>Inspection</b>	intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)				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		autorisation des établissements exerçant des activités de préparation, conservation, transformation, distribution de tissus  suspension d'activité	déclaration pour les établissements de fabrication, importation, distribution de DM (à venir)  suspension/ interdiction d'utilisation des produits  rappel de lots en cas de défaut de qualité	déclaration pour les établissements de fabrication, importation, distribution de DIV (texte à venir)  suspension/ interdiction d'utilisation des produits  rappel de lots en cas de défaut de qualité	déclaration des établissements de fabrication, importation et conditionnement  suspension/ interdiction d'utilisation des produits  rappel de lots en cas de défaut de qualité	déclaration de l'établissement d'importation, fabrication, distribution (à venir)  suspension/interdiction d'utilisation des produits
<b>Contrôle en laboratoire</b>	surveillance de marché  libération de lot	contrôle de qualité externe des ETS	développement de méthodes  contrôle de qualité	surveillance de marché	développement de méthode	surveillance de marché		surveillance de marché	surveillance marché  études pharmacopée

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

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

## **Evaluation 2003 14**

### **Contrôle en laboratoire 2003 15**

- Synthèse d'activité par produits 2003 15
- Etat des lieux par site 16

## **Inspection 2003 18**

- Synthèse d'activité 18

## **Eclairages 19**

- Les médicaments génériques 19
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause :  
les recommandations de l'Afssaps 23
- Le contrôle en laboratoire des vaccins 24
- 2003 : les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro  
soumis au marquage CE 26
- Le contrôle qualité des mammographes 27
- La réévaluation des stents coronaires actifs 28
- L'Afssaps rencontre les professionnels de santé 29

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

## L'évaluation scientifique

### Les médicaments

En 2003, l'effort engagé pour mettre à disposition via le site Internet des informations de référence sur le médicament s'est poursuivi : poursuite de la mise en ligne des résumés des caractéristiques du produit (RCP), des avis de la transparence toujours plus nombreux, des lettres aux prescripteurs et des mises au point...

### Une réforme de la transparence concrétisée par la création d'un secrétariat général de la transparence

En 2003, le ministre chargé de la santé exprime la volonté de conforter l'identité et les missions de la commission de la transparence pour garantir au mieux la qualité scientifique, administrative et juridique des avis rendus par la commission. Il annonce la création, consacrée par le décret du 26 septembre 2003, d'un secrétariat général de la transparence qui reprend les missions sur l'évaluation médicale comparée des médicaments dans le cadre de leur admission au remboursement et regroupe les anciennes compétences de la direction médico-économique et de l'information scientifique de l'Afssaps au service de l'observatoire des prescriptions. Un rapprochement entre le secrétariat général de la commission de la transparence et le fonds de promotion de l'information médicale permet également à la transparence de s'appuyer sur les moyens du FOPIM pour produire les éléments d'information à destination des professionnels de santé sur le médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique.

### Les dispositifs médicaux

Dans le cadre du plan Cancer, l'année 2003 a été marquée par la publication des arrêtés du 3 mars 2003 et de la décision du directeur général de l'Afssaps du 27 mars 2003 permettant la mise en œuvre du contrôle de qualité externe des dispositifs médicaux, à commencer par les installations de mammographie analogique. Par ailleurs, la mise en œuvre de l'instruction des demandes

d'autorisation au titre du décret du 4 avril 2002, relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants (EURATOM) a été menée en 2003.

### Les produits cosmétiques

L'année 2003 a été marquée par la parution le 27 février 2003, après 3 années de préparation, du 7ème amendement de la directive cosmétique 76/768/CEE. Cette directive, très attendue sur le plan de l'expérimentation animale, prévoit notamment :

- l'interdiction de réaliser des tests animaux sur les produits cosmétiques finis à partir du 11 septembre 2004 dans l'ensemble du territoire de l'Union européenne ;
- l'interdiction de réaliser des tests animaux sur les ingrédients au fur et à mesure de la validation de méthodes alternatives avec une interdiction définitive prévue pour le 11 mars 2009 ;
- l'interdiction totale de commercialisation des produits cosmétiques testés sur animaux (produits finis et ingrédients) à compter du 11 mars 2009, (à l'exception des tests de toxico-cinétiques, doses répétées et toxicité pour la reproduction pour lesquels il n'existe à ce jour aucune méthode alternative et qui sont autorisés jusqu'en 2013 sauf dérogations) ;
- l'interdiction de substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction de catégorie 1 et 2 et, pour les catégories 3, l'exigence d'une autorisation explicite du SCCNFP (comité scientifique des produits cosmétiques et non alimentaires rattaché à la Commission européenne) avant leur utilisation.

Elle prévoit aussi des règles relatives à l'étiquetage, notamment l'obligation de faire figurer :

- sous leur dénomination INCI 26 substances allergisantes utilisées dans les compositions parfumantes ;

- l'apposition d'une date de durabilité après ouverture pour les produits cosmétiques ayant une durabilité supérieure à 30 mois ;
- la revendication d'absence d'expérimentation animale (lignes directrices à définir).

Enfin, elle prévoit une évaluation spécifique des produits réservés à l'hygiène intime externe et des produits destinés aux enfants en bas âge (moins de 3 ans). La directive prévoit que la transposition de ces dispositions se fera au plus tard le 11 septembre 2004.

En terme d'organisation, l'année 2003 a vu la mise en place d'une phase pilote de cosmétovigilance ayant pour objectif d'évaluer la prévalence des notifications d'effets indésirables pouvant être faites par les médecins dermatologues.

## Le contrôle en laboratoire

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

- la libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, conformément aux directives européennes de libération de lots ;
- 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 ;
- l'activité de Recherche et Développement appliquée à la mise au point de référentiels de contrôle, les principaux travaux de laboratoire en 2003 ayant concerné la thérapie génique, la thérapie cellulaire, les méthodes alternatives à l'animal, le développement de méthodes de comptage rapide en microbiologie et les premiers travaux sur les tissus.

Au total, cette activité a conduit à produire 4 694 rapports d'analyse.

La Pharmacopée joue un rôle essentiel pour les laboratoires notamment par l'étude des monographies et la coordination des essais inter-laboratoires.

## L'inspection et la police sanitaire

En 2003, l'élaboration de référentiels réglementaires et guides d'inspection pour les nouveaux produits s'est concrétisée par la réalisation d'inspections dans ces nouveaux domaines. Leurs conclusions ont conduit à de nombreuses demandes de mise en conformité notamment dans le secteur des dispositifs médicaux et tout particulièrement des prestataires de stérilisation de dispositifs médicaux à l'oxyde d'éthylène. De plus, un programme d'inspection systématique des laboratoires de thérapie cellulaire ou génique a été lancé au second semestre 2003 suite à la parution des textes organisant la délivrance d'autorisation à ces organismes. L'instruction des demandes d'autorisation en question a nécessité la mise en place d'une organisation faisant notamment intervenir la commission de thérapie cellulaire et génique (à partir de 2004).

L'organisation de l'inspection dans le domaine des 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, a été mise en œuvre en lien avec les autres administrations ou institutions compétentes.

Au plan international, l'Agence a renforcé sa présence dans le domaine de l'inspection, notamment dans le travail d'harmonisation de la mise en œuvre de la directive européenne sur les essais cliniques de médicaments. Citons également la décision de poursuivre, en liaison avec le programme équivalent du schéma de coopération PIC/S, le Joint Audit Programme européen, système d'audits des inspections pharmaceutiques de chaque pays lancé en 2000 sous l'impulsion de la présidence française, et la publication en 2003 d'un référentiel de système qualité européen en matière d'inspection.

Enfin le rôle majeur de l'unité des enquêtes spéciales s'est confirmé. L'encadrement et le suivi par une équipe dédiée des produits de santé et des entreprises en infraction avec la réglementation en vigueur quand les faits constatés sont passibles de sanctions pénales s'est avéré adapté et concluant.

<b>Essais cliniques</b>	Autorisation de lieux sans bénéfice individuel direct	102
	Déclarations des effets indésirables au cours de l'essai	55 392
<b>Autorisation temporaire d'utilisation</b>	ATU de cohorte	3
	ATUs nominatives	21 037
<b>Autorisation de mise sur le marché</b>	AMM en procédure nationale	2 013
	AMM en procédure centralisée	55 dossiers
	<i>dont France rapporteur ou co-rapporteur</i>	11
	AMM en procédure de reconnaissance mutuelle	95 dossiers
	<i>dont France Etat de référence</i>	22
<b>Autorisations d'importation de médicaments</b>		16 676
<b>Exportation de médicaments</b>	Déclarations reçues	539
	Certificats et attestations délivrés	17 225
<b>Pharmacovigilance</b>	Effets transmis par les CRPV	18 509
	<i>dont graves</i>	8 883
	Effets indésirables graves transmis par les industriels	91 477
	<i>dont France</i>	14 894
	Effets indésirables France vers EMEA	3 353
	EMEA vers Europe	13 377
<b>Hémovigilance</b>	Signalements	7124
<b>Biovigilance</b>	Signalements	58
<b>Matérovigilance</b>	Signalements	7 101
	<i>dont matériels</i>	1 466
	<i>dont consommables</i>	3 441
	<i>dont implantables</i>	2 178
	<i>autres</i>	16
<b>Réactovigilance</b>	Signalements	296
<b>Transparence</b>	Dossiers examinés	461
<b>CEPP</b>	Dossiers examinés	120
<b>Publicité médicaments vers les professionnels de santé</b>		
	Dossiers examinés	8 271
	<i>dont mises en demeures</i>	371
	<i>dont interdictions</i>	7
	<i>dont avertissements</i>	250
<b>Publicité médicaments vers le grand public</b>	Dossiers examinés	909
	<i>dont refus</i>	20
<b>Publicité autres produits</b>	Dossiers examinés	118
	<i>dont refus</i>	5

## Produits

Catégorie	Procédure	Nombre de rapports d'analyse
<b>Médicaments chimiques, biologiques, biotechnologiques (avec AMM)</b>	Surveillance de marché ou libération de lots	2 498
<b>Matières premières (chimiques et biologiques)</b>	Surveillance de marché ou libération de lots	842
<b>Produits sanguins labiles</b>	Surveillance de marché	612
<b>Cosmétiques</b>	Surveillance de marché	146
<b>Dispositifs médicaux</b>	Surveillance de marché	80
<b>Produits divers (non classés)</b>	Surveillance de marché	19
<b>Thérapie génique</b>	Recherche/Développement	39
<b>Thérapie cellulaire</b>	Contrôle qualité externe des centres/Recherche/Développement	178
<b>Méthodes alternatives</b>	Recherche/Développement	160
<b>Plantes</b>	Surveillance de marché	72
<b>Nutrition</b>	Surveillance de marché	10
<b>Allergènes</b>	Surveillance de marché/Recherche/Développement	25
<b>PTA (Produits Thérapeutiques Annexes)</b>	Surveillance de marché	13
<b>Total</b>		<b>4 694</b>

Pharmacopée ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance (bulletins d'analyse)

286

## Matériels et milieux

Catégorie	Nombre de contrôles
<b>Qualification / Calibration / Maintenance interne appareillages</b>	1 028
<b>Contrôle environnement (eau/air/surfaces)</b>	3 425
<b>Contrôle PSM</b>	237
<b>Total</b>	<b>4 690</b>

Etude de dossiers ; notes de synthèses ; rapports ; protocoles

2 292

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

Nombre total de «labm»	5 299
Mises à jour	850



## Etat des lieux par site

### Site de Montpellier

#### Contrôles et activités en laboratoire

Bulletins d'analyse de lots	
Médicaments chimiques	480
<i>dont CAP</i>	15
<i>dont MRP</i>	13
Matières premières chimiques	163
<i>dont CAP</i>	1
Pharmacopée ; standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performances	82
Produits divers	19
Cosmétiques	146
Dispositifs médicaux	80
Plantes	60
<b>TOTAL</b>	<b>1 030</b>

Certificats d'analyse de lots	
Médicaments immunologiques	814
Médicaments chimiques	9
Médicaments issus des biotechnologies	4
<b>TOTAL</b>	<b>827</b>

### Site de Lyon

#### Contrôles et activités en laboratoire

Bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire)	
Médicaments immunologiques (vaccins et sérums)	1 563
<i>dont expertise OMS (convention Afssaps-OMS)</i>	72
Produits thérapeutiques annexes (PTA)	13
Pharmacopée ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	133
<b>TOTAL</b>	<b>1 709</b>

Certificats d'analyse de lots	
Vaccins	2 393

Activités technico-réglementaires (contrôles en laboratoire)	
Certificats de libération de lots Europe (EBRP)	711
Agréments OMS	712
Attestations pour l'export	387
<b>TOTAL</b>	<b>1 810</b>

#### Recherche et Développement appliquées

Rapports d'essais en laboratoire	
Thérapie génique	39
Méthodes alternatives (LLNA)	16
Méthodes alternatives (pyrogènes)	35
Allergie de contact	42
Comptage rapide microbien	64
Recherche d'impuretés : mélysates	2
<b>TOTAL</b>	<b>198</b>

#### Activité hors laboratoires

Evaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	116
--	-----

#### Qualité : contrôles faits en interne

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	164
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)	38
Contrôles PSM	21

#### Recherche et Développement appliquées

Rapports d'essais en laboratoire	
Immunoglobulines	2

#### Activité hors laboratoires

Evaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	1 967
--	-------

#### Qualité : contrôles faits en interne

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	740
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)	2 590
Contrôles PSM	70

### Site de Saint-Denis

#### Contrôles et activités en laboratoire

Bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire)	
Médicaments issus des biotechnologies	49
<i>dont CAP</i>	23
Médicaments dérivés du sang	384
Matières premières (plasmas pour fractionnement)	679
Produits sanguins labiles	612
Allergènes	25
Produits de thérapie cellulaire (rapports d'essais)	129
Nutrition clinique	10
Plantes	12
Vaccins (contrôles physico-chimiques) (certificats d'analyse)	110
Pharmacopée ; Standardisation ; Etudes collaboratives ; Etudes de performance	71
<b>TOTAL</b>	<b>2 081</b>

Activités technico-réglementaires	
Certificats de libération de lots Europe EBRP (MDS)	183
Agréments OMS (MDS)	25
Attestations pour l'export	112
<b>TOTAL</b>	<b>320</b>

#### Recherche et Développement appliquées

Rapports d'essais en laboratoire	
Tissus	3
Comptage rapide microbien	1
Thérapie cellulaire	49
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>

#### Activité hors laboratoires

Evaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	209
--	-----

#### Qualité : contrôles faits en interne

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	124
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)	797
Contrôles PSM	146

Activités Pharmacopée (Unité Pharmacopée)	
Etude de monographies*	200
Coordination Essais inter-laboratoires*	28
Réunions et groupes de travail Pharmacopée européenne	51
Monographies nationales adoptées	35
Commission Nationale de Pharmacopée et ses groupes de travail	45
Réunion Commission Européenne de Pharmacopée	3 (9 jours)
Arrêtés élaborés	5
Participations aux groupes de travail Afssaps	115

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

Activités «cosmétiques» technico-réglementaires	
Décisions du Directeur Général concernant les produits cosmétiques	1
Signalements d'incidents ou d'accidents (effets indésirables)	96
Arrêtés/ textes élaborés	7
Commission de cosmétologie et ses groupes de travail	27
Dossiers d'essais cliniques	73
Réunions de la Commission européenne	8
Réunions du Conseil de l'Europe / Accord Partiel	5
Groupes de travail de l'Afssaps (participation)	60

# Inspection 2003

## Synthèse d'activité

### Inspections sur site

Médicaments chimiques	225
Matières premières	44
Produits sanguins labiles	92
Essais cliniques	55
Essais non cliniques	25
Dispositifs médicaux	48
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	25
Organes, tissus, cellules	23
Produits biologiques transformés (vaccins médicaments biologiques, PTA)	73
Produits cosmétiques	72
Enquêtes spéciales	20
<b>Total</b>	<b>702</b>

### Signalements, retraits, alertes

	signalements	retraits	Alertes sans retrait
<b>Médicaments</b>	579	64	4
<b>DIV-Réactifs</b>	144	62	10
<b>Dispositifs médicaux</b>	305	29	6
<b>Cosmétiques</b>	5	3	0
<b>Total</b>	<b>1033</b>	<b>158</b>	<b>20</b>

### Autorisations et suivi d'établissements pharmaceutiques

Nombre de demandes	2001	2002	2003
<b>Ouverture</b>	126	116	129
<b>Modification</b>	298	440	626
<b>Mise à jour</b>	60	64	101

Nombre de décisions	2001	2002	2003
<b>Ouverture</b>	86	59	74
<b>Modification</b>	208	172	282
<b>Mise à jour</b>	90	93	129
<b>Abrogation</b>	113	80	83
<b>Mises en demeure</b>	26	26	33
<b>Suspensions/fermetures</b>	4	5	2

# Eclairages

## Les médicaments génériques

### Qu'entend-on par médicament générique ?

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.

### Evaluation des médicaments génériques et répertoire en ligne

Une forte activité a été menée dans le cadre de la politique de développement du médicament générique décidée par le gouvernement.

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques repose sur la même méthodologie d'évaluation que celle appliquée à l'ensemble des médicaments. Elle comporte toutefois des spécificités au regard de la qualité pharmaceutique (synthèse du principe actif, mise en forme du médicament, évaluation de la stabilité) et de la bio-équivalence (étude de pharmacocinétique par comparaison à la spécialité de référence). Ce sont ces données qui permettent d'évaluer et de garantir la qualité et la sécurité d'emploi des médicaments génériques. Un groupe de travail dédié aux médicaments génériques s'attache particulièrement à vérifier l'ensemble de ces critères avant de soumettre ses conclusions à la commission d'autorisation de mise sur le marché.

En 2003, des efforts particuliers ont été consentis pour rendre accessible et actualiser régulièrement le répertoire des spécialités génériques. Ainsi, l'Agence a publié au Journal Officiel 18 mises à jour du répertoire des génériques et a délivré 367 autorisations de mise sur le marché pour des médicaments génériques. En 2003, le répertoire des génériques comptait 282 spécialités de référence et 1516 spécialités génériques correspondant à 129 principes actifs et associations. Seules les spécialités commercialisées en ville

et remboursées sont inscrites au répertoire des génériques.

Le 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 l'Afssaps. 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.

### Contrôle en laboratoire : résultats d'une enquête menée de 1999 à 2002

La surveillance du marché des médicaments chimiques faite par l'Afssaps inclut la réalisation de contrôles dans ses propres laboratoires. La particularité de la stratégie nationale des contrôles



des médicaments chimiques (opérés dans les laboratoires du site de Montpellier) est d'être orientée vers des produits « à risque » du fait de certains critères comme par exemple la forme pharmaceutique, la classe thérapeutique, les caractéristiques de la matière première, les conclusions de non-conformité portées lors de contrôles antérieurs.

Dans ce contexte, une stratégie de contrôle des médicaments génériques disponibles

sur le marché national a été instaurée depuis la publication du premier répertoire des spécialités génériques. L'objectif poursuivi était d'assurer un suivi technique de produits dont beaucoup sont largement prescrits, au fur et à mesure du développement de ce marché qui voit arriver des fabricants encore imparfaitement connus de l'Afssaps dans un contexte de mondialisation des marchés des matières premières.

Ainsi, en complémentarité et en relation étroite avec l'évaluation des dossiers de génériques en vue de leur inscription au répertoire et avec les inspections d'établissements de fabrication des génériques, la direction des laboratoires et des contrôles (DLC) vérifie en laboratoire la qualité des médicaments inscrits au répertoire des génériques ainsi que les matières premières entrant dans leur composition.

#### Rappel méthodologique

Les contrôles portent sur des séries de spécialités ayant les mêmes principes actifs (groupes génériques du répertoire) et comprennent selon les cas des analyses physico-chimiques et microbiologiques. Les lots contrôlés sont sélectionnés au hasard. Les méthodes de contrôle les plus actualisées sont appliquées à toutes les spécialités d'un même groupe générique, après étude comparative des dossiers d'AMM (partie IIE et IIF).

En cas d'anomalie détectée, un re-contrôle est effectué suivant la technique figurant au dossier d'AMM du médicament générique concerné. En cas de non-conformité confirmée, le suivi des actions entreprises est assuré dans le cadre d'une collaboration inter-directions : évaluation, inspection et contrôle (DEMEB-DIE-DLC).

#### Bilan des contrôles

##### Contrôle des génériques 1999-2003

<b>1 403 bulletins d'analyse (BA) = 1403 lots</b>	
1 037	Enquêtes programmées
49	Essais de dissolution
317	Analyses motivées
<b>1 218 spécialités</b>	
<i>dont 266 spécialités de référence</i>	
219	Enquêtes programmées
17	Essais de dissolution
30	Analyses motivées
<i>dont 952 spécialités génériques</i>	
755	Enquêtes programmées
30	Essais de dissolution
167	Analyses motivées

Les contrôles effectués en laboratoire sont différenciés en :

#### ■ Enquêtes programmées

Il s'agit de contrôles systématiques. Ils ont concerné 1037 lots de spécialités entre 1999 et 2003.

Les 1037 lots contrôlés correspondent à 219 spécialités de référence (236 lots) et 755 spécialités génériques (801 lots).

Si, en 1999, la totalité des spécialités inscrites au répertoire a été contrôlée, par la suite, suivant la stratégie nationale, les contrôles ont été davantage ciblés vers les produits nouvellement inscrits, les produits issus de nouveaux «génériqueurs» ainsi que vers le re-contrôle de produits dont un lot avait été précédemment détecté non conforme.

#### ■ Analyses motivées

Elles correspondent à l'ensemble des contrôles effectués à la suite d'alertes, d'incidents, d'accidents, de signalements de pharmacovigilance ou de demandes particulières émanant d'autres directions de l'Afssaps... 317 lots ont été analysés dans ce cadre entre 2000 et 2003, correspondant à 30 spécialités de référence (56 lots) et 167 spécialités génériques (261 lots).

#### ■ Essais de dissolution

Sur l'avis des experts de la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM), une enquête sur la comparaison des profils de dissolution entre spécialités génériques et spécialités de référence a été effectuée entre 2001 et 2002. 49 lots de spécialités ont été contrôlés, concernant 17 spécialités de référence (17 lots) et 30 spécialités génériques (32 lots).

#### Résultats

Une analyse statistique des résultats obtenus (spécialités de référence versus spécialités génériques) a été réalisée en collaboration avec la faculté de pharmacie de Montpellier.

L'analyse des résultats a permis de conclure à une différence significative entre les groupes de spécialités de référence et spécialités génériques pour les résultats obtenus dans le cadre d'enquêtes programmées (974 spécialités).

Le taux global de non-conformités observées est comparable au taux détecté habituellement par l'Afssaps lors des contrôles de médicaments chimiques non génériques, dans un contexte

de stratégie spécifiquement orientée vers les produits les plus à risque. Toutefois le taux de non-conformités reste plus élevé pour les génériques que pour les spécialités de référence (9,27 % versus 3,65 % ;  $p = 0,007$  ; test du Chi2).

Cette différence n'est pas retrouvée pour ce qui concerne les analyses motivées et les essais de dissolution.

#### Conclusions

Le taux de non-conformité peut s'expliquer en partie par le recul d'activités moindre des fabricants de génériques, dont l'existence sur le marché français est récente, tout en notant que les dossiers pharmaceutiques présentés sont de bonne qualité.

Ce résultat justifie que l'Agence poursuive sa démarche de contrôle afin de suivre au plus près l'évolution de cette tendance et de s'assurer de la mise en œuvre effective par les «génériqueurs» des mesures correctives demandées par l'Afssaps.

La nature des non-conformités détectées n'induit pas d'alerte de santé publique.

Le tableau ci-dessous présente les principales causes de non-conformité des spécialités analysées.

Les non-conformités majeures (teneur en principe actif, présence d'impuretés hors normes) sont minoritaires et concernent 1,7 % des produits contrôlés. Les non-conformités mineures (sétabilité, caractères organo-leptiques, pH) représentent 6 % des cas parmi lesquelles une forte proportion concerne la sétabilité, un grand nombre de spécialités «comprimés sécables» génériques ne satisfaisant pas au test de la Pharmacopée européenne (4<sup>e</sup> édition).

##### Causes de non-conformité tous types de contrôles confondus (programmés, motivés, dissolution)

	Spécialités Génériques (N=952)	Références (N=266)
Teneur en Principe Actif	16	3
Tests galéniques (hors sétabilité)	11	2
Sétabilité	42	5
Caractères organoleptiques	21	2
Masse moyenne/Uniformité de masse	11	2
pH	3	
Essais de dissolution	5	
Présence d'impuretés hors normes	2	
Contamination microbiologique	2	1
Etiquetage	1	

#### Actions engagées

Suite aux contrôles effectués en laboratoire sur ces 1218 spécialités, 145 actions de santé publique ont été engagées, soit 1 pour 8 spécialités contrôlées en moyenne. Les principales actions se sont traduites par :

- des inspections sur les sites de fabrication concernés ;
- des retraits de lots, des modifications de méthodes analytiques ;
- des re-contrôles de lots différents.

Inspections	19
Retraits de lots	9
Modification de méthode analytique/dossier	62
Re-contrôle, contrôles d'autres lots/spécialités	27
Modification de conditionnement	4
Modification de formule	2
Arrêt de fabrication	3
Information Inspection étrangère	3
En cours	16

#### Perspectives

Les résultats des contrôles en laboratoire des spécialités génériques (produits finis), menés de 1999 à 2003, permettent à l'Afssaps de satisfaire l'objectif de détection rapide de tendances pour initier au fur et à mesure des actions correctives. Ils démontrent l'effort soutenu de l'Afssaps dans le contrôle de qualité des spécialités génériques.

Depuis 2000, des contrôles complémentaires, en priorité vis-à-vis des principes actifs instables ou dont la synthèse est délicate ou d'origine multi-sources, ont été ajoutés. Dans ce cadre, 404 lots de principes actifs ont été contrôlés. 24 ont été trouvés non-conformes sans qu'il soit possible de faire un lien avec l'origine des matières premières concernées. Ces lots correspondant majoritairement à des antibiotiques.

Compte tenu du développement du marché national et de la mondialisation des matières premières, ces contrôles spécifiques vont être poursuivis avec un rythme soutenu, notamment pour le suivi des produits ayant fait l'objet d'une conclusion de non-conformité sur les cinq années passées. Les équipes dédiées aux contrôles en laboratoire des génériques sur le site de Montpellier vont bénéficier d'un investissement nouveau en chromatographie liquide liée à la spectrométrie de masse afin d'améliorer la performance des contrôles.

## Inspections des médicaments génériques

Du point de vue de l'inspection, l'approche du contrôle des conditions de fabrications et de distribution des médicaments génériques est double : elle recouvre l'inspection de l'exploitant de la spécialité d'une part et d'autre part du ou des sous-traitants qui, en général, fabriquent pour le compte des exploitants. D'une manière générale les exploitants ne possèdent pas d'usine en propre, mais font sous-traiter leurs produits chez des façonniers pharmaceutiques ou, parfois, à la suite d'accords avec les fabricants des produits princeps, dans les usines qui produisent déjà le médicament de référence. En France, on compte environ une quinzaine de laboratoires qui ont choisi de se spécialiser dans l'exploitation des spécialités génériques et une soixantaine d'établissements pharmaceutiques ayant développé une activité de fabrication en sous-traitance.

La surveillance des génériques par l'inspection associe donc la réalisation de missions de contrôle chez les exploitants, chez les fabricants et, également, chez les producteurs de principes actifs. Le programme de surveillance est établi chaque année par le directeur de l'inspection et des établissements et approuvé par le directeur général de l'Afssaps.

Le programme 2003 comprenait la réalisation d'inspections thématiques «génériques» et a conduit à inspecter 8 des principaux exploitants de spécialités pharmaceutiques génériques, 24 établissements

pharmaceutiques façonniers et 9 producteurs de principes actifs utilisés dans les produits génériques (dont 6 usines situées à l'étranger).

Parallèlement, des inspections sont menées sur les essais de médicaments génériques. La plupart des inspections d'essais concernant les médicaments génériques porte sur les lieux intervenant dans la partie clinique ou la partie bioanalytique des essais de bioéquivalence présentés dans des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché déposés à l'Afssaps. Depuis l'année 2002, des inspections sont également organisées auprès des futurs demandeurs d'AMM ou des titulaires d'AMM, dits «génériques», afin de s'assurer de la qualité du développement des médicaments génériques faisant l'objet de demande d'autorisation de mise sur le marché en France.

En 2003, 10 dossiers d'inspection d'essais de médicaments génériques ont été traités dont 8 sur demande du Groupe de travail sur les médicaments génériques. Ces dossiers ont donné lieu à 13 missions d'inspection : 12 lieux de recherches intervenant dans les essais de bioéquivalence, dont 11 se trouvaient à l'étranger, et 1 génériqueur.

A l'issue de ces inspections, 5 de ces dossiers n'ont pas eu de conséquences administratives ou pénales, 3 dossiers (dont 1 avec suspicion de fraude) ont donné lieu à un refus des données présentées dans des demandes AMM et 2 dossiers sont en cours d'instruction.

## Traitement hormonal substitutif de la ménopause : les recommandations de l'Afssaps

De récentes études sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), dont une importante étude menée aux Etats-Unis publiée en juillet 2002, ont conduit l'Afssaps à revoir l'ensemble des données concernant les bénéfices mais aussi les risques liés à son utilisation.

L'étude américaine Women's Health Initiative (WHI) portant sur plus de 16 000 patientes ménopausées concluait que le traitement hormonal substitutif n'apportait aucun bénéfice en termes de prévention cardiovasculaire et contribuait à augmenter le risque

de survenue de cancer du sein et de thrombose veineuse. Par ailleurs, l'étude montrait que les tumeurs mammaires sont diagnostiquées à un stade plus avancé chez les femmes sous THS.

Des études publiées moins d'un an après sont venues compléter et confirmer les résultats de l'étude américaine. Sur la base de ces études, les risques calculés pour 1000 femmes et exprimés en nombre de cas supplémentaires chez les femmes traitées par THS par rapport au risque de base estimé pour la population générale sont présentés dans le tableau ci-contre.

Nombre de cas attendus pour différentes pathologies dans la population générale et nombre de cas supplémentaires dans la population de femmes traitées par THS

	Nombre de cas attendus dans la population générale (pour 1000 femmes)		Nombre de cas supplémentaires (pour 100 femmes traitées)	
Cancer du sein	sur 15 ans (femmes entre 50 et 65 ans)	32	Estrogène seul : sur 5 ans	+ 2
			sur 10 ans	+ 5
			Estrogène + progestatif : sur 5 ans	+ 6
			sur 10 ans	+ 19
Cancer de l'endomètre	sur 5 ans	5	Estrogène seul : sur 5 ans	+ 4
			sur 10 ans	+ 10
			Estrogène + progestatif : sur 5 ans	variation minimale
			sur 10 ans	variation minimale
Événement cardiovasculaire <sup>1</sup>	sur 1 an	3	sur 1 an	+ 0,7
Accident thromboembolique veineux <sup>1</sup>	sur 5 ans	3	sur 5 ans	+ 4
	Tranche d'âge 50-59 ans		Tranche d'âge 50-59 ans	
	Tranche d'âge 60-69 ans		Tranche d'âge 60-69 ans	
Accident vasculaire cérébral <sup>1</sup>	sur 5 ans	3	sur 5 ans	+ 1
	Tranche d'âge 50-59 ans		Tranche d'âge 50-59 ans	
	Tranche d'âge 60-69 ans		Tranche d'âge 60-69 ans	

1 - Ces données sont issues d'études qui ne portaient que sur des THS utilisés par voie orale

Les conclusions de ces études ont fait l'objet d'une évaluation au niveau européen par le comité des spécialités pharmaceutique et les résultats de l'expertise rejoignent l'évaluation faite par l'Afssaps depuis fin 2002.

### Quelles sont les recommandations de l'Afssaps ?

- pour les femmes ménopausées en bonne santé sans troubles climatériques : ne plus utiliser un traitement hormonal substitutif car le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable quel que soit le traitement utilisé ;
- pour les femmes souffrant de troubles climatériques importants (bouffées de chaleur) avec un retentissement négatif sur leur quotidien : recourir à une THS mais prescrit avec la **dose minimale efficace** pour une **durée la plus courte possible**. La prise doit s'effectuer après évaluation individuelle et information complète de la patiente. Une réévaluation régulière doit intervenir au moins une fois par an ;
- pour les femmes ménopausées ayant des facteurs de risque d'ostéoporose : ne pas prescrire le THS en 1<sup>re</sup> intention chez les femmes ayant un risque accru de fractures. Toutefois, si ces femmes présentent une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose, le THS reste une alternative. Dans ces conditions, une surveillance rigoureuse de la patiente doit

être mise en place par une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

D'une manière générale, quelle que soit l'indication, un examen clinique complet doit être effectué avant d'initier ou de renouveler un THS, notamment un examen régulier des seins selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...).

### Dans quels cas ne pas prendre un THS ?

- en cas de cancer du sein connu ou suspecté ou d'autres tumeurs estrogéno-dépendantes ;
- en cas d'accident thromboembolique veineux en évolution ou d'antécédents thromboemboliques veineux récidivants ou de maladie thrombotique connue chez une patiente non encore traitée par anti-coagulants. L'utilisation chez des patientes présentant des antécédents d'accident thromboembolique veineux ou un état thrombotique connu reste possible mais nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque par le médecin prescripteur ;
- en cas d'hémorragie génitale sans diagnostic établi, d'accident thromboembolique artériel récent ou en évolution, d'affection hépatique aiguë ou chronique, d'antécédents d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques, d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

L'Afssaps a émis deux mises au point sur le THS, l'une en janvier 2003, l'autre en décembre 2003. Les données complètes sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

### Perspectives

Une analyse complémentaire sur les données disponibles sur le THS et l'impact sur le cancer du sein est conduite par des experts de l'INSERM. Cette analyse précisera les études à mettre en place pour poursuivre la surveillance du THS.

## Le contrôle en laboratoire des vaccins

Depuis 1993, le site de Lyon est la porte d'entrée des contrôles de vaccins et de produits immunologiques. Sa mission principale est de contrôler puis de libérer les lots de vaccins, conformément à la directive européenne 2001/83/CE pour le marché européen ou conformément aux recommandations émises par l'OMS pour le marché international d'exportation.

Pour une partie des contrôles, il peut également faire appel aux sites de Montpellier et de Saint-Denis.

### Evolution quantitative depuis 1996

Depuis 1996, la procédure européenne de libération de lots s'est considérablement développée de même que le système international de certification des vaccins entraînant pour l'Afssaps une augmentation et une diversification d'activité importantes. Elle est ainsi devenue l'autorité nationale effectuant le plus grand nombre de libération de lots de vaccins en Europe.

	1996	2003	Evolution
Nombre de lots reçus (lots finis, lots vracs, matières premières)	1 808	3 050	+ 68%
Nombre de certificats d'analyses	1 184	3 283	+ 177%
Nombre de libérations de lots toutes destinations	987	1 576	+ 60%
Europe	21%	39%	
OMS	41%	39%	
Export	38%	22%	

Par ailleurs, un groupe d'experts de l'Afssaps a revu la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée (Recommandations de Bonne Pratique).

Enfin, une audition publique sous l'égide de l'ANAES et l'Afssaps a eu lieu en avril 2004. Ses conclusions ont conforté pour l'essentiel les recommandations émises par l'Afssaps en 2003.

Ainsi on note depuis 1996 une **diversification** :

- des demandeurs : 5 producteurs demandeurs de certificats en 2003 pour 1 producteur en 1996 ;
- des vaccins et produits immunologiques à contrôler : près de 20 nouveaux vaccins monovalents et vaccins combinés sont apparus impliquant le contrôle de nouvelles substances actives ;
- des contrôles à réaliser, avec la mise en place notamment de contrôles de biologie moléculaire (Lyon) ou de physico-chimie nécessitant l'implication des sites de Montpellier et Saint-Denis ;
- de l'activité technique avec la participation à des études collaboratives européennes et internationales dans le but de valider des méthodes de contrôle et de qualifier des préparations biologiques de référence.

### Evolution qualitative depuis 1996 : diversification des compétences

Avant 1996, l'activité du site de Lyon était essentiellement dédiée aux contrôles en laboratoire. La compétence scientifique et technique générée par les activités de contrôle a progressivement induit des demandes d'expertises relevant de l'évaluation pour le compte d'autres directions de l'Agence ou à la demande d'instances européennes et Internationales.

L'évolution majeure concerne l'implication croissante des personnels scientifiques de laboratoire dans des activités technico-réglementaires avec une contribution accrue pour l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des vaccins (parties pharmaceutique, sécurité virale notamment) et la révision de dossiers d'AMM à partir de données générées par l'activité de laboratoire et également dans la participation à des inspections en tant qu'experts internes auprès de la DIE.

Activités technico-réglementaires (AMM)	1996	2003	Evolution
Dossiers reçus	40	387	+ 870%
Rapports rédigés	40	132	+ 230%

Le corollaire de cette activité scientifique et technique importante dans les vaccins est la contribution notable du site de Lyon aux actions de standardisation biologique menées au niveau européen et international, à l'élaboration et la rédaction de normes ou de recommandations du Conseil de l'Europe (Pharmacopée Européenne, OMCLs), de l'EMA, de l'OMS (Comité d'Expert en Standardisation Biologique).

Cette compétence reconnue internationalement amène l'OMS à solliciter les experts de l'Afssaps pour des missions d'évaluation ou d'audit des autorités nationales réglementaires et des producteurs de vaccins.



### Perspectives 2005 : mondialisation du marché des vaccins et impact sur l'activité de contrôle en laboratoire

Le contexte d'élargissement de l'Union européenne et le fait que la France apporte un fort soutien aux actions de l'OMS auront pour conséquence une demande accrue d'expertise de la part des fabricants de vaccins et des instances européennes et internationales.

Une optimisation des procédures de contrôles et de mise à disposition des vaccins devient nécessaire pour l'Afssaps pour, d'une part garantir la qualité des médicaments immunologiques dans des délais compatibles avec les besoins du marché, et d'autre part, pour faire face à des urgences de santé publique (épidémies, contrefaçons), ou apporter un support technique ou réglementaire aux pays tiers.

Une projection basée sur les données conjointes des fabricants et des agences des Nations-Unies en charge des programmes de vaccination peut être faite pour les deux années à venir :

	2003	2005	Evolution prévisible
Nombre de libérations	1 576	2 500	+ 58%
Nombre de mise en analyses	1 818	2 500	+ 37,5%

Ce nouveau défi européen et international nécessite pour l'Afssaps d'ajuster sa stratégie globale de contrôle des vaccins et de poursuivre ses efforts d'investissements en matériels de haute technologie. L'Agence s'y est progressivement préparée par des aménagements de structure sur le site de Lyon, l'appel à l'expertise en matière de bio-statistiques, la mise en place de plans annuels, la réduction des essais in vivo.

Toutefois, cette stratégie de maîtrise des contrôles atteint ses limites dans la mesure où les perspectives nationales, européennes et internationales laissent envisager une extension de la « certification » des vaccins du marché. Une réflexion sur l'évolution de la réglementation européenne à partir des données issues du suivi statistique de la qualité des lots et des observations de non-conformités (1 à 5 % des lots testés suivant la nature du vaccin) devra certainement être initiée.

## 2003 : les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* soumis au marquage CE

L'année 2003 est l'année du changement définitif de la réglementation qui concerne la mise sur le marché et la surveillance des réactifs de biologie médicale, et plus généralement des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV).

En effet, depuis le 8 décembre, seuls les produits, ayant satisfait aux exigences du marquage CE de la directive européenne 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, peuvent être mis sur le marché. Le principe de cette directive est fondé sur l'obligation qui est faite aux industriels de respecter des exigences essentielles de conception, de fabrication et de performances pour apposer sur leurs produits le marquage CE.

### Champs d'actions

Le champ des produits visés par cette directive est élargi par rapport à l'ancien enregistrement français. Elle s'applique en effet non seulement aux réactifs, mais également à l'ensemble des DMDIV à visée médicale, comme les automates de laboratoire, les tubes de prélèvement, les accessoires spécifiquement destinés au diagnostic *in vitro*. Elle s'applique aussi aux tests et appareils qui pourraient être utilisés dans les services de soins ou au cabinet médical pour la réalisation d'une analyse par un professionnel de santé autre qu'un biologiste.

### Le rôle de l'organisme notifié

Pour un certain nombre de DMDIV considérés comme sensibles et énumérés dans l'annexe II de la directive, et pour les autotests, l'industriel ne peut pas attester lui-même la conformité de ses produits aux exigences essentielles, c'est-à-dire s'autocertifier. Il doit faire certifier cette conformité par un organisme tiers, appelé un organisme notifié, qu'il choisit dans un des états membres de l'union. La directive précise qu'il appartient aux autorités compétentes de chaque pays de désigner et de contrôler ces organismes. En France, l'autorité compétente est l'Afssaps, qui a désigné le G-Med comme organisme notifié.

Ainsi, un dispositif est marqué CE, soit par l'industriel, dans le cadre d'une autocertification, soit pour des paramètres bien précis, après une certification par un organisme notifié. Dans sa démarche de certification, le fabricant peut s'appuyer sur les référentiels existants dans le domaine, en particulier les normes européennes. D'ailleurs, lorsqu'un produit a été conçu, fabriqué et évalué selon les normes, il est présumé conforme aux exigences essentielles détaillées dans la directive. Pour les produits de la liste A de l'annexe II, il existe des référentiels particuliers d'évaluation des performances, appelés spécifications techniques communes, et certains fixent un niveau minimal de qualité exigible. Les industriels sont tenus de les suivre, contrairement aux normes.

### Afssaps, autorité compétente

En dehors de son rôle dans la réception des informations relatives à la mise sur le marché des produits marqués CE, l'Afssaps intervient donc désormais après celle-ci en termes de contrôle. Selon les nécessités liées aux impératifs de santé publique, elle peut demander au fabricant tout ou partie du dossier qu'il a documenté pour réaliser le marquage CE ; organiser un contrôle du marché pour un ensemble de dispositifs d'une même catégorie avec ou non réévaluation des performances exigibles ; contrôler les performances de tout nouveau dispositif arrivant sur le marché ; contrôler par exemple la qualité des notices fournies, leur conformité aux exigences énumérées dans la directive, ou bien la façon dont elles prennent en considération les recommandations internationales reconnues pour le paramètre considéré.

L'Afssaps est déjà très largement impliquée dans les groupes de travail européens travaillant à l'évolution des textes, normes, critères de qualité et à l'harmonisation des procédures de travail entre les pays.

## Le contrôle qualité des mammographes

L'année 2003 a vu le démarrage effectif du contrôle de qualité des dispositifs médicaux prévu par l'article L.5212-1 du code de la santé publique et le décret n°2001-1154 du 5 décembre 2001 et déterminé par l'arrêté du 3 mars 2003 qui fixe la liste des dispositifs médicaux soumis à obligation de maintenance et contrôle de qualité. L'arrêté introduit le concept de qualité interne, réalisé par l'exploitant lui-même ou un prestataire de son choix, ainsi que le concept de qualité externe, réalisé par un organisme indépendant agréé par l'Afssaps.

### Dispositifs médicaux soumis à obligation de maintenance :

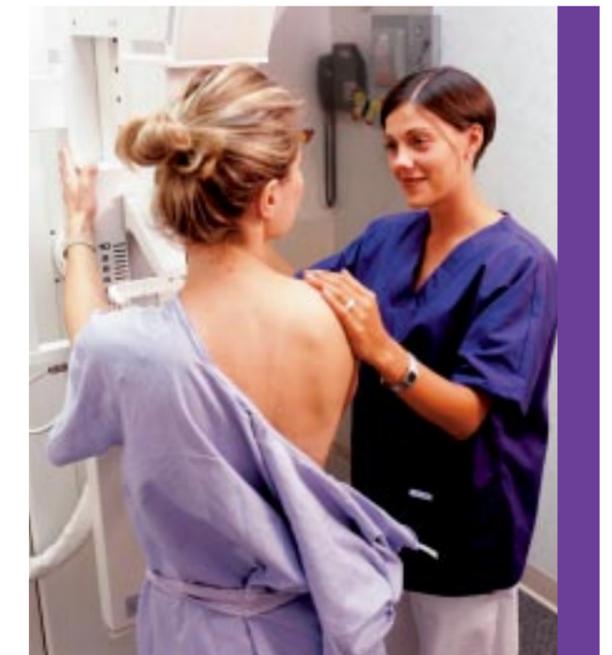
- dispositifs médicaux nécessaires à la production et à l'interprétation des images de radiodiagnostic ;
- dispositifs médicaux nécessaires à la définition, à la planification et à la délivrance des traitements de radiothérapie ;
- dispositifs médicaux nécessaires à la réalisation des actes de médecine nucléaire ;
- autres dispositifs médicaux à finalité diagnostique ou thérapeutique exposant les personnes à des rayonnements ionisants ;
- dispositifs médicaux de classe IIb et III autres que ceux mentionnés ci-dessus.

### Dispositifs médicaux soumis au contrôle de qualité interne :

- dispositifs médicaux nécessaires à la production et à l'interprétation des images de radiodiagnostic ;
- dispositifs médicaux nécessaires à la définition, à la planification et à la délivrance des traitements de radiothérapie ;
- dispositifs médicaux nécessaires à la réalisation des actes de médecine nucléaire ;
- autres dispositifs médicaux à finalité diagnostique ou thérapeutique exposant les personnes à des rayonnements ionisants ;

### Dispositifs médicaux soumis au contrôle de qualité externe :

- dispositifs médicaux nécessaires à la production et à l'interprétation des images de radiodiagnostic ;
- dispositifs médicaux nécessaires à la définition, à la planification et à la délivrance des traitements de radiothérapie ;
- dispositifs médicaux nécessaires à la réalisation des actes de médecine nucléaire ;
- autres dispositifs médicaux à finalité diagnostique ou thérapeutique exposant les personnes à des rayonnements ionisants.



### Contrôle de qualité des installations de mammographie analogique

C'est dans ce contexte réglementaire que le contrôle de qualité des installations de mammographie analogique, préparée dès 2002, a pu être mis en œuvre immédiatement.

Conformément aux dispositions du Code de la santé publique, la responsabilité de maintenance des dispositifs médicaux incombe à l'exploitant. Il est tenu de s'assurer du maintien des performances et de la maintenance de l'appareil qu'il utilisent.

Cette obligation donne lieu à un contrôle de qualité dont le coût est pris en charge par l'exploitant.

**Objectif**

La mise en place de ce contrôle de qualité s'inscrit dans le cadre de l'extension du dépistage du cancer du sein devenu prioritaire en 2003.

**Modalités de contrôle du dispositif**

A partir d'un référentiel développé par un groupe d'experts de l'Afssaps et prenant en compte les travaux antérieurs réalisés par la DGS, le contrôle de qualité a porté sur les 2600 mammographes analogiques exploités en France, qu'ils soient ou non engagés dans la campagne de dépistage du cancer de sein. Plus précisément, le contrôle porte sur le mammographe lui-même, les récepteurs, la machine à développer et le négatoscope.

Le contrôle de qualité externe est semestriel ou annuel selon le niveau de contrôle à effectuer :

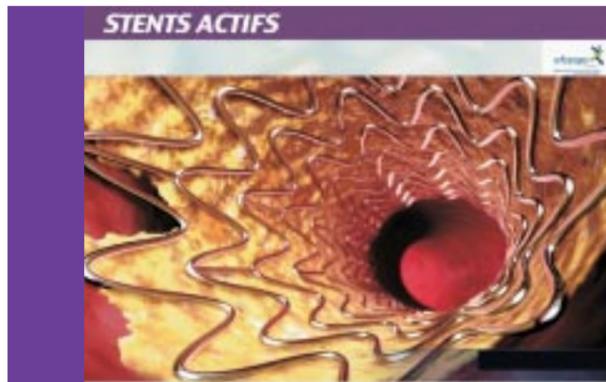
<b>Contrôle semestriel</b>
Etat fonctionnel sauf système de compression et concordance des champs
Tension appliquée au tube
Exposeur automatique
Qualité de l'image
DO dans les conditions cliniques habituelles
<b>Contrôle annuel</b>
Etat fonctionnel : système de compression et concordance des champs
Couche de demi-atténuation
Dose délivrée
Débit de tube

Il intervient également en opportunité en cas de changement de la grille diffusante : contrôle du cliché de référence et du facteur de Bucky.

**Inspection**

Dans ce contexte également, les organismes de contrôle de qualité externe ont été inspectés afin d'évaluer les modalités mises en œuvre pour la réalisation du contrôle qualité externe des installations.

**La réévaluation des stents coronaires actifs**



L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de revascularisation myocardique très utilisée chez les patients coronariens. Toutefois, elle présente l'inconvénient majeur d'entraîner une resténose dans 30 à 40 % des cas, dans les six mois qui suivent l'intervention. Elle est donc complétée dans la majorité des cas par la pose d'endoprothèses (ou stents) coronaires qui assissent mécaniquement, par effet de tuteurs.

Dans ce cadre, l'apport récent des endoprothèses actives, libérant un principe actif anti-resténose (sirolimus, paclitaxel), constitue un progrès indéniable. En effet, la substance active libérée progressivement à partir de l'endoprothèse tend à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

En juillet 2003, suite à une alerte de la FDA concernant les risques potentiels de thromboses aiguës et subaiguës associées à l'implantation d'une endoprothèse active, l'Afssaps a mis en place une surveillance spécifique dans le cadre de la matériovigilance. Il a été demandé aux établissements de santé de déclarer, à l'aide d'un formulaire spécifique, de façon exhaustive, tous les incidents graves observés dans les trois mois suivant l'implantation de l'endoprothèse, ainsi que le nombre de stents implantés. Les signalements recueillis ont été analysés par les experts cliniciens de l'Afssaps.

Dans le cadre de la surveillance du marché, l'Afssaps a également procédé à l'analyse des données existantes (données pré-cliniques et cliniques), tant en terme de sécurité que d'efficacité. Plusieurs réunions de travail ont eu lieu avec les fabricants et les experts pour examiner les dossiers d'un point de vue scientifique, technique et réglementaire. Une attention particulière a été apportée aux risques

éventuels de toxicité résiduelle et aux effets à long terme des stents à libération de principe actif.

Par ailleurs, les fabricants ont soumis leurs produits à l'avis médico-technique et économique de la CEPP (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations) dans le cadre du remboursement.

**L'Afssaps rencontre les professionnels de santé**

**Sur les congrès scientifiques et les salons professionnels**

En 2003, l'Afssaps a illustré sa présence en participant pour la première fois au salon du MEDEC aux côtés des agences de sécurité sanitaire et du ministère chargé de la santé. Ce rassemblement offrait aux professionnels de santé présents sur le salon de mieux apprécier les rôles et missions de chacune des agences et d'obtenir le cas échéant des informations croisées sur des dossiers d'intérêt commun. Cette initiative dont le succès a été salué a été reconduite en 2004.

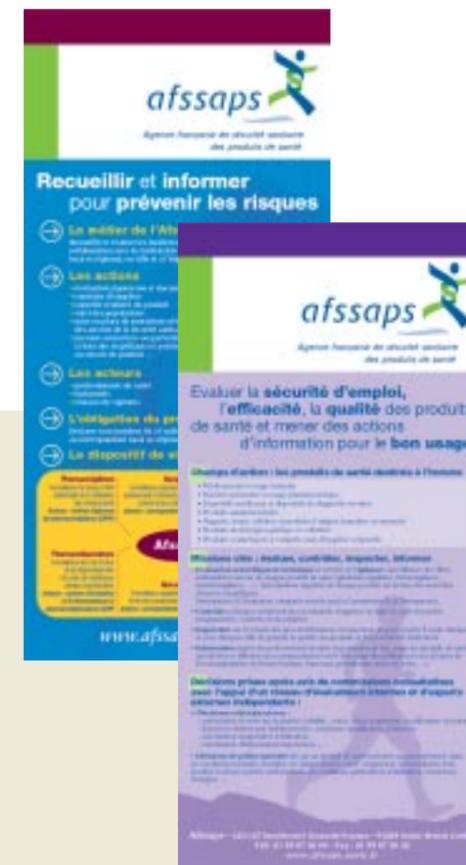
Elle a également poursuivi son action comme les années précédentes, en illustrant sa présence aux Ateliers nationaux de la qualité, aux Journées Françaises de radiologie, aux Journées internationales de biologie, au Congrès SETD dans le cadre de stands, interventions, posters scientifiques...

**Dans le cadre de réunions thématiques organisées à l'Agence**

En 2003, l'Afssaps a initié une série de réunions destinés aux professionnels de santé sur des thèmes ciblés. Ces réunions, organisées sous la forme de sessions pédagogiques ont pour objectif d'accompagner le professionnel de santé dans son action et sa pratique sur le terrain. Elles sont le plus souvent conduites pour faire le point sur les modalités d'encadrement des produits.

**Thématiques traitées en 2003**

- Environnement sanitaire des tissus, 8 janvier
- Méthodologie d'inspection des centres de prélèvement d'organes et de tissus, 2 avril
- Nouvelle réglementation pour les établissements de produits de thérapie génique et cellulaire, 25 juin
- Mise en place des autorisations des produits de thérapie cellulaire, 30 octobre
- Mise en place d'une phase pilote sur les essais cliniques de phase I, 7 novembre
- Mercure et amalgames dentaires, actualisation des connaissances, 2 décembre.



# Informier pour promouvoir le bon usage

<b>Informier les professionnels de santé et les malades</b>	<b>32</b>
Des lettres aux prescripteurs et des mises au point	32
Les recommandations de bonne pratique et les références médicales	33
De nouveaux outils d'information	34
Des bulletins périodiques d'information	34
<b>Les relations avec la presse</b>	<b>35</b>
<b>Les questions des parlementaires</b>	<b>35</b>
<b>L'outil Internet, <a href="http://www.afssaps.sante.fr">www.afssaps.sante.fr</a></b>	<b>36</b>
Objectif	36
Un site en évolution	36
La liste de diffusion	38
Impact global	39
Perspectives	40

## Informier les professionnels de santé et les malades

Depuis sa création, l'Afssaps a engagé une politique de communication 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. 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 faisant le point sur les données actualisées sur la sécurité d'emploi des médicaments. En 2003, 21 «lettres aux prescripteurs» ont été diffusées aux médecins, généralistes ou spécialistes, et aux pharmaciens, directement par l'Afssaps ou par l'industrie pharmaceutique<sup>1</sup>.

Par ailleurs, des mises au point sur des thématiques ciblées de santé publique sont élaborées chaque année et diffusées aux professionnels de santé pour les tenir informer sur la conduite à tenir vis-à-vis d'un traitement. 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 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Elles font aussi la synthèse des travaux des groupes de travail de l'Afssaps. En 2003, 4 mises au point ont été diffusées : deux sur le traitement hormonal substitutif, une sur l'usage criminel des produits psychoactifs, une sur la transfusion de globules rouges et de plasma.

### 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.

En 2003, les thèmes d'intervention ont notamment porté sur les amalgames dentaires et les recommandations d'utilisation des endoprothèses aortiques pour la traitement endovasculaires des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale.

<sup>1</sup> - 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 et les références médicales, pour les thèmes cliniques identifiés par les partenaires conventionnels, 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, proposées par l'Agence, sont rendues opposables (RMO) à la pratique des médecins conventionnés par les partenaires conventionnels.

L'Afssaps a pour mission de préparer, actualiser et diffuser les recommandations de bonne pratique (RBP) 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 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 peuvent également être initiées par l'Afssaps, qui a compétence pour s'autosaisir.

Les RBP ont pour objectif d'identifier les pratiques utiles et inutiles, voire dangereuses, dans une situation clinique donnée. Elles sont établies à partir :

- de données scientifiques publiées ;
- évaluations réalisées soit dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments (bénéfice/risque), soit dans le cadre de la procédure de réexamen du service médical rendu (SMR) ;
- des évaluations concernant les dispositifs médicaux.

Elles s'appuient sur un argumentaire référencé élaboré par un groupe d'experts *ad hoc*, à partir :

- des données scientifiques publiées ;
- des évaluations du rapport bénéfice/risque, réalisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des produits de santé ;
- des évaluations concernant les dispositifs médicaux ;
- des évaluations menées pour apprécier le service médical rendu.

Elles sont soumises à l'approbation d'un comité de validation et à l'avis de la commission de transparence.

Pour compléter les données scientifiques disponibles, une veille scientifique est réalisée sur les thèmes identifiés pour les RBP et les RM à partir de lectures de presse, de diffusion d'articles, de l'interrogation de bases de données, ou de sites Internet. La diffusion des recommandations de bonne pratique élaborées par l'Afssaps se poursuit. Elle s'effectue dans le cadre de publications dans des revues scientifiques spécialisées ou non ou par leur mise en ligne sur le site Internet de l'Afssaps et leur présentation à des congrès scientifiques.

### Recommandations de bonne pratique publiées en 2003

<b>RBP finalisées en 2003</b>
Transfusion de plaquettes et de granulocytes
Sevrage tabagique
Ostéoporose cortisonique
<b>RBP en cours 2003-2004</b>
Inducteurs de l'ovulation
Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique
Antidépresseurs
Antibiothérapie par voie locale :
• en dermatologie
• en ophtalmologie
• en ORL
Traitement du diabète de type 2 (réactualisation)
Traitement du patient dyslipidémique (réactualisation)
Traitement médicamenteux du fibrome
Traitement médicamenteux de l'endométriose
Bon usage de l'érythropoïétine dans l'insuffisance rénale chronique

### Recommandations de bonne pratique pour 2004

Evaluation des endo-prothèses coronariennes enduites
Antibiothérapie par voie générale en pratique courante :
• infections urinaires
Antibiothérapie par voie générale en pratique courante :
• infections respiratoires basses (réactualisation)
Traitement médical de la maladie thromboembolique
Traitement par voie générale et par voie locale de l'acné

### Coordination des actions avec l'ANAES

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) est en charge de l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique (RPC) lorsque la prise en charge ne concerne pas ou peu les produits de santé. Lorsque l'ANAES est sollicitée pour élaborer une RPC dans le champ du bon usage des produits de santé, les deux agences travaillent ensemble.

Depuis 2003, l'Afssaps a renforcé sa collaboration avec l'ANAES en éditant pour l'ANAES des notes de synthèse sur les classes thérapeutiques qu'elle détermine. Ces notes serviront de référence aux groupes d'experts réunis sous l'égide de l'ANAES dans le cadre de travaux préparatoires pour l'édition de recommandations de pratique clinique ou pour l'organisation de conférence de consensus.

En 2003, les travaux conjoints de l'Afssaps et de l'ANAES ont conduit à émettre des recommandations ou communiquer sur :

#### Recommandations pour la Pratique Clinique

- Prise en charge de l'incontinence urinaire
- Stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme
- Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile
- Suivi des asthmatiques de plus de 12 ans
- Traitements de substitution chez les personnes dépendantes aux opiacés
- Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique
- Céphalées chroniques quotidiennes
- Prévention du risque cardio-vasculaire

#### Référentiel

- Prescription des antibiotiques dans les infections ORL et respiratoires

#### Conférences de consensus

- Thrombophilie et grossesse
- Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez l'immunocompétent, à l'exclusion des manifestations oculaires
- Vaccin contre l'hépatite B
- Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte

#### Notes de synthèse en 2003

<b>Finalisées en 2003</b>
Contraceptifs
Médicaments de substitution aux opiacés
<b>En cours 2003-2004</b>
Antiépileptiques

## De nouveaux outils d'information

En 2003, l'Afssaps a poursuivi les travaux pour mettre à disposition des outils d'information pour le traitement de populations particulières : enfants, femmes enceintes, malades «orphelins». Elle continue à développer et produire des informations avec l'objectif de maîtriser le risque médicamenteux lié à l'association de deux substances actives entre elles. Elle écrit dans ce contexte des avis nationaux, destine des argumentaires à l'Europe, alimente une base de données et s'attache à produire pour 2004 plusieurs cahiers dédiés à la iatrogénie médicamenteuse (interactions médicamenteuses, médicaments et grossesse...).

## Des bulletins périodiques d'information

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

Ces bulletins «Vigilances» et «Hémovigilance» permettent d'assurer un retour d'information aux professionnels de santé présents dans les réseaux et de répondre ainsi à leurs attentes, en rendant plus lisibles les actions menées ou les décisions prises par l'Agence, auxquelles ils contribuent largement.

En 2003, l'Afssaps a édité 6 numéros du bulletins «Vigilances» (numéros 13 à 18) et 1 bulletin «Hémovigilance». Ces bulletins sont accessibles sur le site Internet de l'Afssaps.

## Les relations avec la presse

Les relations avec les médias donnent lieu à la diffusion d'une vingtaine de communiqués de presse portant pour l'essentiel sur les données actualisées issues de l'évolution du rapport bénéfice/risque des produits de santé. Deux conférences de presse ont par ailleurs été organisées, l'une sur les recommandations pour le bon usage du traitement hormonal substitutif de la ménopause, l'une sur les conséquences de l'exposition au diéthylstilbestrol et, en particulier, les recommandations concernant le suivi chez toute jeune femme dont la mère a été traitée lors de sa grossesse.

Une grande majorité des informations diffusées à la presse est, au préalable, communiquée aux professionnels de santé concernés, par la voie de courriers faisant la synthèse de l'actualisation des connaissances (maîtrise du risque de résistance bactérienne pour des antibiotiques administrés par voie nasale, recommandations nationales d'utilisation thérapeutique de l'albumine) ou rappelant le bon usage des médicaments (Ains et grossesse, subutex, gels de ketoprofène).

L'Afssaps participe également à des actions élaborées conjointement avec le ministre de la santé (psychoactifs et soumission médicamenteuse), les agences de sécurité sanitaire (Medec 2003) ou encore au niveau communautaire avec les autres agences européennes et l'EMA (information sur les vaccins hexavalents).

L'Agence est, depuis un an, régulièrement sollicitée et citée lorsque la presse fait état d'une information relative à la sécurité des médicaments. Cette tendance commence également à être observée pour les autres produits de santé, notamment les dispositifs médicaux.

## Les questions des parlementaires

Cette activité demeure soutenue. En 2003, 89 questions ont émané des parlementaires dont 56 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 bien des thématiques plus larges liées à sécurité d'emploi de certains produits (sécurité des vaccins par exemple), à la iatrogénie médicamenteuse ou encore liées ou attribuées à certains traitements (traitement hormonal substitutif de la ménopause, myofasciite à macrophages).



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

## Objectif

**Fournir une information de référence sur les produits de santé aux professionnels de santé et aux usagers**

Le principe retenu pour la mise en ligne est de proposer, lorsque cela est possible, plusieurs niveaux de lecture adaptés pour des différents publics : citoyens, professionnels de santé, experts,

presse... Par exemple une même information peut donner lieu à une lettre aux prescripteurs, des résultats d'études scientifiques, un communiqué de presse, une liste de questions réponses,...

**L'accès au site est libre et aucune forme d'inscription est nécessaire.**

## Un site en évolution

Le site offre la possibilité de disposer d'une nombre d'informations de plus en plus important sur les produits de santé. En 2002, de nouveaux outils ont été mis à disposition des internautes, comme :

- l'ouverture d'une rubrique dédiée aux ruptures de stocks des médicaments essentiels sont disponibles et régulièrement mises à jour (24 mises à jour en 2003).
- la mise en ligne de bases de données interrogeables

directement par les internautes : répertoire des spécialités pharmaceutiques et répertoire des essais cliniques.

En avril 2003, une rubrique sur les avis de la commission d'évaluation des produits et prestations a été ouverte.

En octobre 2003, le changement de logo de l'Afssaps a été mis à profit pour modifier la charte graphique du site avec un effort particulier pour rendre la navigation plus simple.

Evolution de la page d'accueil



Evolution de la page d'accueil

- > **Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause (THS) (19/12/03)**
- > **Amalgames dentaires (15/10/03)**
- > **Maîtrise du risque de résistance bactérienne pour des antibiotiques administrés par voie nasale (01/07/03)**
- > **Stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac (28/05/03)**
- > **Contrôle de qualité des installations de mammographie analogique**
- > **Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (DICS-X) (12/02/03)**
- > **Exposition in utero au diéthylstilboestrol (Distilbene®, Stilboestrol-Borne®) et risque de complications génitales et obstétricales (16/01/03)**

Les 10 fichiers les plus téléchargés en 2003

Rapports téléchargés	Téléchargements	Date de mise en ligne
Génériques (alphabétique)	53 100	145/jour
Bilan des vigilances 2001	32 400	55/jour
RBP transfusion GR Homologues	31 400	68/jour
RBP soins palliatifs Argumentaire	31 200	72/jour
Rapport d'activité 2001	30 800	84/jour
Bilan des vigilances 2002	29 300	284/jour
RBP tabac généralités	28 300	130/jour
RBP tabac argumentaire	27 600	127/jour
Liste des Spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause	27 600	985/jour
Déclarations publiques d'intérêts 2001	27 100	74/jour

## @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 au sein d'une base de données uniques les informations de référence sur le médicament : décisions d'autorisations de mise sur le marché

(Résumé des Caractéristiques du Produit et Notice destinée au patient). Au total, 15 000 spécialités pharmaceutiques sont concernées. Le 14 novembre 2003, le Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques comportait 14069 extraits et 1008 RCP et Notices.

En détail, voici le pourcentage d'extraits présents sur le site pour chacune des tranches définies dans le plan de mise à jour :

Année d'octroi de l'AMM	Taux de spécialités présents sur le site
2003	94 %
2002 à 1999	100 %
1998	98 %
1997	99 %
1996 à 1987	100 %
1985 à 1986	95 %
1983 à 1984	99 %
antérieur à 1983	61 %

## La liste de diffusion

La liste de diffusion des informations est l'une des évolutions majeures du site en 2003.

Elle permet aux internautes de s'inscrire pour être informés dès la mise à disposition d'une nouvelle information sur le site internet.

Testée auprès de 300 professionnels de santé volontaires dans un premier temps, elle a été officiellement ouverte au public en décembre 2002. Depuis des ajustements ont été proposés, notamment la possibilité de s'inscrire à deux listes différentes : l'une fournissant tous les niveaux d'information, l'autre fournissant tous les niveaux d'informations à l'exclusion des alertes.

Fin 2003, plus de 9 000 internautes étaient inscrits.

Du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2003, 190 messages d'alertes et 240 messages d'information ont été relayés via la liste de diffusion. Cette façon de diffuser l'information vers les utilisateurs a modifié les statistiques de fréquentation du site Internet de l'Afssaps. Les deux exemples suivants illustrent ces changements.

Abonnés au 14/11/03	
8 310	à la liste informations
5 496	à la liste informations et alertes
Répartition des abonnés par leur nom de domaine	
1 688	Établissements de santé (public + privé)
1 081	Industriels du médicament et des dispositifs médicaux
252	Personnels de l'Afssaps
220	Institutions de santé (gouv, ministères,...)
62	Presse
2 802	Wanadoo, AOL, Yahoo,...
2205	Non identifiés

Listes de diffusion du site internet afssaps.sante.fr

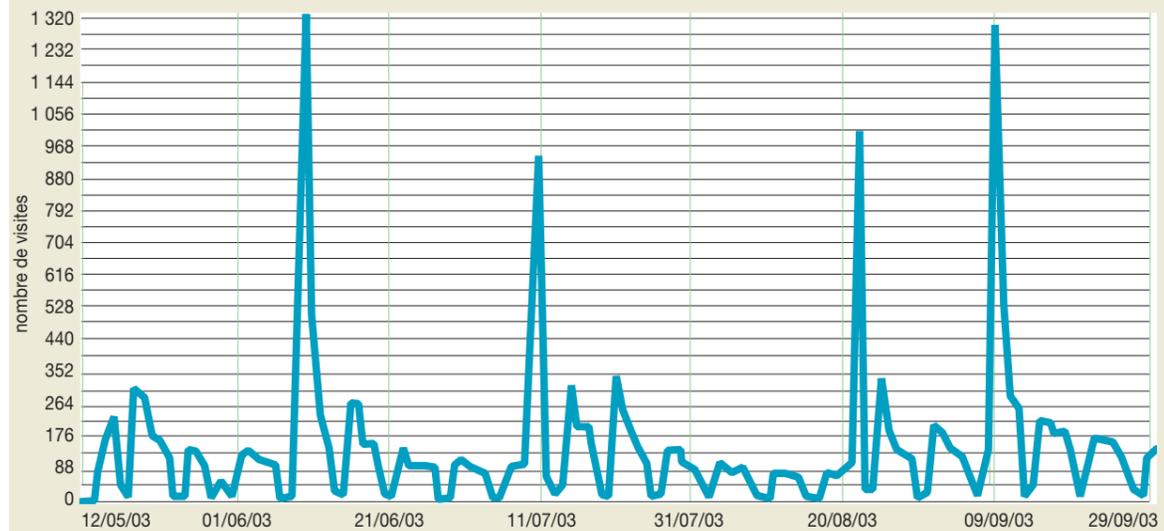


## Exemples de l'impact de la liste de diffusion

### Les avis de la transparence

Les avis de la commission de la transparence sont régulièrement consultés immédiatement après leur mise en ligne et information par la liste de diffusion.

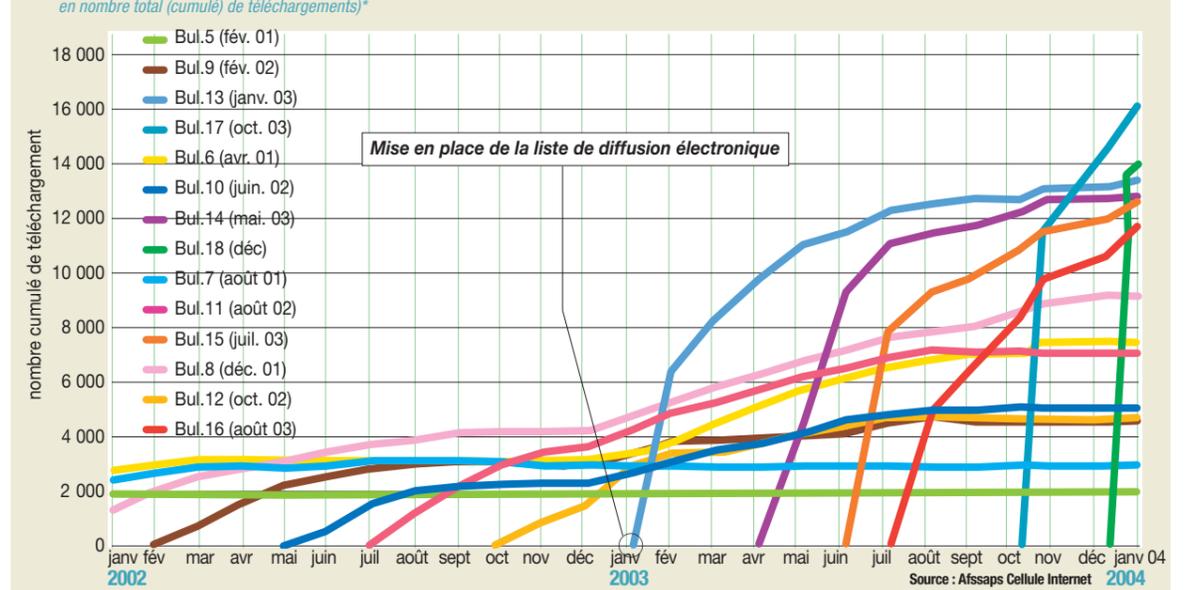
Exemple de l'impact de la liste de diffusion



## Les bulletins des vigilances

Depuis le bulletin n° 13, la mise en ligne du bulletin des vigilances est suivie d'une information par la liste de diffusion. Résultats : les bulletins sont davantage téléchargés que les anciens et dans des délais plus courts. Par exemple, en 3 semaines, le bulletin n°18 totalise deux fois plus de téléchargements que le bulletin n° 8 en presque 3 ans.

Bilan des téléchargements des bulletins de vigilances à partir du site internet www.afssaps.sante.fr

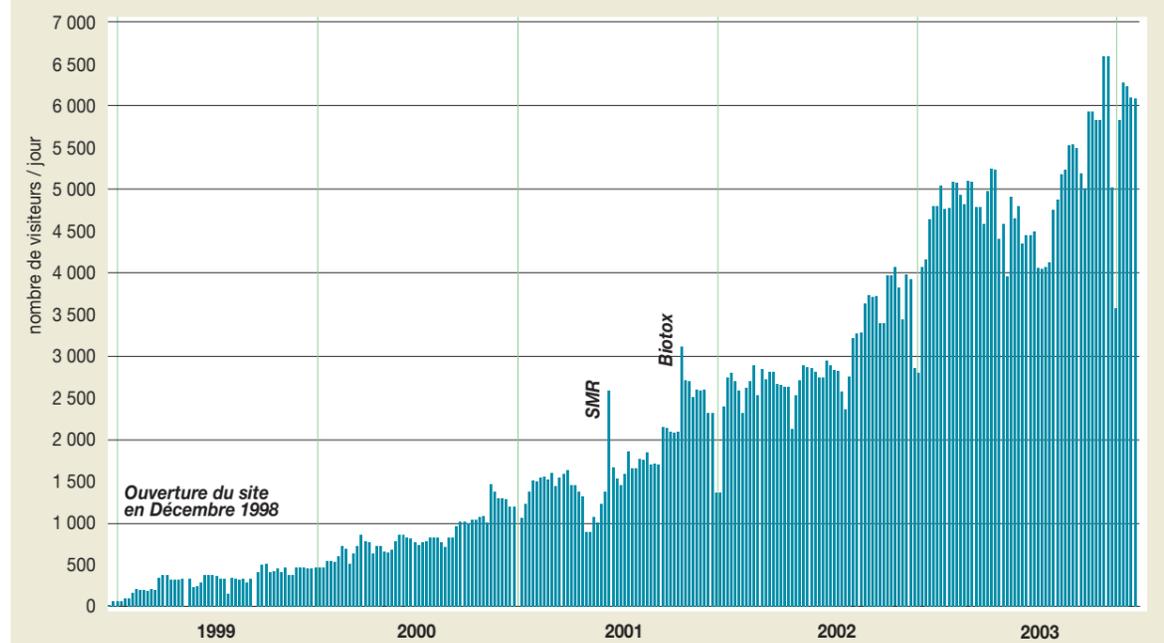


\* Les valeurs peuvent être sous estimées car seuls les fichiers les plus téléchargés sont comptabilisés chaque mois, les 50 premiers en 2001 et les 200 premiers en 2002. Source : Afssaps Cellule Internet 09/01/2004

## Impact global

Le nombre de visiteurs est en constante progression depuis 1998. Il a été multiplié par 7 entre 2000 et 2003.

Fréquentation quotidienne moyenne du site internet www.afssaps.sante.fr



## Perspectives

Le site Internet de l'Afssaps est un vecteur d'information particulièrement adapté pour informer le plus largement et le plus rapidement les professionnels de santé et les différents publics concernés sur les évaluations qu'elle conduit et les décisions qu'elle prend.

Grâce à la participation de chacune des directions de l'Agence, le contenu des informations mises en ligne s'est considérablement enrichi en 2003. Toutefois, d'importantes évolutions restent à mener pour que le site de l'Afssaps devienne effectivement le site national de référence sur des produits de santé destinés à l'homme.

C'est l'un des enjeux clairement affichés pour les prochaines années. L'outil Internet s'inscrit directement dans la stratégie globale de transparence menée à l'Afssaps vis-à-vis de ses publics.



<b>Organisation</b>	<b>42</b>
<b>Les ressources</b>	<b>44</b>
Les ressources humaines	44
Le budget	47
<b>Les conseils</b>	<b>48</b>
Le conseil d'administration	48
Le conseil scientifique	49
<b>Expertise : compétence, indépendance et déontologie</b>	<b>50</b>
Organisation de l'expertise	50
Les commissions siégeant auprès de l'Agence	50
Les commissions dont l'Agence assure le secrétariat	52
Organigramme 2003 des présidents des commissions, comités et groupes d'experts	52
Une organisation dédiée à la gestion des conflits d'intérêts	53
Règles déontologiques de l'expertise	54
<b>Ancrage national, enjeu communautaire et international</b>	<b>55</b>
L'Afssaps dans le dispositif national de veille sanitaire	55
L'Afssaps au cœur des travaux européens	56
L'illustration : un bureau à Londres	59
Les actions internationales de l'Afssaps	62



# Organisation

## La direction générale



Jean Marimbert

**Le directeur général** assure l'administration et la gestion de l'établissement. Il exerce également une mission propre de santé publique et prend des décisions au nom de l'Etat. En ce sens, il est également délégué en vertu de la loi d'un pouvoir d'Etat en matière de santé publique.

Le directeur général est assisté pour l'accomplissement de ses fonctions du secrétaire général et de l'adjointe au directeur général.



Emmanuelle Wargon

**L'adjointe au directeur général** prend en charge les missions d'information et de communication de l'Afssaps vis-à-vis des professionnels de santé et du public, avec l'appui de l'unité de la communication et de l'unité Internet. Elle coordonne les relations avec les autorités de tutelles et les acteurs de la santé.



Michel Pot

**Le secrétaire général** assure la gestion des ressources humaines, prend la responsabilité des systèmes d'information et de la documentation, coordonne les questions relatives à l'assurance qualité et au contrôle de gestion, assure la responsabilité du secrétariat des conseils, l'activité de veille déontologique, et la gestion du bureau de Londres et des relations internationales.

**L'agence comptable**

L'agence comptable assure d'autorité la tenue de la comptabilité de l'Afssaps, 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.



Jean-Hugues Trouvin

**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.



François Meyer

**Le secrétariat général de la commission de la transparence** La création du secrétariat général de la commission de la transparence répond à la volonté exprimée par le ministre chargé de la santé de conforter l'identité et les missions de la commission de la transparence pour garantir au mieux la qualité scientifique, administrative et juridique des avis rendus par la commission. Le SGCT reprend les missions de l'Afssaps sur l'évaluation médicale comparée des médicaments dans le cadre de leur admission au remboursement et regroupe les anciennes compétences de la DEMEIS au service de l'observatoire des prescriptions. Dans le même temps, le rapprochement entre le secrétariat général de la commission de la transparence et le fonds de promotion de l'information médicale permet à la transparence de s'appuyer sur les moyens du FOPIM pour produire les éléments d'information à destination des professionnels de santé sur le médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique.



Jean-Claude Ghislain

**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. En 2003, elle reprend l'évaluation des dispositifs médicaux pour leur admission au remboursement. La commission reste placée auprès du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, et l'Afssaps continue d'assurer son secrétariat.



Catherine Desmares

**La direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides** A la suite de la réforme de la transparence et de la suppression de la DEMEIS, la décision a été prise de créer une nouvelle direction, la DE2PCB pour regrouper dans une même structure les fonctions relatives aux produits à visée non thérapeutique. Elle réunit ainsi les produits cosmétiques et les biocides (ou produits de désinfection) et prend en charge les activités de l'Afssaps en matière de publicité : médicament et autres produits de santé, professionnelle et grand public, veille internet. Elle reprend la coordination interne de l'activité de qualification des produits. Ce regroupement a pour objectif de placer au sein d'une même structure des produits ou des activités proches du consommateur, en bonne articulation avec les autres agences de sécurité sanitaire ou administrations également compétentes : Afssa, DGCCRF, Inspections régionales de la pharmacie ...



Marie-Hélène Tissier

**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.



Laurent Moché

**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.



Didier Lafage

**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.



Elisabeth Héral

**Le service des affaires juridiques et européennes** est rattaché au directeur général. Il est chargé du suivi de l'élaboration, pour le compte de l'Agence, des textes communautaires, des avant-projets de textes législatifs et réglementaires entrant dans le domaine de compétence de l'Agence et du suivi de ces textes et assure la liaison avec le SGCI, l'AFSSA et les autres Agences pour les affaires européennes. Il traite les affaires contentieuses et le suivi des contentieux communautaires. Il prend en charge les réponses aux questions écrites et aux courriers des parlementaires.



Francisco Ferreira

**Le département des systèmes d'information et de la documentation** Le DISD prend en charge la production et la gestion de bases de données et gère le parc informatique de l'Afssaps. Il fournit également pour le personnel et les experts une activité de veille scientifique au travers de la consultation régulière de base de données réglementaires et scientifiques sur les produits de santé.



Murielle Bergès

**Le service des ressources humaines** Le service des ressources humaines est chargé de proposer et de mettre en œuvre la politique des ressources humaines de l'Afssaps. A ce titre, il doit assurer l'adéquation besoins / moyens en ressources humaines des directions, dans une logique de gestion prévisionnelle. Il doit s'assurer que les droits et obligations des agents et des experts externes sont respectés, conformément à la réglementation en vigueur. Il doit piloter la politique ressources humaines en gérant les outils nécessaires à son suivi, et en recherchant son efficacité. Il doit gérer le dialogue social et les relations avec les institutions représentatives du personnel.

# Les ressources

## Les ressources humaines

### Les emplois permanents en 2003

Après une progression croissante des effectifs de l'Afssaps depuis 1999, ceux-ci se sont stabilisés en 2003 avec un effectif global permanent de 942 personnes, répartis de la manière suivante :

Emplois fonctionnels	10
Pharmaciens inspecteurs de santé publique	26
Personnels scientifiques de laboratoire	74
Personnels techniques de laboratoire	83
Personnels contractuels	749

Un effort important de créations d'emplois a été consenti de 1998 à 2002 pour permettre à l'Afssaps de développer et répondre aux missions qui lui sont confiées par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998.

### Faits marquants 2003

La politique des ressources humaines pour 2003 est résolument tournée vers la modernisation de la gestion et la mise en place d'outils stratégiques de ressources humaines.

L'activité du service des ressources humaines s'est inscrite dans la continuité des actions engagées en 2002, avec toutefois, le développement de certains axes prioritaires :

- définition d'une politique dynamique des ressources humaines axée autour de la reconnaissance et de la valorisation des compétences : développement de l'approche métiers ;
- implication de l'encadrement de l'Agence dans la politique de ressources humaines de l'établissement : mise en place de l'entretien annuel de formation, mise en place de la nouvelle procédure de recrutement et participation de l'encadrement à la définition des compétences de leurs collaborateurs ;
- organisation et mise en œuvre de la gestion de l'expertise externe, notamment dans le cadre de l'indemnisation des experts ;
- codification des politiques avec par exemple la mise en place d'un suivi de l'application des 35 heures, la rédaction du règlement intérieur.

### Une première étape franchie dans la réforme des statuts des personnels

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

Les objectifs poursuivis par la réforme sont :

- de doter l'Afssaps de grilles de rémunération plus favorables et harmonisées ;
- de mettre en place des modalités de reconstitution de carrière identiques ;
- de reconnaître la prise de responsabilité ;
- d'unifier le mode de recrutement et la gestion de carrière au sein des agences de sécurité sanitaire et favoriser ainsi la mobilité inter-agences.

Initié en 2000, le projet de réforme a connu un premier aboutissement en 2003 par la parution du décret n°2003-224 du 7 mars 2003 fixant les règles applicables aux personnels contractuels de droit public recrutés par certains établissements publics intervenant dans le domaine de la santé publique. Ce décret s'est accompagné d'une délibération du Conseil d'administration qui a approuvé :

- les bonifications d'ancienneté permettant de valoriser l'expérience professionnelle et les diplômes ;
- l'échelonnement indiciaire et les grilles de rémunérations ;
- les conditions de mise en place et de fonctionnement de la commission consultative paritaire ;
- la grille de classification des métiers de l'Agence.

### Poursuite des efforts dans les négociations relatives au projet de réforme du personnel scientifique

Les négociations ont permis d'aboutir à la définition de nouvelles grilles sans toutefois parvenir à un accord global sur les conditions de reclassement. Seule, la réforme indemnitaire des personnels de laboratoire a pu être finalisée et mise en application au dernier trimestre 2002. La fin de l'année 2003 a vu la réactivation du dossier statutaire des personnels scientifiques sur la base d'une option

nouvelle : maintenir le projet et son économie globale dans les conditions actuelles ou bien envisager les conditions d'une extinction du corps en fermant le corps à de nouveaux recrutements. Ces discussions se poursuivent avec les autorités de tutelle, en vue de parvenir à achever l'ensemble de la démarche de réforme du régime des personnels qui outre la refonte du texte sur les agents contractuels et celle des textes sur les personnels scientifiques et techniques, doit comporter la mise en place d'un mécanisme de prime au titre de l'exercice des fonctions d'encadrement.

### La prise en compte de l'expertise externe

Un nouveau chantier, ouvert à la fin de l'année 2002 sur la rémunération des experts libéraux et des présidents de commissions a été poursuivi en 2003, par la mise en place des conditions réglementaires d'indemnisation des experts externes rémunérés pour leur présence aux commissions et groupes de travail ou pour les rapports, travaux ou avis qu'ils rendent dans le cadre de leur participation à ces instances : décret n° 2003-633 du 2 juillet 2003 relatif aux vacations susceptibles d'être versées aux présidents, membres et experts de certaines agences siégeant auprès de l'Afssaps ou dont elle assure le secrétariat.

Une réflexion a été menée parallèlement par les ressources humaines sur l'ensemble de la procédure de traitement de l'expertise externe à l'Afssaps

### Un règlement intérieur pour l'Afssaps

Le règlement intérieur de l'Afssaps a été approuvé le conseil d'administration en septembre 2003. L'Agence dispose désormais d'un document applicable à l'ensemble du personnel, qui définit les droits et les obligations et constitue pour tous les règles garantissant le bon fonctionnement de l'établissement.



### La formation professionnelle

L'année 2003 a été marquée par :

- le développement des compétences « métiers » avec des formations liées à la démarche qualité, au contrôle, à l'inspection et aux méthodes scientifiques ;
- le développement de stages collectifs sur le thème de « l'Agence et son environnement », assurés en interne. Ces formations participent à consolider la culture d'entreprise commune par une compréhension partagée des missions, des enjeux, des activités, des compétences et des processus de travail de l'Afssaps ;
- l'ouverture, en complément du centre de ressources bureautique, d'un centre de ressources linguistiques dédié principalement à l'enseignement de l'anglais. Véritables centres de formation multimédia, ces solutions pédagogiques permettent de proposer un soutien individualisé en complément de cours collectifs ou dans le cadre d'une démarche d'auto apprentissage. Adaptés au niveau, au rythme d'apprentissage de chaque personne, leur facilité d'accès autorise également une bonne réactivité et une meilleure conciliation des temps de travail et de formation ;
- la fin des actions accompagnant la mise en place de l'entretien annuel de formation. Cet étape constitue la première phase d'un dispositif progressif d'appropriation des compétences et des instruments nécessaires au développement d'une pratique du management vécue comme un métier structuré et guidée par des valeurs de responsabilité, d'efficacité et de résultat. Après évaluation de ses premiers effets, le dispositif évoluera et débouchera notamment en 2004 sur la mise en place des entretiens annuels d'activités et d'objectifs ;
- une initiative engagée en terme de « sécurité incendie » avec la participation de 313 au stage organisé pour leur faire acquérir les comportements et les gestes essentiels à la prévention et à la lutte contre les départs de feu, ainsi qu'à la sauvegarde des personnes en cas d'incendie. Cet effort sera poursuivi pour que l'ensemble des agents soit en mesure d'exercer une vigilance constante et, le cas échéant, d'intervenir efficacement face à ce type danger.

## L'action sociale

La politique sociale vise à améliorer le bien-être privé tout en conciliant la vie professionnelle et intègre à ce titre des mesures individuelles et des actions collectives. Les dépenses en matière d'action sociale réalisées en 2003 se sont élevées à 240 309 euros (hors frais de restauration), soit 63% du budget primitif établi à 381 123 euros.

Les dépenses concernent essentiellement les prestations relatives aux fêtes de fin d'année : bons d'achat et 3<sup>e</sup> édition de l'Arbre de Noël. Elles représentent 51,50 % des dépenses d'action sociale.

Dans le cadre des autres actions de solidarité, les agents (97 agents concernés) bénéficient de bons d'achat à l'occasion d'événements familiaux ou d'aides au financement pour la participation de leurs enfants aux centres aérés, aux colonies de vacances, aux séjours éducatifs ou linguistiques (43 agents concernés). De plus, ou de prestation pour garde de jeunes enfants (22 agents). Ces dépenses représentent 8,80 % des dépenses d'action sociale.

La définition d'un système de complémentaire de santé et de prévoyance est toujours à l'étude. Cependant, après le projet non abouti à ce jour, d'un système de prévoyance collective en liaison avec les autres agences sanitaires, l'objectif a été de favoriser l'accès à un système individuel de complémentaire santé et de prévoyance, notamment au moyen de journées «portes ouvertes» destinées à permettre aux agents de rencontrer les principales sociétés ou mutuelles qui œuvrent dans ce domaine.



## Le budget

### Dépenses 2003 :

91,17 millions € dont 86,40 millions € pour la section de fonctionnement et 4,77 millions € pour la section d'investissement.

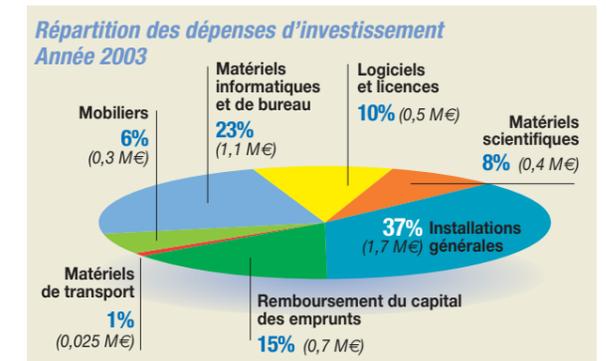
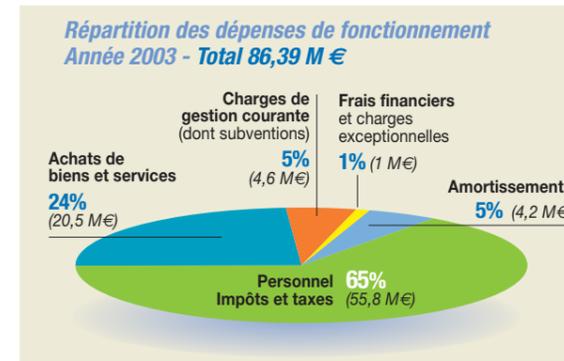
Les dépenses de fonctionnement se répartissent ainsi :

- 65 % des dépenses sont des dépenses de personnel ;
- 24 % 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 des membres de commissions, le contrôle de qualité des analyses de biologie médicale ;

- 5 % des dépenses concernent les subventions versées au titre de la pharmacovigilance, de la pharmacologie clinique et de la pharmacodépendance.

L'exécution du budget 2003 s'établit à 92,8 %, compte tenu de la provision pour dépenses de personnel non consommée au cours de l'exercice.



### Recettes

62,08 millions €.

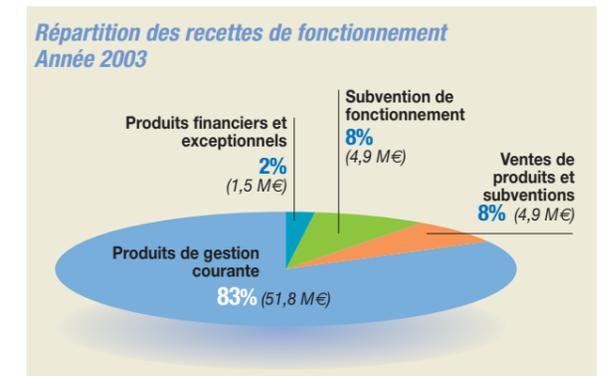
L'Agence est financée par trois types de recettes :

- les ventes de produits et de prestations pour 4,3 M € ;
- les autres recettes provenant des droits, taxes et redevances pour 51,8 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 ;
- les subventions d'exploitation pour 4,9 M €.

L'Agence a dû, par nécessité pour maintenir son niveau d'autorisation, assurer un prélèvement sur fonds de roulement.

Le taux de réalisation des recettes de fonctionnement est légèrement supérieur aux prévisions soit 100,7%.

Les subventions d'exploitation ont connu une forte baisse en 2003 à la suite de la régulation budgétaire de l'Etat. Elles sont passées de 25,9 millions d'euros en 2002 à 4,9 millions d'euros, soit une diminution de recettes de 21 millions d'euros. En conséquence,



## Les conseils

### Le conseil d'administration

L'article R. 793-10 du Code de la santé public énumère les attributions du Conseil d'administration. Il fixe notamment les orientations générales de la politique de l'Afssaps. Il délibère sur l'organisation générale de l'Agence et son règlement intérieur, les contrats d'objectifs et de moyens passés entre l'Agence et l'Etat, le budget de l'Agence, ses modifications et le compte financier, les emprunts, les dossiers immobiliers et les contrats, marchés et conventions d'un montant supérieur à un seuil qu'il détermine. Il délibère également sur les conditions de la gestion administrative et financière des personnels contractuels de droit public et de la rémunération des personnels contractuels de droit privé ainsi que des autres personnes qui apportent leur concours à l'Agence, mais aussi 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 2003, le Conseil d'administration s'est réuni 4 fois sous la présidence du Professeur Laurent Degos. Il a eu notamment à délibérer sur la réforme des statuts des personnels contractuels, ainsi que sur la rémunération des experts et le règlement intérieur de l'Agence.

#### Nomination du Professeur Laurent DEGOS comme Président du Conseil d'administration le 14 mai 2003



Le Professeur DEGOS a également été nommé Président du Conseil d'administration de l'Etablissement français des greffes. Docteur en biologie humaine et en médecine, le Professeur DEGOS a été chef du service clinique des maladies du sang de l'hôpital

Saint-Louis de 1990 à 2003, directeur de l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis de 1993 à 2003, directeur de l'unité INSERM Immunogénétique de la transplantation de 1985 à 1997, délégué à la Recherche Clinique Ile-de-France de 1995 à 2001 et Président du Conseil scientifique de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) de 1995 à 2002.

Le professeur DEGOS est Officier de l'Ordre du Mérite, Chevalier des Palmes Académiques et Chevalier de la Légion d'Honneur.

Le mandat des représentants du personnel est arrivé à son terme au mois de juillet 2003. Trois nouveaux membres ont donc été nommés par arrêté du Ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées, en date du 18 août 2003.

Le Conseil d'administration est composé :

- d'un président, nommé pour une durée de 3 ans renouvelable ;
- de neuf membres de droit représentant l'Etat :
  - 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 de l'hospitalisation et de l'offre de soins 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 ;
- de 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,
  - de trois représentants du personnel de l'Agence, élus par le personnel de l'Etablissement.

Le directeur général, le contrôleur financier, l'agent comptable et le président du Conseil scientifique participent aux réunions du Conseil avec voix consultative.

### 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.

Le Conseil scientifique a été nommé par arrêté du ministre de la Santé du 18 décembre 2003.

#### Nomination du Professeur Alain GRIMFELD comme Président du Conseil Scientifique par arrêté du ministre de la santé le 9 février 2004



Le professeur Alain GRIMFELD est Professeur des Universités. Praticien Hospitalier de première classe, il est Chef de service de Pédiatrie orienté en Pneumologie, Allergologie et Immunologie Clinique à l'hôpital d'Enfants Armand Trousseau à Paris. Le professeur Alain GRIMFELD est Chevalier de la Légion d'Honneur.

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'Afssaps 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.

En 2003, faute de nomination, le Conseil scientifique ne s'est pas réuni.

# Expertise : compétence, indépendance et déontologie

## Organisation de l'expertise

En complément de l'expertise interne qu'elle conduit, l'Afssaps fait appel à un réseau d'experts externes placés dans les commissions qui siègent auprès d'elle. Ainsi, l'Afssaps coordonne les travaux de onze commissions consultatives spécialisées, trois comités et de cinq groupes d'experts qui rendent des avis au directeur général et appuient sa prise de décision.

Des groupes de travail thématiques chargés de préparer le travail des commissions peuvent être constitués par décision de directeur général. En 2003, les commissions consultatives ont ainsi pu s'appuyer sur les travaux d'instruction et d'évaluation de neuf sous-commissions techniques de matériovigilance et de vingt-neuf groupes de travail.

De plus, pour préparer les avis et délibérations des commissions, l'instruction des dossiers peut être confiée à des rapporteurs externes aux commissions. Les experts sont des spécialistes consultés oralement, éventuellement par écrit, sur un ou plusieurs points à l'ordre du jour. Le rapporteur évalue un dossier particulier et remet un rapport écrit (ou son étude) qui est présenté à la commission. Ces rapporteurs peuvent être appelés à participer, avec voix consultative, aux débats et délibérations de la commission concernant les dossiers objets de leur rapport à l'exclusion du vote.

Pour les commissions directement rattachées à l'Afssaps, les experts/rapporteurs sont choisis à partir d'une liste établie par le directeur général pour chacune des commissions. En 2003, 1745 experts ont été nommés auprès des différentes instances.

## 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 risques 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 9 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 s'est terminée le 31 décembre 2003, en raison de l'application des dispositions du marquage CE obligatoire à compter du 1er janvier 2004 pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

**La commission nationale 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'Afssaps 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 des 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.

**Le comité d'orientation de pédiatrie** est chargé de recenser les priorités en matière de développement et de mise sur le marché de médicaments pédiatriques, de préciser le type de données à fournir ou

de formulation à développer en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, de donner un avis sur toute question relative au développement et à l'utilisation de ces médicaments.

**Le comité d'orientation de pharmacologie clinique** est chargé notamment d'identifier les centres de pharmacologie clinique, de proposer des thèmes de recherche et d'évaluer les projets, de donner un avis sur toute question relative à la pharmacologie clinique et de préparer le rapport annuel d'activité du réseau de pharmacologie clinique.

**Le comité de validation des recommandations de bonne pratique sur les produits de santé** est chargé de valider les recommandations de bonne pratique sur les produits de santé et de valider les références médicales opposables établies ou actualisées après réévaluation de la pertinence clinique en fonction de nouvelles données scientifiques.

**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.

**Le groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles** est chargé de donner un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits sanguins labiles.

## 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.

## Organigramme 2003 des présidents des commissions, comités et des groupes d'experts

Commission – Comité	Président	Nomination	Fin de mandat
Commission d'autorisation de mise sur le marché	Charles CAULIN Daniel VITTECOQ	Arrêté du 21/04/2000 (JO 22/04) Arrêté du 16/06/2003 (JO 18/06)	21/04/2003 16/06/2006
Commission nationale de pharmacovigilance	Jacques CARON	Arrêté du 18/09/2001 (JO 23/09)	25/09/2004
Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes	Michel MALLARET	Arrêté du 23/01/2003 (JO 01/02)	23/01/2006
Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments	Pascale JOLLIET	Arrêté du 18/05/2000 (JO 20/05) Arrêté du 03/09/2003 (JO 17/09)	18/05/2003 03/09/2006
Commission chargée du contrôle de la publicité en faveur des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfique pour la santé	Olivier BAILLIART	Arrêté du 11/02/2003 (JO 25/02)	11/02/2006
Commission nationale de matériovigilance	Guy FRIJA	Arrêté du 24/03/2000 (JO 30/03) Arrêté du 01/09/2003 (JO 11/09)	24/03/2003 01/09/2006
Commission consultative d'enregistrement des réactifs	François DENIS	Arrêté du 03/03/2000 (JO 08/03)	07/12/2003
Commission nationale de la pharmacopée	Alain NICOLAS	Arrêté du 28/08/2003 (JO 11/09)	28/08/2006
Commission nationale de cosmétologie	Jean-Pierre REYNIER	Arrêté du 29/06/2000 (JO 05/07)	29/06/2003
Commission de la transparence	Bernard DUPUIS Gilles BOUVENOT	Arrêté du 24/07/2000 (JO 28/07) Arrêté du 29/09/2003 (JO 01/10)	28/07/2003 29/09/2006
Commission d'évaluation des produits et prestations visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale	Bruno FRACHET	Arrêté du 30/05/2001 (JO 09/06)	09/06/2004
Comité d'orientation de pédiatrie	Charles CAULIN	Décision DG du 29/01/2001	<i>Achèvement de la mission pour laquelle le comité a été créé</i>
Comité d'orientation de pharmacologie clinique	Charles CAULIN	Décision DG du 06/03/00 (JO 31/2003)	06/03/2003
Comité de validation des recommandations de bonne pratique sur les produits de santé	Charles CAULIN	Décision DG du 24/12/2002 (JO 08/01/03)	24/12/2005
Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament	Bernard BEGAUD	Décision DG du 06/12/2000	06/12/2003
Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur les dispositifs médicaux	Olivier GOEAOU-BRISONNIERE	Décision DG du 04/10/2002	04/10/2005
Groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques	Jean REVUZ	Décision DG du 18/12/2001	18/12/2004
Groupe d'experts sur la sécurité virale des produits de santé	Jean-Marie SEIGNEURIN	Décision DG du 29/10/2002	29/10/2005
Groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles	Christian CONSEILLER	Décision DG du 20/01/2003	20/01/2006

## Une organisation dédiée à la gestion des conflits d'intérêts

### Le rôle de la cellule de veille déontologique

En collaboration avec le service des affaires juridiques et européennes et le service des ressources humaines, la cellule de veille déontologique participe à l'application et au suivi des procédures assurant le respect de la déontologie de l'expertise externe et du personnel de l'Afssaps.

Elle centralise les déclarations publiques d'intérêts des experts et gère la base de données «FIDES» (Fichier informatique des déclarations d'intérêts). Elle élabore un rapport annuel des déclarations d'intérêts des membres des conseils, commissions et groupes de travail de l'Afssaps.

### FIDES, outil de gestion des conflits d'intérêts

Une base de données «FIDES» (Fichier informatique des déclarations d'intérêts des experts) conçue et développée par les systèmes d'information de l'Agence en étroite collaboration avec la cellule chargée de veille déontologique, permet de disposer d'un outil recensant l'ensemble des experts œuvrant pour le compte de l'Afssaps. En décembre 2002, une version actualisée comprenant de nouvelles fonctionnalités, permet désormais d'extraire des rapports de déclarations d'intérêts pour

une commission ou un groupe de travail donné. Le droit d'accès et de rectification prévue par la loi informatique et libertés s'exerce auprès de la cellule de veille déontologique.

Les secrétariats des commissions disposent d'un accès direct à FIDES depuis juin 2003 ; depuis cette date également, les informations actualisées contenues dans la base de données sont disponibles sur Intra@net de l'Afssaps. Ce partage des informations a pour principal objectif de renforcer les modalités de contrôle en conformité avec les dispositions légales en apportant une aide au personnel chargé de la gestion de l'expertise et de la prévention des conflits d'intérêts. Il permet également une gestion simplifiée des déclarations d'intérêts tant pour les experts déclarants que pour les secrétariats et une mise à disposition rapide des informations qu'elles contiennent à destination du public.



## Règles déontologiques de l'expertise

Les principes d'indépendance et d'impartialité s'appliquent à tous les collaborateurs aux travaux d'expertise de l'Afssaps : membres des instances consultatives et groupes de travail, experts/rapporteurs extérieurs aux commissions. Ils sont tenus notamment de déclarer les liens avec le secteur privé qui leur interdisent de traiter un dossier avec lequel ils sont en conflit d'intérêt.

Afin de faciliter cette déclaration, le formulaire de déclaration d'intérêts ainsi qu'une notice explicative sur les règles déontologiques de l'expertise et une notice pratique sont disponibles sur l'Internet de l'Agence depuis le 12 juin 2003 (Rubrique «Experts-Emplois-Appel à candidature»).

Ce document énumère les principales règles contenues dans les textes législatifs et réglementaires applicables à l'expertise publique. Il complète le guide de fonctionnement des commissions diffusé auprès des membres des conseils et commissions en septembre 2001. L'objectif est de porter à la connaissance des experts le cadre déontologique de leur collaboration aux travaux d'expertise de l'Agence, notamment l'obligation d'indépendance concernant le dossier à évaluer, l'obligation de confidentialité et l'application concrète de ces principes.

Ce document contient également une présentation des dispositions de la loi du 4 mars 2002 (dite «loi anti-cadeaux») relatives à l'interdiction explicite pour les experts de l'Afssaps de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelle que forme que ce soit d'une façon directe ou indirecte de la part des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits de santé (Art. L. 5323-4, al. 8 – art. L. 4113-6 du Code de la santé publique) en dehors des dérogations prévues par la loi (règles sur les rapports réglementés des professions médicales, paramédicales et pharmaceutiques et codes de déontologie<sup>2</sup>).

Les inspecteurs de l'Afssaps sont habilités à rechercher et à constater les infractions aux dispositions de la loi anti-cadeaux (Art. L. 4163-1 du Code de la santé publique). En outre, les entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits de santé pourront désormais être poursuivies à titre principal (et non plus seulement au titre de la complicité) pour avoir proposé ou procuré des avantages illicites

aux experts de l'Afssaps (Art. L. 4163-2, al. 4, L. 5451-4 du Code de la santé publique). La loi prévoit également la responsabilité des personnes morales auteurs de ces infractions et précise que ces sanctions sont portées à la connaissance du Comité économique des produits de santé (Art. L. 4163-2, al. 5, L. 5451-4 du Code de la santé publique).

En outre, la loi du 4 mars 2002 introduit une obligation nouvelle de déclaration d'intérêts relatifs aux produits de santé lorsque les experts interviennent dans les médias sur de tels produits. Le nouvel article L. 4113-13 du code de la santé publique dispose en effet que «les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits». Ces dispositions sont applicables aux pharmaciens (Art. L. 4221-17 du Code de la santé publique). Les experts de l'Afssaps, en dehors même de ces professions médicales et pharmaceutiques réglementées, sont explicitement visés par ces dispositions.

Enfin, lorsqu'ils manifestent leurs opinions, que ce soit en public ou dans la presse, les experts s'expriment à titre personnel et non en tant que représentants d'une instance scientifique consultative de l'Afssaps. Cette règle est rappelée dans la note sur la déontologie de l'expert diffusée sur Internet dans la rubrique experts-emplois. Il leur est demandé de respecter cette neutralité et la discrétion professionnelle attachée à leur fonction.

2 - Code de déontologie médicale : "le médecin doit, en toutes circonstances, respecter les principes de moralité, de probité et de dévouement indispensables à l'exercice de la médecine" (C. déont. méd., art. 3); "le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit". (C. déont. méd., art. 5) et le Code de déontologie pharmaceutique : "le pharmacien doit veiller à préserver la liberté de son jugement professionnel dans l'exercice de ses fonctions. Il ne peut aliéner son indépendance sous quelque forme que ce soit. Il doit avoir en toutes circonstances un comportement conforme à ce qu'exigent la probité et la dignité de la profession. Il doit s'abstenir de tout fait ou manifestation de nature à déconsidérer le profession, même en dehors de l'exercice de celle-ci. Le pharmacien doit se refuser à établir toute facture ou attestation de complaisance" (C. santé publ., art. R. 5015-3); "le pharmacien ne doit se soumettre à aucune contrainte financière, commerciale, technique ou morale, de quelque nature que ce soit, qui serait susceptible de porter atteinte à son indépendance dans l'exercice de sa profession, notamment à l'occasion de la conclusion de contrats, conventions ou avenants à objet professionnel" (C. santé publ., art. R. 5015-18).

## Ancrage national, enjeu communautaire et international

### L'Afssaps dans le dispositif national de veille sanitaire

Le dispositif de veille et de sécurité sanitaire a été mis en place avec la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 pour mieux répondre à la complexité croissante des problématiques de santé publique, aux interrogations des professionnels et aux demandes des citoyens.

Les agences de sécurité sanitaire ont ainsi été créées pour prendre en charge une activité ou de catégories de produits particulières. Toutefois, elles constituent ensemble un pôle d'expertise et œuvrent pour la protection de la santé publique par leurs missions complémentaires de surveillance, d'évaluation ou de prévention.

Elles participent au Comité national de la sécurité sanitaire, présidé par le ministre chargé de la santé, pour faire le point sur des sujets d'intérêt commun.

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

Depuis 2002, l'Afssaps et ses partenaires naturels l'InVS, l'Afssa, l'Inpes, la Cnamts et l'Anaes engagent des actions conjointes, avec l'objectif de développer une réflexion partagée sur des sujets d'intérêt commun et d'assurer une meilleure visibilité pour les professionnels de santé et les malades.

#### Avec l'Anaes,

Un programme de travail commun sur les recommandations de bonne pratique a été défini dont l'objectif est de garantir le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux. En 2003, les deux agences ont travaillé ensemble notamment sur la contraception, le traitement hormonal substitutif et les substituts aux opiacés.

#### Avec la Cnamts,

Un partenariat a débuté lors de la campagne sur les antibiotiques lancée au dernier trimestre 2002. Cette collaboration s'est poursuivie par la mise en place depuis novembre 2002 de réunions régulières destinées à identifier les champs de coopération et à échanger les informations, notamment dans le cadre des campagnes «antibiotiques» et «génériques».

#### Avec l'InVS et l'Afssa,

Plusieurs dossiers ont été expertisés conjointement avec l'InVS et/ou l'Afssa dans la mesure où ils concernaient à la fois les produits de santé, les aliments et la veille épidémiologique et où leurs implications nécessitaient donc une vue d'ensemble. On peut citer à titre d'exemple 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, ainsi que les risques liés aux éthers de glycol.

#### 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 2003 à la Commission de programmation des inspections de l'inspection générale des affaires sanitaires et sociales (IGAS) quatre programmes d'inspection correspondant à des priorités de santé publique relevant de son champ de compétence. Parmi ces programmes, trois concernent la reconduction de programmes approuvés antérieurement et le quatrième porte sur une nouvelle thématique.

#### Les trois programmes reconduits portent sur :

- les banques de tissus et la vérification de la mise en œuvre des engagements pris suite aux premières inspections conduites en 2000 et 2001 dans le cadre de leur autorisation ;
- la poursuite des inspections des sites de prélèvement des tissus et organes afin de sécuriser en amont les conditions de prélèvement ;
- la poursuite de la campagne pluriannuelle d'inspection relative aux produits cosmétiques au regard du risque ESST et de la nouvelle décision du 17 juin 2002 relative à l'interdiction de produits cosmétiques contenant des extraits bovins, ovins et caprins non conformes à certaines conditions.

Le programme nouvellement introduit porte sur les conditions de transport des produits sanguins labiles dont le référentiel a été publié le 24 avril 2002 dans la mesure où aucun contrôle n'avait jusqu'alors été réalisé sur cette dernière partie du circuit de ces produits. L'étude des dossiers de dépôts de produits sanguins labiles en vue de leur autorisation met en évidence, dans de nombreux cas, l'absence de validation des conditions de transport, ce qui a justifié la proposition d'un tel programme. Ces programmes ont été inscrits dans la Directive Nationale d'Orientation 2004.



### 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 au cœur des travaux européens

### Au niveau réglementaire

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.

Des comités compétents étudient toute proposition de révision des textes communautaires relatifs aux produits de santé afin de mettre en adéquation les dispositions communautaires avec les progrès scientifiques et techniques. 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 7<sup>e</sup> amendement de la directive «cosmétiques» 76/768/CE.

### Pour l'évaluation des produits de santé

#### La présence de l'Afssaps dans les instances européennes du médicament

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'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. 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.

#### 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 éminente : elle assure la vice présidence du Comité des spécialités pharmaceutiques, la présidence du groupe de travail sur les biotechnologies et la présidence 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'Afssaps y est représentée, chaque mois, par les évaluateurs internes et les experts internes 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», «Bonnes Pratiques Cliniques» et «Bonnes Pratiques de Laboratoire»

Les groupes *ad hoc* des inspecteurs «Bonnes Pratiques de Fabrication», «Bonnes Pratiques Cliniques» et «Bonnes Pratiques de Laboratoire» 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'Afssaps représente l'un des pionniers actifs de ces groupes.

En ce qui concerne plus particulièrement le groupe BPF, de nouvelles procédures communautaires ont été élaborées (système d'assurance de la qualité pour les inspecteurs BPF par exemple) qui ont trouvé une base juridique dans la nouvelle directive 2003/94 relative aux BPF des médicaments à usage humain et des médicaments expérimentaux à usage humain. La phase pilote du Joint Audit Programme a été couronnée de succès et ce programme doit maintenant entrer dans sa phase active, en liaison avec le programme d'audit du PICS. Cet ensemble doit permettre de progresser de façon significative dans l'harmonisation européenne...

#### 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 et pour engager des réflexions communes et une concertation sur tout sujet d'intérêt communautaire, notamment sur le système européen d'enregistrement des médicaments. Elles sont présidées par l'Etat membre qui assure la présidence semestrielle de l'Union européenne. Le groupe s'est particulièrement prononcé sur la révision de la législation pharmaceutique européenne et l'organisation de la pharmacovigilance européenne.

#### Le comité pharmaceutique placé auprès de la Commission européenne

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.

#### Le groupe de travail informel «GLP Working Group», compétent sur les bonnes pratiques de laboratoire

Ce groupe, constitué des représentants des autorités de contrôle des bonnes pratiques de laboratoire, a pour but d'harmoniser les méthodologies d'inspection dans tous les Etats membres, pour assurer l'accord de reconnaissance mutuelle des inspections et des essais inspectés. Ce groupe se prépare également à l'élargissement de l'Europe et les Pays candidats ont déjà été invités à une réunion du groupe.

**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 internes, 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.

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.

**La présence de l'Afssaps dans les groupes européens sur les dispositifs médicaux**

*Les groupes auprès de la Commission européenne*

*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*

■ **Notified Bodies Operations Group - NBOG**

Le groupe réunit les représentants des autorités compétentes de chaque Etat membre. Il est chargé d'harmoniser les pratiques des Etats membres en matière de notification et de surveillance des organismes notifiés et d'élaborer

des recommandations destinées à la fois aux autorités chargées de désigner les organismes notifiés et aux organismes notifiés eux-mêmes.

■ **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.

■ **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**

*Le comité scientifique des produits cosmétiques et non alimentaires (SCCNFP)*

L'Afssaps peut être amenée à transmettre les avis de la commission de cosmétologie au SCCNFP 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 est représentée au niveau du comité et ses 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.

**L'illustration : 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 des médicaments.

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 trois ans et s'articulent autour de quatre axes principaux :

- assurer le lien entre les acteurs européens du domaine de la santé ;
- renforcer le positionnement de l'Afssaps auprès des firmes pharmaceutiques ou de sociétés qui les représentent dans les pays anglophones ;
- diffuser des actions de communication de l'Afssaps aux acteurs de santé européens ;
- établir le contact avec les autorités réglementaires européennes pour des renseignements intervenant à la demande des directions de l'Afssaps.



> les bureaux de l'agence de Londres se situent à Canary Wharf.

## La participation 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 du dossier d'AMM

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) de ICH, format commun pour le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché dans les régions participantes, a été rendu obligatoire en Europe à partir de juillet 2003.

Le standard eCTD (Electronic Common Technical Document), adopté par le Comité des spécialités pharmaceutiques de l'EMEA en novembre 2002 est encore optionnel en Europe. Bien souvent, son utilisation intervient en parallèle de la soumission du dossier sous format papier. A terme le format électronique remplacera le papier.

L'Afssaps assure également la présidence du Telematics Implementation Group for electronic submission (TIGes), auquel participent les autorités nationales et l'EMEA. Ce groupe de travail a pour mission d'établir les standards européens pour la mise en place en Europe du format eCTD de ICH. Le Bureau de Londres a participé à la préparation de la convention sur l'application européenne de suivi de la procédure de Reconnaissance mutuelle

«Eudratrack» signée par tous les chefs d'agences européennes ainqu'au groupe de travail *ad hoc* qui a accompli avec succès le transfert et la mise à jour de cette l'application aux Etats membres auparavant hébergée par la Commission européenne.

### Coordination et suivi en interne

En interne, un groupe de travail intitulé Eudrafssaps est chargé de mettre en adéquation les projets informatique mis en place au niveau européen et la politique de systèmes d'information interne. Le secrétaire général en assure la présidence et le Bureau de Londres le secrétariat. Le département des systèmes d'information et les directions scientifiques concernées y sont représentés. Les projets informatiques étudiés sont :

- la pharmacovigilance européenne : Eudravigilance ;
- le réseau des agences : Eudranet ;
- le projet de base de données européennes du médicament : Europharm ;
- le projet de base de données européenne sur les essais cliniques : EudraCT ;
- la soumission électronique du dossier d'AMM : eCT ;
- le transfert aux Etats membres d'Eudratrack.

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 oeuvre à l'Afssaps.

Par ailleurs, un travail avec les industriels pharmaceutiques à travers le LEEM a démarré sous la forme d'Ateliers, notamment pour la mise en place de la soumission électronique d'AMM et l'enregistrement de données des essais cliniques.

## 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 dans le cadre du PERF. 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. Lors de la dernière réunion de «benchmarking» en décembre 2003, les Etats participants ont exprimé

leur volonté de continuer le travail entamé, notamment dans le cadre de visites conjointes chez les différentes autorités européennes et par la définition d'indicateurs d'activité réglementaire. Le Bureau de Londres y assure la représentation de l'Afssaps. En interne, pour assurer la continuité, le Bureau de Londres participe au comité de pilotage assurance qualité.

## 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). Ces actions ont permis de mieux connaître les pays en voie d'accession et de proposer à la Commission des actions visant à faciliter leur intégration dans l'Union européenne. L'Afssaps a participé de façon régulière aux séminaires dédiés aux bonnes pratiques de fabrication, notamment au titre de formateur. Ce programme arrive à échéance avec l'intégration au 1<sup>er</sup> mai 2004 des 10 nouveaux pays entrants.

### Dossiers européens 2003

#### 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 oeuvre 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.

#### Harmonisation européenne :

Initiative de «Benchmarking» afin d'harmoniser les bonnes pratiques réglementaires au niveau européen et d'établir des indicateurs d'activité spécifiques aux autorités réglementaires européennes.

## 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, 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 sur des 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 2003, 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 (Pharmaceutical Inspection Cooperation) - PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)

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. Le représentant français au Comité des Officiels a été élu en tant que 2<sup>e</sup> vice-Président du PICS en novembre 2003.

L'Afssaps participe à l'ensemble des activités du PIC'S, et notamment au séminaire annuel, qui s'est déroulé à Bratislava (République Slovaque). Le thème traité a porté sur l'inspection des laboratoires de contrôle de la qualité. Un aide-mémoire d'inspection est en cours de rédaction. Les cercles d'experts ont été dédiés en 2003 aux gaz à usage médical (Finlande), au sang et aux tissus humains (Hongrie), aux systèmes informatisés (Australie), aux produits issus des biotechnologies (Danemark) et aux préparations hospitalières (Royaume-Uni). Des demandes de participation à PIC'S sont à l'étude : Afrique du sud, Estonie, Pologne et République Tchèque (médicaments à usage vétérinaire).

En 2003, la phase pilote de ré-évaluation des autorités participantes «Joint Reassessment Programme» (JRP) s'est poursuivie avec un audit en Australie et a été conclue positivement. Un groupe de travail a été créé afin de parvenir à la reconnaissance mutuelle des résultats des audits menés dans les cadres européens «Joint Assessment Programme» (JAP) et PICS (JRP). Des informations complémentaires peuvent être obtenues sur le site Internet du PIC/S : [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

#### 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 1953 (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. Ses actions portent principalement sur 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.

En 2003, outre les relations habituelles menées dans le cadre de l'application des conventions internationales comme les statistiques du commerce national d'autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes, deux enquêtes plus spécifiques ont été diligentées, portant sur l'usage détourné de fénétylline ainsi que sur les dernières tendances en France d'abus de drogues de synthèse fabriquées illicitement.

Par ailleurs, l'Afssaps a participé, en 2003, à la 46<sup>ème</sup> session de la Commission des stupéfiants de l'ONU qui a adopté trois résolutions : deux visant à l'amélioration des échanges d'informations entre Etats membres et organisations internationales et une concernant les dispositions des voyageurs sous traitement. Parallèlement, l'Afssaps a également participé dans ce domaine au groupe de travail de l'OMS «nouvelles recommandations en matière de classement des stupéfiants et des psychotropes».

#### 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 servant à réaliser 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'Afssaps. L'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la Suisse ont fait de même. Une formation des inspecteurs des Pays membres de l'OCDE sur la méthodologie à employer dans ce type d'études est programmée pour avril 2004 et un représentant de l'Afssaps y participera activement.

Pour promouvoir le développement des méthodes alternatives à l'expérimentation animale dans le domaine de la recherche et du développement des produits chimiques (médicaments et produits cosmétiques, notamment), les Pays membres de l'OCDE ont rédigé en 2003 un projet de document relatif à l'application des BPL dans ce domaine. Il devrait aboutir à un document de consensus vers la fin de l'année 2004.

Par ailleurs, un projet de document relatif à l'harmonisation des durées d'archivage des données issues des essais de sécurité pré-cliniques pour les Pays membres de l'OCDE a été élaboré dans le courant 2003. L'objectif recherché est l'harmonisation des durées d'archivage pour l'ensemble des installations d'essai soumises aux BPL des Pays membres de l'OCDE.

#### L'organisation mondiale de la santé (OMS)

L'Afssaps coopère avec l'OMS dans trois domaines :

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

L'Agence apporte principalement son soutien aux activités que l'OMS mène dans le processus de pré-qualification des fabricants répondant aux appels d'offres de l'OMS pour les agences des Nations Unies, et 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 des autorités nationales des réglementation (ANR) des pays où ils sont implantés ces fabricants et qui les contrôlent.

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.

Enfin pour 2003, l'Afssaps a apporté sa contribution à la rédaction dans son domaine de compétence, de l'accord-cadre France/OMS signé le 5 novembre 2003 par le Directeur général de l'OMS et le Ministre français de la santé. Une convention entre l'Afssaps et l'OMS est en cours d'élaboration. Elle viendra préciser les actions de coopération entre l'Afssaps et l'OMS.



## 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.

Présidé par l'Australie, le groupe Global Harmonization Task Force (GHTF) est un forum permettant aux représentants des autorités nationales (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. L'Afssaps peut être amenée à engager des actions vers d'autres pays, notamment dans le domaine de la lutte contre le SIDA. A ce titre, elle réalise des missions d'expertise ou propose des actions de formation.

### 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, Chine, Fédération de Russie, Sénégal,

En 2003, de nombreux échanges et des actions de formation ont été conduites avec le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, la Russie, le Brésil, la Chine et l'Afrique subsaharienne dans les domaines de l'enregistrement, du contrôle, de l'inspection et des vigilances. Plus précisément, la qualité et la sécurité des matières premières, les médicaments génériques, les médicaments à base de plantes, les médicaments issus des biotechnologies (vaccins et autres produits biologiques), les anti-rétroviraux, les dispositifs médicaux et les cosmétiques ont été des thèmes traités dans le cadre de ces actions.

Madagascar, Tunisie. Ces conventions permettent de resserrer les liens entre autorités, de promouvoir l'échange d'information et d'améliorer la connaissance des réglementations nationales respectives.

### Les actions de formation

Elles sont destinées aux personnels des administrations étrangères, organisées sur place ou au sein de l'Agence pour la plupart dans le cadre des conventions/arrangements de coopération bilatérale ou de bourses octroyées par l'OMS. Pour l'année 2003, l'Agence a accueilli quatorze stagiaires en provenance du Maroc, de Tunisie et d'Algérie.

### L'expertise technique et scientifique

La coopération technique et scientifique se traduit par des activités dans les différents domaines de compétence de l'Agence : enregistrement, contrôle, inspection, vigilances. L'Agence peut aussi réaliser de manière conventionnelle des contrôles de produits à la demande de pays ne possédant pas les structures nécessaires.

En 2003, les domaines de l'expertise technique et scientifique traités ont été :

- les médicaments à base de plantes avec la Chine ;
- la qualité et sécurité des matières premières avec la Chine ;
- l'aide à la mise en place de laboratoire de contrôle en Russie ou d'unités techniques de contrôle spécialisées (Algérie, Brésil, Tunisie) ;
- l'élaboration d'une réglementation pharmaceutique (mission en Afghanistan) ;
- la participation à des séminaires, sur l'inspection (Argentine), sur la cosmétovigilance, l'enregistrement des médicaments à base de plantes, l'évaluation de la qualité pharmaceutique des médicaments (Tunisie).

### La réception de délégations étrangères

L'Agence accueille régulièrement un nombre très important de délégations étrangères constituées de représentants des autorités ministérielles de la santé, de responsables de l'enregistrement, du contrôle, de l'inspection mais également de représentants universitaires et de l'industrie pharmaceutique. En 2003, trente neuf délégations ont été reçues à l'Agence.

### Thèmes abordés

La sécurité sanitaire, la pharmacovigilance (Russie), l'enregistrement et le contrôle des médicaments en France et en Europe (Soudan), les génériques, les ARV (Afrique francophone, Haïti), les médicaments à base de plantes (Afrique), qualification des médicaments, Commun Technical Document (CTD), vigilances et projet de coopération sur la qualité des médicaments en Afrique, le modèle de l'Agence (Chili, Japon, Serbie, Vietnam), les affaires juridiques (Tunisie).

<b>Activités et actions transversales</b>	<b>66</b>
Conduire l'activité juridique et pénale	66
Proposer et gérer des guichets uniques	67
Mettre en œuvre la veille sanitaire	69
Assurer la coordination des vigilances	72
<b>Les médicaments</b>	<b>76</b>
Évaluer et inspecter les essais cliniques	76
Évaluer et autoriser les médicaments	80
Surveiller les médicaments	88
Contrôler et inspecter les médicaments	94
Le contrôle de la publicité	100
L'admission au remboursement	102
Le suivi du marché des spécialités pharmaceutiques	102
<b>Les médicaments et produits biologiques</b>	<b>104</b>
Évaluer et autoriser les produits biologiques	104
Surveiller les produits biologiques	107
Contrôler et inspecter les produits biologiques	112
<b>Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro</b>	<b>116</b>
Le dispositif médical, un cadre réglementaire unifié	116
Évaluer les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	117
Surveiller les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	122
Contrôler et inspecter les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	126
L'admission au remboursement des dispositifs médicaux	128
<b>Les produits cosmétiques</b>	<b>129</b>
Évaluer et surveiller les produits cosmétiques	130
Contrôler et inspecter les produits cosmétiques	131
<b>Autres activités</b>	<b>132</b>
Le contrôle en laboratoire des autres produits	132
L'élaboration de méthodes alternatives	133

## Activités et actions transversales

### Conduire l'activité juridique et pénale

L'activité juridique englobe des missions qui composent un registre large d'activités.

#### Au plan national

- participer à l'élaboration et au suivi, pour le compte de l'Agence, 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 juridique et contentieuse ;
- qualifier les produits de santé ;
- traiter les questions émanant des parlementaires ;
- traiter les affaires contentieuses ;
- traiter, en liaison avec les services concernés, des affaires disciplinaires, judiciaires et pénales ;
- traiter les questions juridiques et contentieuses relatives au personnel de l'Agence et les affaires financières ;
- assurer le conseil juridique de l'Agence ainsi que l'information juridique des directions de l'Agence (études, rapports et communication de nature juridique) ;
- participer aux actions internes et externes de formation à caractère juridique.

#### Au plan communautaire

- participer au suivi des dossiers communautaires.

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

Le service des affaires juridiques et européennes (SAJE) de 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 un rythme soutenu lié aux 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, l'Afssaps 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 2003, 49 recours contentieux ont été reçus, contre 47 en 2002. Sur ces 49 recours, 10 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.

### Suivre les affaires pénales

Le suivi des affaires civiles et pénales est confié au service des affaires juridiques et européennes, en lien avec les directions opérationnelles. Ce service est ainsi amené à traiter les demandes faites par les autorités judiciaires. Il 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.

Le service des affaires juridiques et européennes apporte également son appui juridique 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 vet 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.

### Participer au suivi des dossiers communautaires

L'Afssaps participe de manière active au suivi des textes communautaires. A ce titre, le service des affaires juridiques et européennes coordonne les positions des différents services concernés de l'Agence sur toute question européenne et assiste les directions dans le règlement des difficultés juridiques européennes auxquelles elles se trouvent confrontées.

Outre une intervention active dans les contentieux communautaires, le SAJE assure la liaison entre l'Agence et le SGCI, la DGS, l'Afssa et les autres agences pour les affaires européennes. Enfin, le service des affaires juridiques et européennes est chargé de la coopération bilatérale en matière de politique conventionnelle pour l'Union européenne.

## Proposer et gérer 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.

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 2003

	Nombre de déclarations d'intention d'essais	EIG
Médicaments	1 098	55 392
Produits de thérapie cellulaire	20	257
Produits de thérapie génique	0	9
Dispositifs médicaux	173	303
Produits cosmétiques	70	0
<b>Total</b>	<b>1 361</b>	<b>55 961</b>

### Guichet unique pour la sécurité virale

#### Evaluer la sécurité virale

Depuis le 29 octobre 2002, la mission du groupe d'experts sur la sécurité virale a été étendue à l'ensemble des produits de santé. Le groupe évalue ainsi la sécurité virale des médicaments (médicaments dérivés du sang, vaccins, produits issus des biotechnologies), des produits d'origine humaine (greffons, produits de thérapie cellulaire, produits sanguins labiles), des produits de thérapie génique, dispositifs médicaux)...

L'évaluation se fait dans le cadre de procédures nationales ou européennes.

En plus de l'évaluation de dossiers, le groupe d'experts traite de questions générales de sécurité virale. En 2003, le groupe s'est notamment prononcé sur la suppression du contrôle des ALAT pour la qualification des donneurs de sang. Cette réflexion notamment a servi de base

à la modification du décret du 16 février 1995 relatif «aux analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles effectués sur les prélèvements de sang et de ses composants». Le groupe a également statué sur l'intérêt de la recherche des marqueurs viraux du VHC, du VHB et du VIH sur les mélanges de plasmas destinés au fractionnement.

	Nouvelles demandes ou actualisation de dossiers	Compléments de dossiers	Totaux
Médicaments Procédures nationales	66	51	117
Médicaments Procédures européennes	23	42	65
Dispositifs médicaux	27	16	43
Greffons	3	1	4
Produits de Thérapie Cellulaire	28	16	44
Produits de Thérapie Génique	1	1	2
Souches Homéopatiques	11		11
			<b>285</b>

Par ailleurs, en 2003 un groupe de travail *ad-hoc* du groupe de sécurité virale, composé d'experts en microbiologie et de spécialistes des analyses biologiques dans ce domaine, a finalisé un rapport sur la révision des règles de sécurité sanitaire applicables à la qualification biologique des organes, tissus et cellules. Les réflexions de ce groupe ont conduit à :

- réviser pour chaque infection transmissible les marqueurs à dépister (nature du marqueur, tests de dépistage...);
- élaborer pour chaque marqueur d'infection transmissible des **algorithme de validation biologique des tests**, reflets de l'interprétation des résultats des analyses biologiques.



Les conclusions de ce groupe seront bientôt disponibles sur le site de l'Afssaps.

#### 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 et/ou humaine, les laboratoires de contrôle de l'Afssaps (site de Lyon) ont poursuivi la collaboration avec les laboratoires de l'Afssa visant à développer une technique spécifique d'amplification des prions dans les matières premières d'origine biologique. De même le site a développé un essai de détection de l'activité reverse transcriptase par PCR en temps réel dans les produits biologiques (applicable également aux vaccins).

## 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.

#### Signalements, retraits, alertes en 2003

	signalements	retraits	Alertes sans retrait
Médicaments	579	64	4
DIV-Réactifs	144	62	10
Dispositifs médicaux	305	29*	6
Cosmétiques	5	3	0
<b>Total</b>	<b>1 033</b>	<b>158</b>	<b>20</b>

\* 12 retraits traités avec le fabricant (dont 4 suite à inspection)  
17 traités a posteriori

Veille accidents pour le médicaments	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nombre de signalements	162	149	182	254	353	424	579
Nombre de décisions de rappels de lots	60	37	36	47	47	58	64*
Nombre d'alertes sans retrait						14	4*

\* sur les 68 alertes, dont 64 retraits :  
- 24 étaient destinées aux officinaux (numéro d'alerte en A)  
- 9 étaient destinées aux établissements de santé (numéro d'alerte en B)  
- 13 étaient destinées aux officinaux aux établissements de santé (numéro d'alerte en A/B)  
- 22 étaient sans numéro d'alerte (nombre réduit des destinataires hospitaliers prévenus directement par l'industriel sans passer par le système I-Média avec les fichiers complets)

#### Schéma de diffusion des alertes

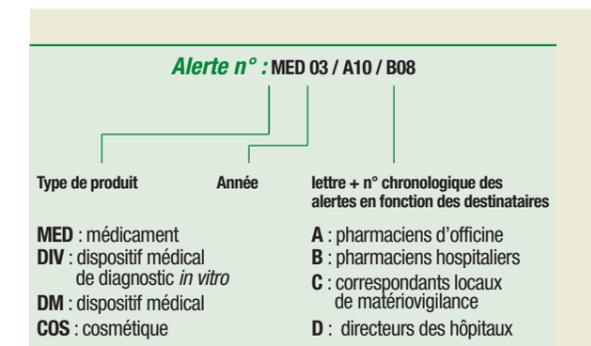
Quel que soit le produit, la diffusion d'une alerte s'opère de la façon suivante :

- soit par **diffusion directe** aux destinataires par l'industriel : quand le nombre est limité et la traçabilité connue ;
- soit par **diffusion large**, en fonction de la cible concernée :
  - par télécopie : aux pharmaciens hospitaliers et/ou aux directeurs des hôpitaux et/ou aux correspondant locaux de matériovigilance ;
  - par les grossistes-répartiteurs pour les pharmaciens d'officine (en même temps que les livraisons).

#### 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 2003 a été de nouveau 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.

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



>>> L'alerte décrite ci-dessus serait relative à un médicament, correspondrait pour l'année 2003 à la 10<sup>e</sup> alerte reçue par les officinaux et à la huitième pour les pharmaciens hospitaliers.

## Les enquêtes spéciales

Regroupée au sein d'une équipe dédiée, l'activité des enquêtes spéciales relève du traitement et du suivi 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.

En 2003, 149 nouveaux dossiers ont été enregistrés aux fins de traitement auxquels il convient d'ajouter la poursuite de l'instruction des dossiers enregistrés en 2002 (60).

20 inspections ont été réalisées. Elles ont concerné des établissements pharmaceutiques, des fabricants ou des distributeurs de produits à base de plantes, des fabricants de dispositifs médicaux et ont posé à la fois des problèmes liés à des infractions au code de la santé publique, au statut des produits (médicament, complément alimentaire, statut à définir) et des problèmes de qualité pouvant entraîner un risque pour la santé des consommateurs.

15 mises en conformité ont été demandées avant décision de police sanitaire à des entreprises responsables de la mise sur le marché de produits en infraction avec la réglementation en vigueur. Six arrêts de commercialisation sont intervenus à la suite de ces demandes de mise en conformité. Une décision de police sanitaire a été prise.

Quatre mises en demeure d'arrêter des activités exercées sans autorisation à des établissements pharmaceutiques ont été invoquées et une mise en demeure a été adressée à une entreprise commercialisant sans autorisations des matières premières classées comme stupéfiants et psychotropes.

Vingt dossiers ont été transmis à des procureurs de la République.

## La veille sanitaire sur les agents infectieux

Les sujets identifiés comme relevant de cette veille sanitaire ont comme dénominateur commun l'analyse d'un risque de transmission d'agent infectieux, avec la détection d'une zoonose (infection chez l'animal) parvenue à passer chez l'homme pour une grande majorité des cas. L'activité de veille diffère de la vigilance dans la mesure où la réflexion est menée en amont des notifications de cas de transmission d'agents infectieux par les produits de santé d'origine humaine ou animale.

De manière générale, il est possible de distinguer :

- les agents infectieux connus mais faisant l'objet d'événements épidémiologiques nouveaux : par exemple, la bactérie responsable de la Fièvre Q qui a donné lieu à la survenue de cas humains en France, ou le Virus du Nil occidental (West Nile virus (WNV)) mis en évidence sous la forme d'une souche d'une virulence accrue responsable de transmission inter-humaine secondaire par l'intermédiaire de la greffe et de la transfusion, en Amérique du Nord, région de Monde jusqu'alors indemne de l'infection ;
- les agents infectieux émergents dont on ne connaît pas l'origine, la structure, le mode de transmission et pour lesquels l'analyse de risque repose sur des hypothèses de départ qui évoluent au fur et à mesure de la publication des données notamment sur l'épidémiologie, la pathogénicité, les tests de détection, les mécanismes de transmission chez l'homme (ESB et v-CJD, SRAS).

De manière générale, l'analyse de risque de transmission des infections émergentes est souvent conduite dans un premier temps pour le sang et ses composants. Les critères de sélections clinique et biologique des donneurs de sang sont alors examinés. Puis par extension, cette analyse est poursuivie pour les médicaments dérivés du sang pour lesquels s'ajoutent, dans l'évaluation, les données sur les capacités d'inactivation et d'élimination virale des procédés de préparation.

Enfin, pour les greffons, l'analyse du risque repose essentiellement sur la sélection biologique et clinique des donneurs en tenant compte néanmoins du contexte de pénurie des greffons et de la nécessité dans ce contexte, de mettre en balance l'estimation du risque infectieux avec le bénéfice escompté de la greffe.

Cette activité de veille sanitaire sur les agents biologiques prend également la forme d'une veille documentaire accrue avec relevé des données épidémiologiques intéressant les sujets de veille sanitaire.

### Sujets identifiés

#### ESST<sup>1</sup> humaines : variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Les différentes hypothèses de sa transmission dans le cadre de l'utilisation des produits de santé d'origine humaine ont déjà été examinées pour les médicaments dérivés du sang, les produits sanguins labiles et les médicaments dérivés de l'urine et ont donné lieu à un rapport en décembre 2000, actualisé depuis en février 2002 puis mars 2003.

#### ESST<sup>1</sup> animales

La veille sanitaire a consisté à suivre particulièrement l'évolution des dispositions réglementaires qui pourraient avoir un impact sur la sécurité des produits de santé issus de ruminants (niveau national, communautaire, international). De manière plus fondamentale pour l'évaluation, il s'agit également de suivre la publication des données susceptibles de modifier les critères utilisés jusqu'alors pour évaluer la sécurité des produits de santé issus de ruminants au regard du risque de transmission des ESST animales (données nouvelles sur l'infectiosité des tissus (lait et muscle), le classement des tissus en tant que MRS<sup>2</sup> et l'évolution des courbes épidémiologiques, données nouvelles sur la capacité des procédés de fabrication à éliminer/inactiver les prions...).

#### Infection par le Virus du Nil occidental (West Nile Virus)

La survenue de cas humains et équinés d'infection par le Virus du Nil Occidental survenus durant l'été 2003 dans le Département du Var a nécessité une actualisation de l'évaluation de la sécurité des produits de santé d'origine humaine au regard de ce virus conduite pour la première fois en novembre 2002 suite au signalement de cas possibles de transmission du virus du Nil occidental par la greffe d'organes et la transfusion sanguine aux Etats-Unis. L'actualisation en novembre 2003 a permis d'éditer des recommandations pour la sélection clinique des donneurs de sang et de greffons résidant ou ayant séjourné depuis moins de 28 jours dans une zone touchée par l'infection.

#### Fièvre Q

Aucun cas humain n'a été signalé en 2003

#### Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)

Des mesures d'exclusion temporaire des donneurs de sang en provenance de foyers actifs de SRAS ont été décidées en mai 2003 pour contenir la transmission au-delà des frontières de l'épidémie.

1- ESST : encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles  
2- MRS : matériel à risque spécifié



## Assurer la coordination des vigilances

La loi du 1<sup>er</sup> 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).

Pièce maîtresse du dispositif de veille et de sécurité sanitaire, les vigilances sanitaires des produits de santé ont pour objet d'assurer la surveillance des incidents ou risques d'effets indésirables susceptibles d'intervenir suite à la mise sur le marché des produits dans le cadre de leur commercialisation ou de leur utilisation. Ces systèmes de vigilances reposent sur l'identification et le recueil des incidents ou effets indésirables en s'appuyant sur la notification spontanée par les professionnels de santé directement en charge de la prescription, de la délivrance ou de l'administration des produits de santé. Ces acteurs, à la fois en contact avec les patients et les produits et directement concernés par l'acte de soins, alertent les réseaux de vigilances qui s'appuient sur les correspondants locaux et/ou des coordonnateurs régionaux. La qualité de la vigilance dépend largement de ce réseau d'information. Ces signalements sont enregistrés, traités, évalués 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. In fine, cette veille sanitaire permet d'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 : elles se sont juxtaposées et inspirées mutuellement.

Elles concourent toutes au même objectif : **assurer la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de son utilisation**. Compte tenu de ces objectifs communs, l'Afssaps a souhaité mettre en place une coordination des vigilances dès août 1999 en instituant un comité de coordination des vigilances des produits de santé dont la mission est d'améliorer la cohérence des différents systèmes et d'obtenir une vision globale des vigilances des produits de santé.

### Objectifs

Le comité constitue : **un lieu d'échanges et d'information entre les différentes vigilances afin d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité des informations recueillies**

Les 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.

**un lieu d'expertises scientifiques pour évaluer et gérer des risques communs**

Le comité 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. La veille toxicologique joue un rôle fondamental à ce stade dans la mesure où les préoccupations transversales sont en partie toxicologiques. En 2003, l'évaluation des dangers de l'aluminium en collaboration avec 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 s'est poursuivie. 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.

**un lieu de recherches et de réflexions méthodologiques afin d'identifier et adopter des outils communs**

La coordination des vigilances tente de concilier, voire d'harmoniser, les procédures pour perfectionner la cohérence et la performance de chaque vigilance. L'objectif est de 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 lancé l'élaboration d'un glossaire des vigilances sanitaires qui reprend les termes les plus usités, avec la participation des acteurs présents dans les réseaux de vigilances de l'Afssaps. Ce projet a pour objectifs :

- de proposer un répertoire unique des définitions le plus souvent consensuelles pour l'ensemble des réseaux de vigilance ;
- de susciter, par son caractère didactique, une meilleure adhésion des professionnels aux différents réseaux ;
- d'harmoniser les définitions, ou lorsque c'est impossible, de trouver un dénominateur commun pour décliner chaque vigilance.

Les définitions des différents termes techniques concernant les vigilances sont désormais publiées dans le bulletin des vigilances pour recueillir les commentaires des lecteurs.

### un lieu de formation

La coordination des vigilances participe à la formation initiale et continue des professionnels de santé. Elle assure notamment plusieurs modules de vigilances dans des formations de 3<sup>e</sup> cycle en faculté de droit et faculté de pharmacie.

Le comité de coordination des vigilances a posé les bases d'une action d'information et de formation en créant un bulletin, consultable sur le site Internet de l'Agence. Il constitue un vecteur efficace pour faire circuler l'information et faire le point sur les faits marquants. Par ailleurs, un bilan annuel expose les principaux cas discutés au cours des coordinations des vigilances. Il est également consultable sur le site Internet de l'Agence.

### un lieu de réflexion sur la mise en place de coordination locale et régionale des vigilances

Cette réflexion est engagée en étroite collaboration avec la DHOS et la DGS et les DRASS. Elle s'articule avec les démarches et études en cours sur la gestion des risques, à partir d'expériences vécues dans certaines DRASS. Cette réflexion va se poursuivre en 2004.

La nécessité de créer des systèmes coordonnés de veille sanitaire des produits de santé s'est faite nettement ressentir. Les échanges avec de nombreux interlocuteurs comme la DHOS, la DGS, l'Anaes - au niveau national - les différents réseaux de vigilances - au niveau régional et local - confirment cette volonté de rapprochement

et de partage d'expérience. L'expérience acquise a montré que la coordination permet de nouer des liens étroits entre chaque système de vigilance et les services chargés de l'évaluation du produit concerné. Enfin la coordination des vigilances s'intègre dans le cadre de la réflexion demandée par le ministre chargé la santé sur les procédures et les protocoles à suivre en cas de crises dans les établissements de santé.

## Thèmes transversaux menés dans le cadre de la coordination

### Toxicité de l'aluminium

L'expertise collective InVS, Afssa et Afssaps mise en place afin d'évaluer l'exposition des risques et proposer des mesures s'est poursuivie en 2003 et le rapport d'expertise a été finalisé. 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.

### Evaluation du risque lié aux «Interactions médicamenteuses»

L'évaluation du risque médicamenteux lié à l'association de deux substances actives entre elles passe notamment par une veille bibliographique importante, la conduite d'expertise au niveau national et européen. Elle revêt un enjeu important, notamment pour la baisse de la iatrogénie et la constitution d'une valeur médico-légale de la notification.

#### Expertise

L'expertise des dossiers s'articule dans le cadre des procédures nationales et européennes d'autorisation des médicaments.

- demandes de modification de l'information pour des médicaments enregistrés en procédure nationale.  
En 2003, 191 couples d'interactions ont été examinés par le groupe de travail sur les interactions médicamenteuses, correspondant à 85 dossiers.
- examen de dossiers en procédure européenne  
En 2003, 211 argumentaires ont été adressés à l'Europe, y compris relatifs aux génériques.

#### Outil

La gestion des interactions médicamenteuses est confrontée à l'absence d'un système de gestion automatisée de l'important volume d'informations, l'absence d'accès aisé à une information de référence, et surtout à la difficulté de réutilisation des informations dans la mise à jour des décisions d'AMM. L'élaboration d'une base de données permettra de répondre à ces difficultés. Elle est parvenue aux 4/5<sup>e</sup> de sa réalisation.

### Evaluation de l'«Automédication»

Certains médicaments, non soumis à une prescription médicale obligatoire, sont spécifiquement conçus pour être utilisés à l'initiative des patients, sans consultation médicale préalable, éventuellement sur conseil du pharmacien. L'Afssaps porte depuis plus de 10 ans une attention particulière à ces spécialités, qui sont évaluées par un groupe de travail spécifique. L'évaluation porte, comme pour tout médicament, sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité, mais ce rapport est examiné dans le cadre d'une situation d'automédication («prescription» par le malade lui-même), et s'attache à ce que, dans cette situation, le bon usage du médicament soit garanti, en particulier par :

- une indication facilement identifiable par le patient seul, et un libellé d'indication facilement compréhensible ;
- un conditionnement ne permettant qu'une durée de traitement limitée, au-delà de laquelle un avis médical est jugé souhaitable ;
- la mention, dans la notice destinée au patient, de conseils généraux sur la conduite à tenir devant un symptôme, en dehors du traitement médicamenteux (par exemple, règles d'hygiène ou de diététique).

Plus de 400 spécialités ont été évaluées par ce groupe depuis sa création et portent aujourd'hui en début de notice la mention «ceci est un médicament d'automédication». Une liste des indications adaptées à l'automédication a été élaborée, et la liste des substances actives acceptables en automédication, publiée en 1991, a été actualisée.

L'Afssaps évalue également les demandes d'exonération des listes I ou II des substances vénéneuses, également appelées «switches». Ces demandes concernent des spécialités dont la délivrance était jusqu'alors soumise à prescription médicale mais qu'un laboratoire souhaite rendre accessible à l'automédication. Il s'agit généralement de molécules dont la longue durée de commercialisation permet d'évaluer avec fiabilité la sécurité d'emploi. C'est ainsi que l'aciclovir dans le traitement de l'herpès labial, ou le minoxidil dans le traitement local de l'alopécie androgénique ont pu être mis à la disposition des patients sans obligation de consultation médicale préalable.

### La veille toxicologique

La veille toxicologique est la surveillance des effets toxiques des substances chimiques et biologiques (matière première, principe actif, excipient, emballage...) entrant dans la composition ou la fabrication, des produits de santé (médicaments, cosmétiques, dispositifs médicaux...), et l'analyse de ces effets pour mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information (sécurité sanitaire). Elle fait partie intégrante de l'activité de coordination des vigilances, tant elle concerne tous les produits de santé.

L'activité de veille toxicologique et d'évaluation non clinique s'organise autour de quatre grands pôles :

- l'évaluation des résultats des études non cliniques pharmacologiques, pharmacocinétiques, et toxicologiques des dossiers de demande d'AMM des médicaments ou autres produits de santé (évaluation pré-AMM) : évaluation et rédaction des rapports des parties non clinique 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.

Nombre de Demandes en procédure centralisée	<b>124</b>
France rapporteur co-rapporteur	<b>18</b>
France destinataire	<b>106</b>
Nombre de demandes en Reconnaissance Mutuelle	<b>20</b>
France rapporteur	<b>2</b>
France destinataire	<b>18</b>
Nombre de demandes en Procédure nationale	<b>88</b>

### Médicaments homéopathiques

Depuis la nouvelle réglementation, visant l'enregistrement des souches homéopathiques auprès des autorités de santé, l'Afssaps évalue particulièrement les données de sécurité des dossiers d'enregistrement des souches déposées par les laboratoires pharmaceutiques homéopathiques : 282 dossiers ont été évalués en 2003 :

- l'aide au développement et à l'évaluation des nouvelles orientations non cliniques de la sécurité : avis scientifiques demandés par les laboratoires pharmaceutiques ;
  - la participation à la rédaction de recommandations concernant la normalisation et la standardisation des modèles animaux et la conduite des études non-cliniques dans le cadre de l'enregistrement des médicaments (EMEA, OMS, OCDE, ILSI).
- L'Afssaps représente la France au Safety Working Party, groupe de travail européen du comité des spécialités pharmaceutiques (EMEA), chargée de la rédaction et de révision des recommandations européennes et ICH dans le domaine des études non cliniques nécessaires à l'enregistrement des médicaments. En 2003, la France a été notamment rapporteur sur le dossier concernant l'harmonisation de l'information dans le Résumé des Caractéristiques du Produit en matière de grossesse et allaitement au regards des données des études chez l'animal, et à l'origine des recommandations en cours de discussion sur les valeurs limites en aluminium dans les solutés à usage parentéral.
- la gestion des dossiers de sécurité sanitaire et post commercialisation, comprenant notamment la participation à des enquêtes inter-agences et inter-ministérielles sur l'évaluation du risque toxicologique de produits ayant un large impact sur les populations ;
  - la réévaluation du profil toxicologique des substances chimiques et biologiques entrant dans la composition des produits de santé à partir des

données de sécurité issues des réseaux de vigilance.

Pour 2003, l'activité de veille toxicologique a concerné 9 dossiers portant sur l'évaluation des effets sanitaires et la toxicité des éthers de glycol, sur l'évaluation des risques sanitaire de l'aluminium et sur la caractérisation des dangers liés à sa présence dans les produits de santé, des colorants aromatiques...

- la gestion des activités de lutte contre le terrorisme et des situations exceptionnelles (Vigipirate, Biotox, Piratox), avec la participation à l'expertise et l'analyse des travaux conduits sous l'égide du Haut Fonctionnaire de Défense du ministère de la santé et du SGDN : élaboration, mise en œuvre et suivi du plan gouvernemental BIOTOX, notamment sur l'évaluation et la hiérarchisation de la menace issue du terrorisme et des armes de destruction massives, mise en application des arrêtés du 22 septembre 2001 visant à réglementer et à tracer la mise en œuvre, détention, transport, importation, exportation, de microorganismes ou toxines susceptibles, par une utilisation frauduleuse -terroriste-, de porter atteinte à la santé publique, et participation à l'expertise auprès du ministère des affaires étrangères sur les questions de chimie et de biologie intéressant la défense : biosécurité et contrôle des agents pathogènes, avis sur les exportations de produits à usage dual, participations aux négociations du groupe Australie.

### Application des arrêtés du 22 septembre 2001 et participations aux négociations du groupe Australie

L'Afssaps est chargée du contrôle de la mise en œuvre, détention, transport, importation, exportation, de microorganismes ou toxines susceptibles, par une utilisation frauduleuse, de porter atteinte à la santé publique. Elle constitue, au regard des arrêtés du 22 septembre 2001, l'autorité compétente et assure, en liaison avec la Direction Générale de la Santé et le Secrétariat Général de la Défense Nationale, 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 du ministère des affaires étrangères sur les questions de chimie et de biologie intéressant la défense : contrôle de biosécurité et contrôle des agents pathogènes. Elle donne un avis sur les exportations de produits à usage dual. L'Afssaps a ainsi

participé aux négociations du groupe Australie sur le contrôle aux exportations des biens à double usage. L'Agence a apporté un soutien technique et scientifique en participant au travail du groupe G8 sur la prise en compte dans les programmes de l'OMS du développement d'un modèle Singe Smallpox devant se substituer aux essais cliniques d'efficacité.

Enfin, l'Agence participe à la rédaction de la modification des Arrêtés du 22 septembre avec notamment l'inscription sur la liste des agents pathogènes des coronavirus responsables du SRAS et des virus poliomyélitiques dont la restriction du confinement a été demandée par l'OMS dans le cadre de son programme d'éradication mondiale de la polio. Elle a aussi contribué à la rédaction dans le cadre de la Loi d'Orientation de Santé Publique, d'une nouvelle liste d'agents pathogènes et de toxines susceptibles, en cas d'utilisation malveillante, d'engendrer un sérieux problème de santé publique.

### Nombre total d'autorisations délivrées dans le cadre des Arrêtés du 22/09/2001 : 691

Nombre d'autorisations Acquisition/Détention/Mise en œuvre 2003	234
Nombre d'autorisations Cessions / Transport 2003	128
Nombre d'autorisations Importations 2003	153
Nombre d'autorisations Exportations 2003	158
Nombre de fax de prorogation	10
Nombre de lettres de Hors Champ	5
Nombre de lettres d'avertissement	3

### Participation à l'expertise et l'analyse des travaux mise en œuvre dans le cadre du plan gouvernemental BIOTOX

Sous l'égide de la DGS et du service du Haut Fonctionnaire de Défense du ministère de la santé, l'Afssaps participe à des groupes de travail relatifs au plan Ministériel BIOTOX et PIRATOX, et en anime certains. Ainsi, elle assure le secrétariat du groupe de travail sur la recherche de nouvelles thérapeutiques pour lutter contre les agents de la menace biologique. Les conclusions du groupe ont abouti à l'élaboration d'un projet visant à soutenir la recherche et le développement de nouveaux médicaments notamment concernant la recherche et la validation de modèles animaux permettant de se substituer partiellement aux essais cliniques d'efficacité irréalisables chez l'homme pour des questions éthiques.

L'Afssaps 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.

## 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), le profil de sécurité d'emploi (effets secondaires prévisibles et fréquence, précautions d'emploi et contre-indications) et l'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

### Mise en œuvre de la directive 2001/20/CE et répertoire en ligne

La mise en œuvre de la directive en France passe par la rédaction puis l'application des textes modifiant notamment la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Les dispositions législatives relatives aux recherches biomédicales sont intégrées dans le projet de loi relatif à la politique de santé publique adopté par l'Assemblée Nationale en 1<sup>re</sup> lecture le 14 octobre 2003.

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 de trois axes :

- la participation active à l'élaboration au niveau communautaire des guides d'application du texte ;
- la transposition de la directive en France dans le cadre de la loi de santé publique modifiant la loi du 20 novembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales ;
- la préparation de la mise en œuvre de la directive en France.

Les lignes directrices, prévues par la directive, ont été publiées en 2003. Elles concernent :

- le contenu de l'information devant être remise au comité de protection et à l'autorité compétente

- au début et en cours de l'essai clinique ;
- les modalités de déclaration des effets indésirables survenant au cours de l'essai ;
- les informations contenues dans les deux bases de données européennes ;
- la directive relative aux bonnes pratiques de fabrication.

Les textes relatifs aux règles de bonnes pratiques et aux modalités d'inspection sont en cours de finalisation et doivent être adoptés par la Commission prochainement.

### Conséquences pour l'Afssaps

La mise en œuvre de la directive nécessite 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, notamment de délai, nouvelles.

### Une phase pilote

Afin de préparer l'ensemble des acteurs du système, l'Afssaps propose aux promoteurs depuis novembre 2003 une phase pilote simulant la procédure à venir d'autorisation préalable d'essai clinique. Cette phase se limite dans un premier temps à l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation pour essais cliniques de médicaments en phase I en France et s'adresse à tous types de promoteurs d'essais L'objectif est de vérifier si le contenu des dossiers à soumettre est adapté et applicable aux différentes situations et de mesurer la praticabilité du système d'évaluation dans un délai maximum de 30 jours

pour ce type d'essais. Elle devrait être étendue dans un second temps à d'autres essais puis au suivi des essais après leur mise en place. Dans le cadre de cette phase pilote, l'Agence a élaboré des recommandations, disponibles sur son site Internet, concernant les données relatives à la qualité chimique, biologique et pharmaceutique et sur les pré-requis non cliniques des médicaments expérimentaux, en vue des premiers essais cliniques en phase I, dossier à joindre à la demande d'autorisation d'essai.

### Un répertoire des essais cliniques en ligne

Depuis octobre 2002, l'Afssaps met à disposition sur son site Internet un répertoire des essais cliniques menés en France et portant sur le traitement de maladies rares et de certaines maladies graves, notamment les hépatites. 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 des médicaments mais aussi des produits de thérapies génique et cellulaire. Sont exclues les recherches sans bénéfice individuel direct et les essais pour lesquels les promoteurs ont refusé toute diffusion d'information.

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).

A la fin 2003, le répertoire comportait plus de 300 essais cliniques, dont environ 230 sur les maladies rares.

## L'évaluation des essais cliniques

L'Afssaps est responsable de l'ensemble des activités concernant les essais cliniques de médicaments. Elle appuie notamment sa prise de décision sur les avis rendu par le groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament : réalisation de certaines recherches biomédicales, examen et analyse de lettres d'intention de promoteurs de recherches biomédicales, analyse d'effets indésirables graves survenant lors des essais cliniques.

De plus, l'Agence est membre du groupe d'experts sur les essais cliniques placés auprès de la Commission européenne et participe aux travaux de transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments.

L'évaluation a permis de mettre en évidence, pour l'année 2003, un risque potentiel pour la protection des personnes se prêtant à des essais, dans environ 250 cas. Elle porte sur :

- les lettres d'intentions initiales et complémentaires (amendements) d'essais portant sur le médicament ;
- les effets indésirables susceptibles d'être liés à ces essais ;
- les faits nouveaux cliniques ou non cliniques susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ;
- les 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,

L'expertise de ces dossiers a abouti notamment à :

- 111 demandes d'informations complémentaires auprès des promoteurs d'essais ;
- 4 demandes de modification de l'information délivrée aux investigateurs (modification de la brochure pour les investigateurs ou lettres adressées aux investigateurs) ;
- 35 demandes de modification de la note d'information aux personnes qui se prêtent aux essais ;
- 45 demandes d'amendements à des protocoles d'essais ;
- 9 demandes de réalisation d'études complémentaires (cliniques ou non cliniques) ;
- 19 suspensions d'essais envisagées, dont 289 confirmées ;
- 10 décisions de levée de suspension, pouvant concerner des suspensions décidées en 2003 ou au cours des années précédentes.

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

## Bilan des essais cliniques portant sur le médicament déclarés en 2003

Nombre de déclarations d'intention : 1 098

Répartition par type de promoteurs	
Industriels, sociétés de service	71%
Institutionnels	29%

Répartition des essais par domaines thérapeutiques	
Oncologie et Onco-hématologie	~20%
Système nerveux central	~17,5%
Cardiovasculaire	~8,5%
Pneumologie - allergologie - ORL	~7,5%
Dermatologie	~7,5%

Répartition des essais par phases				
Phases*	I	II	III	IV
	~24%	~26%	~31%	~13%

\* Selon les informations reportées par les promoteurs dans les lettres d'intention. Dans 6% des cas, la phase n'était pas déterminée par les promoteurs.

### Bilan 2003

Dossiers	Essais cliniques portant sur le médicament									
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Dossiers de sécurité virale				130	125	66	98	105	120	116
Autorisations de lieux de recherches (sans bénéfice individuel direct) <sup>(1)</sup>	143	110	150	210	229	166	237	168	158	102
Lettres d'intention d'essais cliniques (initiales)	1 519	1 393	1 467	1 460	1 479	1 391	1 333	1 169	1 227	1 098
Lettres d'intention d'essais cliniques (complémentaires/amendements aux protocoles)							2 034	1 799	2 329	
Déclarations obligatoires d'effets indésirables graves au cours des essais	4 867	9 500	13 000	23 768	31 907	33 963	41 905	44 214	55 169	55 392
Faits nouveaux cliniques <sup>(2)</sup>									49	41
Faits nouveaux non cliniques <sup>(2)</sup>									21	24
Autorisations de distribution P.U.I. <sup>(3)</sup>								15	14	24

(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 être portée à la connaissance de l'AFSSAPS par le promoteur.

(3) Pharmacie à Usage Intérieur

## L'inspection des essais cliniques et non-cliniques

### Inspection des essais cliniques

En 2003, 32 dossiers ont généré 55 missions d'inspection.

23 missions ont porté sur le contrôle des données dans le cadre l'évaluation de demandes d'AMM. Elles concernaient 8 dossiers déposés en France (6 demandes d'AMM de médicaments génériques, 1 demande d'AMM de nouveau médicament, 1 demande de modification d'AMM) et 2 dossiers déposés à l'EMA en procédure centralisée. Neuf de ces dossiers ont nécessité l'organisation de 19 missions à l'étranger.

Pour les années 2002 et 2003, les conséquences sur l'AMM des 20 dossiers traités dans le cadre l'évaluation de demandes d'AMM sont les suivantes : refus des données de l'essai pour 4 demandes d'AMM avec des conséquences pénales pour l'un de ces dossiers, 1 dossier a conduit à une demande de correction des données du dossier de demande d'AMM et ré-inspection, 9 dossiers n'ont pas eu de conséquence sur l'autorisation de mise sur le marché et les 6 autres dossiers sont en cours d'instruction.

Activité d'inspection des essais cliniques	Nombre de dossiers traités	Nombre d'inspections
Contrôle de données d'essais cliniques avant mise sur le marché	10	23
Contrôle de données après mise sur le marché	4	7
Protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales	18	25
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>55</b>

25 missions ont porté sur la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales en France. Elles concernaient 18 dossiers : 14 de ces dossiers portaient sur des médicaments, 1 sur un produit de thérapie cellulaire, 2 sur des dispositifs médicaux et 1 sur un produit cosmétique.

Pour les années 2002 et 2003, les conséquences des 33 dossiers d'inspection de recherches biomédicales en France sont les suivantes : 3 dossiers ont eu des conséquences pénales, 5 ont eu des conséquences administratives, 18 n'ont pas eu de conséquences administratives ou pénales et 7 dossiers sont en cours d'instruction.

7 autres missions ont porté sur le recueil d'information sur l'utilisation de médicaments après leur mise sur le marché. Elles concernaient 4 dossiers dans les domaines du SIDA, de la cancérologie, de la pédiatrie et la gestion de la pharmacovigilance. Deux de ces dossiers n'ont pas eu de conséquences administratives ou pénales, un de ces dossiers traité dans un contexte européen a conduit à demander au titulaire d'AMM de mettre en place des actions correctives pour pallier les graves défauts de son système de pharmacovigilance et un dossier est en cours d'instruction.

Localisation des sites d'essais	Nombre d'inspections
Investigateurs, lieux de recherches ou pharmacies à usage intérieur	34
Laboratoires d'analyse de biologie ou de pharmacocinétique	6
Sites de promoteurs ou de sociétés de prestation de service en essais cliniques	12
Autres (titulaires d'AMM et tribunal de grande instance)	3

### Inspection des essais non cliniques

25 missions ont été réalisées en 2003 dans le cadre d'inspections régulières (tous les 2 ans) des installations d'essais, dont 2 ont porté à la fois, pour chacune de ces installations d'essai, sur le médicament à usage humain et les produits cosmétiques. Des études spécifiques ont fait l'objet d'un examen approfondi dans 21 installations en prolongeant sensiblement la durée des inspections sur site.

2 installations d'essai sont sorties du programme d'inspection (cessation d'activités dans le champ d'application des BPL).

1 installation d'essai, dont la programmation d'inspection était prévue en fin d'année 2003, a dû être décalée en 2004.

1 inspection a été réalisée conjointement avec un représentant des autorités suisses de contrôle de BPL, l'installation ayant un site en France et un site en Suisse.

Pour les années 2002 et 2003, les conséquences sur l'AMM des 20 dossiers traités dans le cadre l'évaluation de demandes d'AMM sont les suivantes : refus des données de l'essai pour 4 demandes d'AMM avec des conséquences pénales pour l'un de ces dossiers, 1 dossier a conduit à une demande de correction des données du dossier de demande d'AMM et ré-inspection, 9 dossiers n'ont pas eu de conséquence sur l'autorisation de mise sur le marché et les 6 autres dossiers sont en cours d'instruction.



## Evaluer et autoriser les médicaments

### L'ATU – 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) en France.

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.

Un texte de mise au point présentant l'ensemble du dispositif ATU, ainsi que la liste actualisée des médicaments disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte sont disponibles sur le site Internet de l'Agence.

En 2003, 204 médicaments ont fait l'objet de demandes d'ATU nominatives et 581 demandes d'ATU nominatives (2,7 %) n'ont pas reçu d'avis favorable. L'oncologie et les maladies infectieuses (sida compris) sont les deux domaines les plus concernés par les demandes d'ATU. Par ailleurs, sur les 14 médicaments désignés orphelins par la Commission européenne, et qui ont une AMM, 9 ont été mis à disposition en France par ATU et ceci, en moyenne 20 mois avant l'octroi de l'AMM. Sur les 187 désignations ou avis positifs accordés par le Comité européen des médicaments orphelins, 44 sont disponibles en ATU en France.

Activité	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUC)									
	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nouvelles demandes	3	83	14	6	15	14	12	14	13	7
• Octrois	2	72	11	5	11	9	10	8	3	3
• Refus	1	11	3	1	4	1	2	6	7	4
• en cours d'évaluation									3	7
Modifications ou renouvellements	0	13	36	48	35	26	21	10	14	11
Retraits	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
Nombre de patients traités						~54 000	~60 000	~94 000	~90 000	~66 000
Nombre de médicaments en ATUC ayant eu une AMM										5

Activité	Autorisation temporaire d'utilisation nominatives (ATUN)									
	Août-Déc.1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nombre de médicaments cumulé depuis 1994	91	229	318	375	447	496	511	554	591	630
Nombre de médicaments par an									221	204
Nombre de nouveaux médicaments par an									37	39
Octrois	747	15 642	24 012	23 289	28 077	26 926	26 833	23 285	21 133	21 037
Refus	6	797	438	430	435	624	488	257	472	581
Nombre de médicaments en ATUN ayant obtenu une AMM	0	8	25	6	19	27	15	14	21	10

### 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 803 avis depuis 1994. En 2003, 100 avis ont été donnés, contre 64 en 1995. 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.

Par rapport à l'année 2002, une diversification des demandes a été constatée. Tous les principaux domaines sont concernés en clinique et thérapeutique. Les demandes en hématologie et en infectiologie/SIDA occupent toujours la première place (respectivement 20 % et 18 %), suivies par les demandes en cardiologie, neurologie, psychiatrie, endocrinologie et médecine interne.

Des avis scientifiques sur le développement pré-clinique ont été donnés à 22 reprises dont 3 fois à titre exclusif.

#### Avis scientifiques

	SIDA antirétroviraux anti-infectieux	Hématologie Cancérologie	Pneumologie Gastro-entérologie Médecine interne	Cardiologie	Neurologie Psychiatrie Douleur	Gynécologie Endocrinologie diabète	Dermatologie
Demandes	20%	18%	16%	16%	16%	8%	6%

#### Avis scientifiques par domaine thérapeutique (2003)

	1994 (4 mois)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Demandes		12	64	72	76	84	96	91	100	108

### L'autorisation

En 2003, le délai moyen observé pour l'évaluation des nouvelles demandes d'AMM s'est amélioré pour atteindre 191 jours contre 213 jours en 2002. Ce résultat est la conséquence directe des efforts engagés fin 2001 pour maîtriser les délais : mise en place d'un processus d'évaluation par une gestion centralisée des dossiers, quelle que soit la procédure d'enregistrement. Toutefois, cet apport n'a pas été suffisant retrouver le délai moyen de 2001 (162 jours) et 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 et dépôt anticipé important de nouvelles demandes liés à la perspective de devoir respecter les nouveaux formats CTD).

L'objectif d'amélioration des procédures de production des AMM sera donc poursuivi par la réduction du délai de notification des décisions administratives après avis de la commission d'AMM et de ses groupes de travail.



#### L'autorisation : procédure nationale d'autorisation de mise sur le marché

En 2003, 2013 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 nature administrative, pharmaceutique ou médicale, est de 12 416, soit une augmentation de 19,5 % par rapport à 2002 et une progression de plus de 105,5 % par rapport à 1998. Les décisions autorisant le renouvellement quinquennal des AMM se sont infléchies en 2003 après avoir augmenté de 30 % en 2002 par rapport à 2001.

AMM	Procédures nationales										
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nouvelles demandes d'AMM déposées	926	732	760	860	1185	847	950	982	1005	897	1460
Décisions sur AMM	764	1 272	1 534	1 784	1 507	1 765	1 751	1 532	1 494	1 506	2 013
octrois	388	501	732	754	812	806	782	683	632	559	644
autres notifications <sup>(1)</sup>	376	671	708	941	585	867	690	611	627	772	1 099
refus	nc	95	9	89	110	72	279	238	235	175	270
Modifications d'AMM (dont transferts)	1 828	3 298	3 842	3 900	6 691	6 022	8 480	8 590	8 749	10 386	12 416
Renouvellement quinquennal	1 017	1 638	1 420	1 428	1 899	1 666	1 364	1 927	2 411	3 129	2 121
Notification de retraits	-	-	718	1 099	697	1 455	1 235	357	417	421	542

(1) sursis à statuer

## L'autorisation : procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché

### 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, en 2003, pour les 18 Etats membres de l'Espace Economique Européen (EEE) 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.

### 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.



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

L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) est un organisme administratif et 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 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.

### Procédure centralisée

La procédure centralisée est obligatoirement suivie en Europe pour les produits de biotechnologies (liste A) ; elle est optionnelle, pour les produits innovants (liste B). Pour cette procédure, un dossier est déposé à l'EMA et le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), 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 Etats membres, et à ce titre, une AMM unique est délivrée pour l'ensemble des Etats de l'Espace Economique Européen.

Activité	Procédure centralisée										Total
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003		
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis	32	29	70	67	64	62	67	31	55	477	
France rapporteur ou co-rapporteur	10 (31%)	6 (20%)	13 (18%)	14 (21%)	11 (17%)	7 (11%)	8 (12%)	12 (39%)	11 (20%)	92	
France destinataire (non rapporteur ni co-rapporteur)	22	23	57	53	53	55	59	19	44	385	
Nombre d'arbitrages (France rap/co-rap)	7 (5)	3 (1)	7 (5)	6 (3)	7 (3)	9 (4)	14 (9)	24 (4)	11 (2)	88 (36)	

Une augmentation du nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis à la procédure centralisée a été à nouveau observée en 2003. La France a été choisie comme rapporteur ou co-rapporteur pour 20% de ces dossiers. Il faut noter par ailleurs le nombre croissant depuis 2000 de demandes 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.

### 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<sup>er</sup> janvier 1998 pour les médicaments sollicitant une AMM dans au moins deux Etats membres. Ces derniers sont choisis par l'industriel 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. Depuis 1995, le nombre de procédures de reconnaissance mutuelle incluant la France a augmenté progressivement. La part de la France

Activité	Procédure de reconnaissance mutuelle										Total
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003		
Nombre total de procédures gérées par la France	5	45	83	91	102	144	142	115	95	822	
France Etat de référence	3	8	9	17	22	26	30	23	22	160	
France Etat concerné dont nombre de retraits	2	37	74	74	80	118	112	92	73	662	
dont nombre de retraits	0	16	33	22	22	57	40	36	14	240	

reste importante puisqu'elle a été impliquée dans plus de 18 % des cas. Le pourcentage de procédures ayant abouti à un retrait est en nette diminution en France (19 % en 2003 contre 31 % en 2002) comme au niveau européen. Ce phénomène concerne principalement les génériques.

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

L'Afssaps encadre l'attribution des spécificités nationales mentionnées sur le conditionnement extérieur dans un encadré appelé «blue box» portant sur le 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, pour 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 sont menées sur l'élaboration d'une liste de médicaments «rétrocédables» par les établissements de santé, après reclassement par l'Afssaps en fonction de nouvelles catégories et nouveaux critères prévus dans le projet de décret en cours de rédaction : médicaments actuellement réservés à l'usage hospitalier.

### 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 de l'Afssaps 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.

### L'AMM. Gestion des conditions d'approvisionnements

En raison des conséquences préjudiciables pour les patients liées à certaines pénuries de médicaments, l'activité engagée en 2001 dans ce domaine s'est fortement développée. Ainsi, lorsque ces pénuries concernent des médicaments considérés comme indispensables dans l'arsenal thérapeutique, l'Afssaps est 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'Agence, 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 l'Afssaps.

En 2003, une action particulière de suivi des stocks a été menée pour :

- les solutés massifs de réhydratation lors de l'épisode de la canicule ;
- l'approvisionnement en rifampicine lors d'un épisode de méningite à méningocoques.

Ce suivi d'approvisionnement est mené sur une base généralement hebdomadaire auprès des grossistes répartiteurs. Par ailleurs, les fabricants sont sollicités pour un accroissement de leur capacité de production. Concernant les solutés de réhydratation, des actions visant à fluidifier l'approvisionnement ont été prises en lien avec la DGS auprès des pharmaciens hospitaliers, et d'autres actions ont permis de libérer plus rapidement de nouveaux lots en fabrication.

### Les statuts particuliers

#### Les préparations hospitalières

Les préparations hospitalières se définissent comme tout médicament, à l'exception des produits

## Actualité sur...

### Les médicaments homéopathiques

Les décisions de l'Afssaps de mise sur le marché des nouveaux médicaments homéopathiques sont prises conformément à la nouvelle réglementation en matière de médicaments homéopathiques qui a été instaurée par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 et le décret n° 98-52 du 28 janvier 1998. Deux procédures sont prévues pour les médicaments homéopathiques :

- une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sur dossier adapté tenant compte de la spécificité du médicament homéopathique et un usage généralement lié à la tradition (art. L.5121-20,16) ;
- une procédure d'enregistrement spécifique pour les médicaments répondant aux conditions suivantes : administration par voie orale ou externe, absence d'indication, degré de dilution garantissant l'innocuité.

La réglementation en vigueur exige notamment, quelle que soit la procédure, que l'innocuité, la qualité pharmaceutique et le caractère homéopathique de chaque médicament homéopathique soient démontrés. De plus, pour un médicament homéopathique soumis à autorisation de mise sur le marché, l'utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée doit être justifiée. Les médicaments homéopathiques sont évalués avec les mêmes exigences que les autres produits de santé en matière de toxicologie, qualité pharmaceutique et sécurité virale.

Les médicaments homéopathiques actuellement sur le marché font l'objet d'une réévaluation selon la loi du 18 janvier 1994. Cette réévaluation, entreprise par l'Afssaps depuis le 3<sup>e</sup> trimestre 2001, porte sur plus de 7000 dossiers. Elle doit s'étendre sur une période de 12 ans suivant le calendrier des dépôts de dossiers paru au Journal Officiel le 17 janvier 2003.

En 2003, 354 dossiers de demandes d'enregistrement et 70 dossiers de demandes d'AMM de médicaments homéopathiques ont été évalués.

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 pallier 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 du 29 décembre 2003, publié au Journal Officiel le 24 janvier 2004, précise les modalités de la déclaration (contenu, calendrier dispositif) des préparations hospitalières à l'Afssaps. Elles seront détaillées dans un guide, actuellement en cours de rédaction. D'autre part, pour faciliter

et uniformiser les déclarations, l'Afssaps propose un système de télé-déclaration des préparations hospitalières, directement dans une base de données dédiée. Ce dispositif sera disponible courant 2004.

Pour élaborer et mettre en place ce dispositif de déclaration de l'ensemble des préparations hospitalières réalisées à l'échelon national, l'Afssaps s'est appuyée sur une enquête qu'elle a réalisée en 2001-2002 sur le nombre de préparations effectuées en 2000 par 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, l'Afssaps s'est attachée à identifier les préparations :

- pouvant être remplacées par des spécialités pharmaceutiques disponibles en France et bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU ; des exemples sont déjà consultables sur le site internet de l'Afssaps ;
- pouvant être indispensables pour rechercher les moyens de les orienter vers le processus d'AMM, voire d'en mutualiser la fabrication.

Par ailleurs, en 2003, un projet de bonnes pratiques de préparation à l'hôpital a été finalisé, en lien étroit avec l'ensemble des professionnels hospitaliers et les services d'inspection des DRASS. Il sera soumis à la DGS.

## Actualité sur...

### Les médicaments destinés à l'enfant

A la suite d'une résolution du Conseil des ministres de l'Union européenne, adoptée sur proposition de la France en décembre 2000, des propositions visant à promouvoir le médicament pédiatrique sont en cours d'élaboration par la Commission européenne. De telles mesures sont en effet 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. Le principal objectif de l'Agence est d'établir un état des lieux des pratiques et des besoins concernant l'utilisation chez l'enfant des spécialités pharmaceutiques commercialisées. Les besoins peuvent concerner à la fois la mise à disposition de formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant ou encore le recueil de données cliniques chez l'enfant (efficacité, tolérance, posologie à recommander). Cet état des lieux doit permettre d'identifier les besoins les plus urgents en matière de développement pédiatrique et inciter l'industrie pharmaceutique à initier les études et les développements nécessaires.

Avec l'appui du Comité d'orientation pédiatrique, des réflexions ont été entreprises 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. Le comité avec le groupe de travail Neurologie a démarré une réflexion sur la prise en charge médicamenteuse des troubles du sommeil chez l'enfant.

#### Résultats

Une première évaluation des principaux domaines thérapeutiques a été effectuée : analgésie, cardio-vasculaire, gastro-entérologie, hémato-cancérologie, neurologie, psychiatrie, immunosuppresseurs, rhumatologie, antirétroviraux, endocrinologie, dermatologie. Le Comité a émis des recommandations sur l'information pédiatrique dans le RCP des médicaments et l'utilisation des excipients (alcool benzylique) dans les médicaments pédiatriques. Ces recommandations ont été adressées à l'EMA.

#### 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. La France y occupe une place importante et la méthode de travail française a été reprise par l'EMA.

#### Résultats

Trois domaines thérapeutiques ont été abordés : gastro-entérologie, analgésie et antirétroviraux. Ils seront développés en 2004.

### Les autorisations d'importation et d'exportation

En 2003, 39 644 dossiers ont été traités contre 38 891 en 2002, dont 22 419 pour l'importation et 17 225 pour l'exportation. Depuis avril 1999, conformément aux dispositions législatives en vigueur, ces chiffres comprennent les demandes d'importation de produits sanguins labiles et les demandes d'autorisation de collecte de sang en dehors du territoire français.

## Actualité sur...

## Les médicaments orphelins

En décembre 2003 une cellule dédiée aux médicaments orphelins a été créée pour témoigner de la forte implication de l'Afssaps dans ce domaine. La participation aux réunions du Comité de désignation des médicaments orphelins (COMP) à l'EMA, les liaisons avec les firmes pharmaceutiques souhaitant développer des médicaments orphelins, la mise en ligne d'informations sur les essais cliniques réalisés en France pour les maladies rares en sont les principaux événements marquants.

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

L'Afssaps assure 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.

La cellule «Grossesse et Allaitement» dont la mission initiale se concentrait sur l'évaluation par discipline de toutes les substances actives, est sollicitée depuis 3 ans, au niveau européen pour réaliser une expertise lors de l'enregistrement européen des spécialités. Des avis sont également rendus pour le SWP et pour le PhWP.

Cette évaluation à la fois réalisée, aussi bien au plan national qu'européen, se décompose en :

- Evaluation des substances avec l'objectif d'harmoniser les rubriques Grossesse et Allaitement et de hiérarchiser les principes actifs en fonction des risques qu'ils sont susceptibles d'entraîner lorsqu'ils sont administrés avant ou pendant la grossesse. La France est le seul pays européen à procéder de cette manière, et essaie de faire partager cette approche à ses partenaires. Une soixantaine de molécules sont ainsi analysées par an.
- Evaluations ponctuelles dans le cadre de l'autorisation de médicaments ou de points soulevés par la pharmacovigilance, tant au niveau français qu'européen.

Nombre de dossiers en Procédure centralisée	19
Nombre de dossiers en Procédure de reconnaissance mutuelle	36
Nombre de dossiers en Procédure nationale	70
Nombre de dossiers pour la pharmacovigilance (PhWP et SWP)	4

Ces statistiques ne prennent pas en compte :

- les demandes d'informations émanant de nos homologues au sujet des médicaments exportés parallèlement en provenance de France : 396 demandes traitées en 2003 (412 en 2002) ;
- les demandes d'importation émanant des particuliers ainsi que les demandes d'informations des services des douanes au sujet de produits importés : en 2003, 604 demandes de particuliers ou des services des douanes ont été examinées (630 en 2002) et ont donné lieu à 227 autorisations d'importation (247 en 2002) et à 73 refus d'autorisation d'importation (161 en 2002) concernant notamment des médicaments ne présentant pas de garanties de qualité ou contenant des principes actifs dont le rapport bénéfice/risque n'a jamais été établi par l'Afssaps dans l'indication revendiquée.

Les dossiers de demandes d'importation sont examinés dans un délai de 24 à 48 heures. Les dossiers d'exportation sont examinés dans des délais variables pouvant atteindre jusqu'à 4 mois. Aussi, pour revenir à des délais raisonnables de délivrance des certificats d'exportation, une modification a été apportée à la procédure d'authentification du Certificat de Libre Vente :

- authentification du Certificat de Libre Vente établi sous forme de pochette verte par le timbre sec de l'Afssaps ;
- 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. Ainsi, un projet de modification du décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance est en cours d'élaboration et porte principalement sur une simplification des procédures de gestion des stupéfiants. Il est aussi prévu d'y intégrer un Système d'Information des CEIP (SICEIP), qui devra favoriser les échanges et la sélection rapides des données ainsi que leur traitement par la mise à disposition de moyens électroniques et informatiques en réseau. L'Agence assure également l'application des conventions internationales de l'ONU sur les stupéfiants et les substances psychotropes et notamment la surveillance du commerce international.

Ces missions se concrétisent par :

- l'agrément des activités industrielles ou de recherche, qui permet une mise à disposition des substances contrôlées sur le marché national (incidence de santé publique majeure) ;
- la délivrance de permis d'importation ou d'exportation des substances contrôlées (incidence économique majeure).

A ceci s'ajoute l'élaboration des statistiques trimestrielles sur les stupéfiants et des statistiques

annuelles sur le commerce national et international des substances précédemment désignées. Pour ce faire, la France a adhéré au projet du PNUCID, qui a développé une application informatique destinée à contrôler le commerce national et international (production et échanges) de stupéfiants et de psychotropes, NDS (National Database System). Cet outil a été proposé à tous les pays signataires des conventions de Vienne. L'Afssaps s'est impliquée dans toutes les phases d'étude, de suivi et de tests, particulièrement par sa présence aux groupes de travail des utilisateurs de NDS en 1997, 2000, 2001 et plus récemment en 2003 (Ottawa, 10-12 mars 2003). Une délégation du PNUCID a été accueillie à l'Afssaps du 22 avril au 7 mai 2003.

Enfin, l'Agence assure également la relation avec l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) et les relations avec le Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS. Elle devra ainsi transposer la résolution 46/6 portant sur les «Dispositions à l'égard des voyageurs sous traitement par des médicaments contenant des stupéfiants ou des psychotropes». Cette résolution visait à faire accélérer la publication et ainsi l'application des principes directeurs internationaux, adoptés l'année passée, concernant les dispositions réglementaires nationales applicables aux voyageurs sous traitement par des substances placées sous contrôle international par l'UNODC. Dès leur publication, l'Agence devra recenser les substances (ou médicaments) prohibées, identifier les substances (ou médicaments) nécessitant des mesures de contrôle plus strictes que celles préconisées dans les recommandations et préciser le circuit d'informations au niveau national, en concertation avec les deux principaux partenaires institutionnels concernés, la DGS et la Direction générale des douanes et droits indirects.

Importation	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Autorisation d'importation Art. L. 5124-13, R. 5142-11, R. 5142-12 et R. 5142-14 du CSP	6 082	10 032	11 151	12 230	14 821	13 713	16 676
Ampliation d'AMM - Art R. 5142-15 du CSP (certification de conformité à l'AMM)	2 342	2 863	6 320	6 805	5 985	6 524	5 727
Autorisation d'importation de produits sanguins labiles (Art. L. 1221-12 du CSP)			22	36	29	26	14
Autorisations de collecte de produits sanguins labiles (Art. L. 1223-3 du CSP)			2	2	2	2	2
<b>Total importation</b>	<b>9 144</b>	<b>12 895</b>	<b>17 495</b>	<b>19 073</b>	<b>20 837</b>	<b>20 265</b>	<b>22 419</b>
Exportation							
Déclaration d'exportation Art L. 5124-11 4ème alinéa - Art. R. 5142-18 du CSP	2 912	1 597	1 787	968	673	718	539
Certificats et attestations délivrés à la demande des différents opérateurs ou Etats importateurs :							
• certificat de libre vente	16 458	13 509	13 855	12 767	13 265	10 925	12 245
• attestation d'exportation	412	556	370	162	153	97	123
• autres certificats	1 083	962	135	184	213	2 611	117
• certificat de médicament		497	2 068	2 184	2 664	4 275	4 163
<b>Total exportation</b>	<b>20 865</b>	<b>17 121</b>	<b>18 215</b>	<b>16 265</b>	<b>16 968</b>	<b>18 626</b>	<b>17 225</b>
<b>TOTAL IMPORTATION + EXPORTATION</b>	<b>30 009</b>	<b>30 016</b>	<b>35 710</b>	<b>35 338</b>	<b>37 805</b>	<b>38 891</b>	<b>39 644</b>

Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Commerce intérieur : total	393	602	550	860	632	616	1 058	1 096	1 211	1 502	1 664
fabricants							97	88	97	103	93
dépôtaires	33	81	105	224	136	70	111	78	64	52	53
façonniers	14	30	66	34	57	42	4	31	29	30	116
transitaires	4	6	22	33	24	11	42	53	57	28/108	27/63
scientifiques	23	15	18	19	8	12	602	686	748	701/281	752/375
grossistes	319	470	339	550	407	481	183	127	178	172	167
psychotropes							19	33	38	27	18
<b>Total export/import</b>	<b>1 158</b>	<b>1 293</b>	<b>1 560</b>	<b>1 610</b>	<b>1 323</b>	<b>1 610</b>	<b>6 491</b>	<b>10 922</b>	<b>10 650</b>	<b>10 424</b>	<b>9 766</b>
permis d'importation de stupéfiants	286	292	396	446	409	552	3 089	718	708	716	681
permis d'exportation de stupéfiants	872	1 001	1 164	1 164	914	1 058	1 191	1 155	1 092	1 288	1 349
permis d'importation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	1 120	2 050	1 943	2 118	1 711
permis d'exportation de psychotropes	/	/	/	/	/	/	650	6 999	6 907	6 302	6 025

## Surveiller les médicaments

### La pharmacovigilance

Depuis plus de 25 ans, le système national de pharmacovigilance assure la surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché. Les effets indésirables sont en partie identifiés à travers les essais cliniques, mais peuvent aussi se révéler au cours de l'utilisation des médicaments après leur commercialisation.

Quelle que soit la qualité des études ayant précédé la mise sur le marché d'un nouveau médicament, celles-ci ne permettent pas d'établir avec certitude sa sécurité d'emploi. Ce n'est qu'après une utilisation à une plus large échelle sur une population importante que l'on appréciera mieux le profil de tolérance du médicament avec comme conséquence une possible modification du rapport bénéfice/risque. Il est donc essentiel de surveiller la tolérance des médicaments après leur mise sur le marché dans les conditions réelles d'utilisation.

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain. Comme toutes les autres vigilances des produits de santé, la pharmacovigilance comprend le recueil des effets indésirables, l'évaluation des informations, la mise en place d'enquêtes pour analyser les risques, la prise de mesures correctives et la communication.

Le fonctionnement de la pharmacovigilance en France est fondé sur la notification spontanée des effets indésirables complétée lorsque que cela s'avère nécessaire par des études de sécurité après AMM.

Ce système s'appuie sur les informations nationales et internationales communiquées par les laboratoires pharmaceutiques et sur le réseau formé par les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance (répartis sur l'ensemble de l'hexagone) chargés de recueillir et d'évaluer les déclarations d'effets indésirables en provenance des professionnels de santé. Tout médecin, chirurgien dentiste, sage-femme, pharmacien, doit déclarer les effets indésirables graves ou inattendus aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), de même, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de transmettre immédiatement à l'Afssaps les effets indésirables graves dont ils ont eu connaissance, et de soumettre un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) à des échéances définies.

Cette décentralisation pour le recueil d'information sur les effets indésirables médicamenteux facilite le rapprochement et la communication entre le professionnel de santé notificateur et le Centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

Les informations de pharmacovigilance sont centralisées au niveau de l'Afssaps, de la Commission nationale de pharmacovigilance et de son groupe de travail : le Comité technique de pharmacovigilance. Cette Commission est chargée d'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et de donner un avis au Directeur général de l'Afssaps sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi de ces médicaments.

Depuis janvier 1995, la pharmacovigilance française participe activement au système communautaire de pharmacovigilance qui s'appuie sur une collaboration étroite entre les Etats membres dans l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments. En 2003, 25% des observations transmises à l'EMEA provenaient de la France. Par ailleurs, la pharmacovigilance s'implique également dans la gestion de la iatrogénie médicamenteuse avec des campagnes de sensibilisation auprès des professionnels de santé. La pharmacovigilance s'inscrit tout naturellement dans un processus plus large d'évaluation du risque médicamenteux dans la pratique médicale quotidienne.



Un nouveau décret de pharmacovigilance daté du 29 janvier 2004, transposant une directive communautaire, est venu apporter plusieurs modifications sur le fonctionnement et l'organisation de la pharmacovigilance. Ces modifications concernent principalement la terminologie, les modalités de déclaration par les laboratoires pharmaceutiques, la mise en place d'échanges électroniques des données, le renforcement des mesures de police sanitaire ainsi qu'un élargissement de la composition de la Commission nationale de pharmacovigilance.

#### Les missions de l'Afssaps

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 pharmacovigilance 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 base de données informatisée dans laquelle les CRPV enregistrent sous forme anonymisée (concernant le patient et le notificateur) les observations d'effets indésirables qu'ils reçoivent.

Elle est également responsable de la gestion technique des situations de crise, afin de permettre une prise en charge rapide et efficace par les acteurs impliqués dans l'alerte et de préparer les décisions du directeur général.

ACTIVITE NATIONALE	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Suspension - Interdiction	11	3	10	9	19	2	3
Nombre de principes actifs	6	3	7	1	5	2	3
Enquêtes	186	195	124	116	150	168	
Dossiers présentés en Comité Technique	86	84	61	59	62	47	45
Dossiers présentés en Commission Nationale	62	37	30	21	29	18	19
Demandes nationales d'AMM			4	12	21	13	6
Demandes d'extension d'indication			9	11	21	27	20
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	93
traitées par l'unité de pharmacovigilance	31	14	21	16	12	6	7
Lettres aux professionnels de santé	13	19	13	29	29	23	22
Effets CRPV							
Nombre total	16 799	16 305	16 548	17 063	18 692	18 907	18 509
Effets graves	7 254	7 590	7 835	7 853	8 721	8 666	8 883
Effets graves industriels	22 507	35 963	49 628	53 237	64 737	85 502	91 477
France	8 261	10 889	13 699	13 845	14 716	15 128	14 894
Europe	1 047	2 532	3 494	1 894	2 009	2 846	4 072
Hors Europe	13 199	22 542	32 435	37 498	48 012	67 528	72 511
Observations Médicaments Dérivés du Sang (MDS)	396	424	360	297	392	380	388

ACTIVITE EUROPEENNE	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Transmission effets graves/procédures centralisées France vers EMEA	700	1 600	2 751	3 878	4 114	3 010	3 353
EMEA vers France	2 100	5 000	8 000	8 886	9 650	13 270	13 377
Evaluation après AMM à la demande des Etats membres	9	11	8	16	19	17	16
à la demande du CSP	2	13	20	7	9	13	16
Evaluation avant AMM France rapporteur ou Etat membre de référence	6	9	7	14	11	11	13
France destinataire	11	29	14	48	48	32	36
Mesures de suivi/Obligations spécifiques							
France rapporteur	1	1	9	24	40	66	60
France destinataire	5	4	19	24	33	33	56
Rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR)							
France rapporteur	19	28	45	60	59	72	84
France destinataire	33	107	161	200	192	224	238
Modifications du RCP (Variation type II)							
France rapporteur	10	14	21	37	36	38	44
France destinataire	9	34	62	87	92	97	128
Renouvellements quinquennaux							
France rapporteur	1	4	4	8	15	9	23
France destinataire	2	12	19	21	40	48	63
Alertes rapides (France)	3	1	0	0	2	4	2
Infobox (France)	6	9	10	25	18	18	10

## La pharmacodépendance

La pharmacodépendance est la surveillance des stupéfiants et psychotropes.

Elle 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.

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 (OCRIS), 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 2003, l'Afssa a examiné 24 dossiers portant à la fois sur des spécialités pharmaceutiques comportant des substances psychoactives mais aussi sur des produits consommés à des fins récréatives, avec l'appui du Comité technique des CEIP et de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. La majorité des enquêtes est initiée à la suite de signalements notifiés aux CEIP. Certaines enquêtes

sont menées à la demande d'autres Commissions de l'Afssa (AMM, Transparence, Pharmacovigilance), d'autres 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

**10 enquêtes** portant sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques : ACTIQ® (fentanyl), ARTANE® (trihexyphénidyle), LAMALINE® (paracétamol, poudre d'opium, caféine), METHADONE® (méthadone), RIVOTRIL® (clonazépam), ROHYPNOL® (flunitrazépam), SUBUTEX® (buprénorphine), SUBOXONE® (buprénorphine+naloxone), zolpidem et zopiclone.

**5 enquêtes** portant sur des nouvelles drogues de synthèse consommées en milieu festif : TMA-2, 2-CT-2, 2-CT-7, DOC et DOI.

**1 enquête** évaluant l'intérêt thérapeutique, le potentiel d'abus et de dépendance et la toxicité du delta-9-tétrahydrocannabinol (naturel ou synthétique).

**1 enquête** nationale sur la consommation des plantes aux effets psychoactifs et des champignons hallucinogènes.

**1 enquête** sur l'usage détourné de gaz (propane et du butane) présents dans des produits cosmétiques.

**1 enquête** portant sur l'utilisation des ordonnances sécurisées pour la prescription des antalgiques stupéfiants.

**1 enquête** sur les anesthésiques stupéfiants dans le cadre du projet de décret rétrocession (fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil, alprazolam, midazolam).

## Enquêtes annuelles réalisées par les CEIP

Le système de recueil anonyme des cas de dépendance **OPPIDUM** 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 2003, 3 390 fiches patients ont été recueillies et analysées.

Le système de recueil **OSIAP** 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 2003, 521 ordonnances falsifiées ont été collectées. Les trois spécialités les plus signalées sont le Rohypnol®, le Stilnox® et le Subutex®. Dans le cadre du programme **SINTES**, 1 350 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.

## Actions engagées

- 1 décret sur les ordonnances sécurisées : prescription obligatoire de tout médicament ou produit classé sur la liste des stupéfiants ou soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants : décret n°2003-1296 du 26 décembre 2003 ;
- 1 arrêté rendant obligatoire le stockage sécurisé des spécialités humaines et vétérinaires à base de kétamine et de tilétamine ainsi que la déclaration de vol ou détournement de ces médicaments : Arrêté du 31 juillet 2003 ;
- 1 arrêté classant la tilétamine à l'exception des préparations injectables sur la liste des stupéfiants : Arrêté du 31 juillet 2003 ;
- 1 arrêté classant trois substances comme stupéfiants : TMA-2, 2-CT-2 et 2-CT-7 : Arrêté du 13 octobre 2003 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants ;
- 1 arrêté soumettant la spécialité TRANXENE® 50mg (clorazébate dipotassique) à une partie de la réglementation des stupéfiants : Arrêté du 23 décembre 2003 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazébate dipotassique administrés par voie orale ;
- 1 décision du 8 octobre 2003 du Directeur général de l'Afssa interdisant l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de l'éphédrine et de l'Ephédra ou Ma Huang ainsi que la prescription, la délivrance et l'administration à l'Homme de la plante Ephédra ou Ma Huang (JO du 22 octobre 2003) ;
- avis favorables pour le maintien en réserve hospitalière de l'alprazolam, du fentanyl, de l'alfentanil, du sufentanil, du rémifentanil et du midazolam, avis favorable pour la mise en place d'un bouchon de sécurité et d'une campagne d'information pour la METHADONE® ; avis favorable pour la délivrance systématique d'un container d'élimination désolidarisé pour ACTIQ®) ; avis émis à la demande de la Direction générale de la santé sur la proposition de l'OMS de modifier les mesures internationales de contrôle du delta-9-tétrahydrocannabinol : avis défavorable au transfert du delta-9-tétrahydrocannabinol du Tableau II au Tableau IV de la Convention de 1971 ; avis (non suivi) sur la généralisation des ordonnances sécurisées à l'ensemble des médicaments soumis à prescription ou pour le moins aux médicaments renfermant des substances psychotropes.

**Tableau récapitulatif**

Enquêtes (médicaments, nouvelles drogues de synthèse, plantes)	<b>20</b>
Dispositions réglementaires	<b>1</b>
• décret	<b>6</b>
• arrêtés	<b>1</b>
• décision	<b>9</b>
• Avis	
OPPIDUM	Nombre de fiches patients recueillies : <b>3 390</b>
OSIAP	Nombre d'ordonnances falsifiées recueillies : <b>521</b>
SINTES	Nombre d'échantillons récoltés au cours d'événements festifs et analysés : <b>1350</b>
Communication	<b>5</b> notes d'information, <b>1</b> lettre aux prescripteurs

**Réflexions engagées****Bon usage des médicaments de substitution chez les toxicomanes**

L'Afssaps a émis deux nouvelles recommandations relatives aux conditions de prescription et de délivrances du SUBUTEX® (buprénorphine), par le biais d'une lettre aux prescripteurs : inscription du nom du pharmacien référent sur la prescription médicale et établissement d'un protocole thérapeutique avec le médecin conseil de la sécurité sociale en cas de suspicion d'un usage abusif ou détourné du SUBUTEX®, dont le non-respect entraîne la suspension totale ou partielle des prestations de la sécurité sociale.

En parallèle, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes réalise une synthèse des données issues du réseau des CEIP, de l'OFDT, de la CNAMTS et des services répressifs (douanes et police), sur l'usage détourné des traitements de substitution afin d'initier une réflexion globale sur le cadre de prescription et de délivrance de ces médicaments visant à une meilleure prise en charge des patients.

Enfin, l'Afssaps participe activement aux travaux de l'ANAES par l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques et la préparation d'une conférence de consensus sur les «Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution».

**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 conduite en collaboration avec l'OCRIS et les laboratoires d'analyses toxicologiques effectuant des dosages *post mortem* chez les toxicomanes, à la demande des autorités judiciaires pour rechercher les causes de la mort. Une étude prospective a été mise en place en 2002 et se poursuit en 2003.

**Usage criminel des produits psychoactifs**

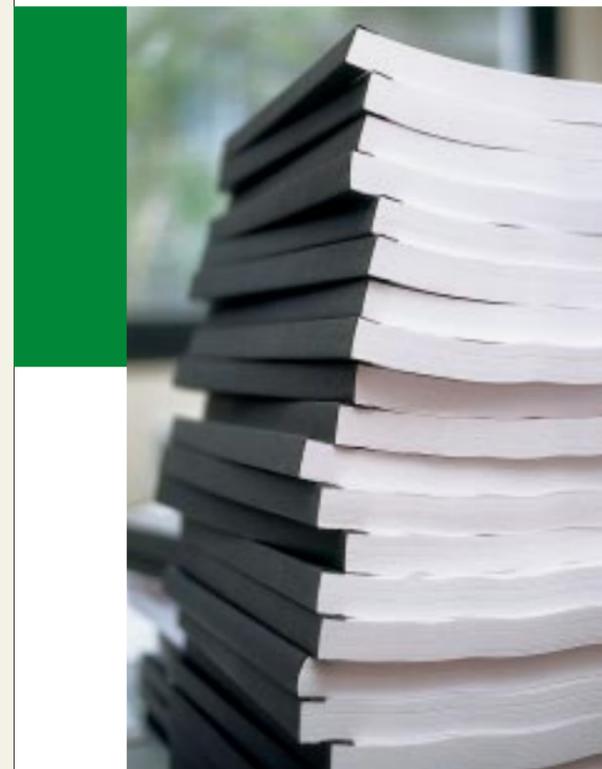
L'enquête sur le suivi national des cas de soumission chimique, mise en place par l'Afssaps et confiée au CEIP de Paris, a démarré le 1<sup>er</sup> juillet 2003. Le réseau des CEIP est chargé de recueillir les cas, en collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), et les Centres Anti-Poison (CAP). Le protocole de suivi de cette enquête a été diffusé dans un premier temps aux réseaux des CEIP, CAP et CRPV, aux laboratoires de toxicologie ainsi qu'aux représentants des urgences générales et médico-judiciaires, avant d'être mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps (rubrique Pharmacodépendance). Les laboratoires susceptibles de réaliser des analyses toxicologiques dans le cadre du suivi national des cas de soumission chimique, sont ceux retenus dans le cadre du contrôle national de qualité que l'Afssaps met en œuvre.

**Développement d'un partenariat entre le réseau national de pharmacodépendance et de la CNAMTS**

Dans le cadre du projet de partenariat entre l'Afssaps et la CNAMTS, le réseau national de pharmacodépendance a réalisé plusieurs travaux en collaboration avec les Unions Régionales des Caisses d'assurance Maladie (URCAM) et les Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM). Des études (études de cohorte, suivis d'une molécule, études de consommation, profils des consommateurs) et des actions de sensibilisation et de prévention ont été engagées pour améliorer le bon usage du médicament, développer un nouvel indicateur de détournement de médicaments et mettre en place un nouveau dispositif dénommé OPEMA (Observation des Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire) visant à évaluer la consommation des substances psychoactives et à identifier les profils des patients ambulatoires.

**Mise en place d'un Système d'Information des CEIP (SICEIP)**

Le réseau national de pharmacodépendance développe un système informatique qui devra favoriser les échanges et la sélection rapide des données ainsi que leur traitement par la mise à disposition de moyens électroniques et informatiques en réseau entre les principaux partenaires (CEIP, centres correspondants et Afssaps), avec une ouverture sur des partenaires extérieurs permanents (EMEA, OFDT, industriels) ou occasionnels (professionnels de santé notamment pour OSIAP et OPPIDUM). Le format de communication utilisé (ICH M2) est la norme européenne de transmission des données. Ce système n'est actuellement qu'à l'état de prototype, le déploiement du SICEIP est prévu pour 2004.



**Au niveau international**, la France a participé à la rédaction de quatre résolutions dont trois ont été adoptées par la commission des stupéfiants des Nations Unies :

- La 1<sup>re</sup> résolution intitulée «Dispositions à l'égard des voyageurs sous traitement par des médicaments contenant des stupéfiants ou des psychotropes» vise à faire accélérer la publication et l'application des principes directeurs internationaux, adoptés en 2002 sur les dispositions réglementaires nationales applicables aux voyageurs sous traitement par des substances placées sous contrôle international par l'UNODC ;
- La 2<sup>e</sup> résolution intitulée «Promotion de l'échange d'informations sur les nouveaux comportements d'usage de drogues et sur les produits consommés» a pour objectif de créer à terme une banque mondiale de données propres à la pharmacodépendance et gérée par l'OMS ;
- La 3<sup>e</sup> résolution intitulée «Améliorer l'échange d'informations électroniques entre Etats membres et la communication avec les organisations internationales» vise à promouvoir auprès des Etats, l'implantation du système de gestion et d'exploitation du commerce licite des substances contrôlées, «National Database System», développé par le PNUCID.

## Contrôler et inspecter les médicaments

### 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 2003, 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), 259 textes ont été adoptés.

149 experts français, regroupés en 29 groupes de travail nationaux, ont participé aux travaux de la Pharmacopée européenne : 45 réunions ont été organisées et 200 projets de monographies européennes ont été étudiés afin de consolider les commentaires consensuels (industriels, enregistrement, inspection, contrôle) des autorités nationales françaises.

Par ailleurs, l'Afssaps participe à l'évaluation de la qualité des matières premières dans le cadre de la procédure de certification de conformité aux monographies de produits chimiques sous l'égide du Conseil de l'Europe (DEQM) soit 20 journées d'évaluation pour 2003. La gestion des échantillons et des résultats expérimentaux de 28 projets de monographies en enquête, dans le cadre du réseau européen des laboratoires de contrôle, a été aussi réalisée.

Au niveau de la Pharmacopée française, de nouveaux groupes de travail ont également été créés en réponse à la demande de l'actualisation

#### Point sur les drogues végétales

Une réflexion relative à la qualité et au statut des drogues végétales a été initiée et se poursuit dans le cadre d'une profonde réévaluation de la liste des 543 plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée française (Art. L 4112-5 du CSP). 4 réunions de travail ont eu lieu en 2003. Plusieurs dossiers de nouvelles plantes médicinales candidates à l'inscription ont été étudiés pour être introduits dans cette liste. En parallèle et afin de définir un cadre réglementaire et des normes de qualité aux plantes chinoises circulant sur le territoire national, 44 projets de monographies de plantes utilisées dans le cadre de la thérapeutique traditionnelle chinoise ont été étudiés. Une première monographie complète, définissant la qualité du NOTOGINSENG selon les exigences européennes, a été élaborée en collaboration avec les laboratoires de la DLC de Saint-Denis et devrait être prochainement publiée. En parallèle, un programme de travail spécifique a été établi en collaboration avec les autorités chinoises.

du Formulaire National et de la mise à jour de la Liste des Plantes Médicinales. Les travaux de révision de l'ensemble des monographies de souches homéopathiques se finalisent. Ces trois activités ont généré 15 réunions en 2003.

### 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 biochimiques, 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 pour les médicaments en procédure centralisée issus des biotechnologies (liste A) ou chimiques (liste B), 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 restent majoritaires parmi l'ensemble des contrôles effectués : 71% des bulletins d'analyse de produits en 2003.

Sur le plan des contrôles européens des médicaments et matières premières : sur les 3 340 bulletins d'analyse produits en 2003 hors travaux de pharmacopée, 41,6% (1 392) ont été émis dans le cadre de procédures européennes (surveillance de marché des produits ayant une AMM centralisée ou de Reconnaissance Mutuelle 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 2003, 6 médicaments biotechnologiques sur les 12 mis en contrôle européen (unité Biotechnologie/Biochimie des Protéines et Macromolécules, site de Saint-Denis), et 4 médicaments chimiques (plus un 5<sup>e</sup> partiellement) sur les 19 mis en contrôle européen (site de Montpellier).

Les statistiques européennes de 1999 à 2003 montrent que la France est la plus sollicitée parmi les Etats-membres participant aux contrôles des médicaments en procédure : avec 51,6% de participation pour la liste A (biotechnologies) et 24,3% pour la liste B (chimique). Les instances européennes EMEA et EDQM reconnaissent la complexité technique de ces contrôles, notamment pour les produits de Biotechnologie et la nécessité d'une expertise technique spécifique à ces produits. Ces contrôles de surveillance du marché européen ont permis de montrer la conformité des produits par rapport aux spécifications des dossiers et de mettre en lumière des problèmes au niveau des procédures analytiques standards des dossiers et de certaines méthodes de contrôle. Toutes les remarques sont transmises aux instances européennes aux fins d'information des détenteurs de l'AMM afin qu'ils procèdent aux modifications nécessaires.

#### Participation des laboratoires de l'Afssaps aux contrôles des produits ayant AMM centralisée

	1999-2000	2001	2002	2003	TOTAL
A (Biotech)	5/9	2/4	3/6	6/12	16/31 (51,6%)
B (Chimique)	5/22	6/18	3/17	4,5/19	18,5/76 (24,3%)
<b>TOTAL</b>	<b>10/31</b>	<b>8/22</b>	<b>6/23</b>	<b>10,5/37</b>	<b>34,5/107 (32,2%)</b>

Parmi les certificats et attestations de qualité délivrés pour les lots de vaccins en 2003, 39,3% se situaient dans le contexte de la procédure européenne de libération de lots de vaccins (711 certificats européens sur 1 810 certificats émis).

#### 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 en 2003 à 643 bulletins d'analyse (643 lots correspondants à 353 produits finis et 33 principes actifs différents) dont 160 (25%) dans un contexte d'urgence. Le taux global de non-conformités est de 8% (52 lots parmi lesquels 26 étaient contrôlés dans un contexte «d'urgence»).

Parmi ceux-ci, le contrôle des spécialités génériques s'est poursuivi avec 279 bulletins d'analyse (279 lots de produits finis) dont 248 dans le cadre d'enquêtes programmées. Outre l'effort continu porté aux nouveaux génériques ou aux nouveaux génériqueurs, des enquêtes spécifiques (contrôles pré et post AMM) ont été menées en interaction avec le groupe de travail sur l'évaluation des spécialités

génériques ou en relation avec les données pharmaco-économiques relatives aux plus forts volumes de vente au niveau officinal ou hospitalier. Une enquête de sécurité microbiologique a de plus concerné 40 spécialités génériques ou princeps sous forme topique : crèmes, émulsions, poudres ou solutions pour application locale. Ces contrôles ont conduit à 21 résultats hors spécifications (7,5% ; 15 spécialités concernées dont 6 spécialités de référence). De plus, des remarques ont été adressées aux laboratoires industriels pour lesquels il a été noté, lors des contrôles, une difficulté à se mettre en adéquation avec les exigences de la nouvelle monographie de la Pharmacopée Européenne sur les essais de sécabilité des comprimés. Des contrôles en laboratoire ont été effectués en 2003 sur des spécialités génériques distribuées en Afrique à la demande d'associations ou d'autorités nationales (9 lots de produits finis). Une analyse effectuée sur un antirétroviral a montré une différence de composition avec la formule annoncée et a fait l'objet d'une alerte par l'Organisation Mondiale de la Santé. Ces contrôles de produits finis génériques ont été complétés par le contrôle de 135 lots de matières premières décelant un taux de non-conformités de 1%.

Dans la ligne du plan national cancer, une enquête spécifique a été mise en place en 2003 relative au contrôle de qualité de spécialités anticancéreuses, notamment celles à base de dérivés du platine et de doxorubicine. Cette enquête sera poursuivie en 2004.

Pour ce qui concerne les contrôles des produits ayant une AMM centralisée, le site de Montpellier-Vendargues a été sollicité pour le contrôle de quatre médicaments chimiques, dont un en pré-AMM. De même le site a activement participé à la mise en place d'une phase d'essais concertés au niveau européen pour le contrôle des spécialités autorisées selon la procédure de Reconnaissance Mutuelle ; 13 spécialités ont ainsi été contrôlées, dont 3 en collaboration avec d'autres laboratoires du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments.

Plus précisément, le contrôle en laboratoire des matières premières chimiques à usage pharmaceutique a été renforcé sur le site de Montpellier : 163 bulletins d'analyse (correspondant à 163 lots de 33 principes actifs différents) ont été émis, dont 135 pour des principes actifs de spécialités génériques, soit en relation avec l'enquête menée sur les produits finis génériques

correspondants, soit de façon spécifique en interaction avec les groupes de travail chargés de l'évaluation de ces produits. Une étude portant sur la qualité de production de la paroxétine a été menée à la demande du groupe de travail thérapeutique neuro-psychiatrie en collaboration avec les laboratoires de contrôle nationaux de Suède et d'Allemagne dotés d'équipements permettant de réaliser des analyses par Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la spectrométrie de masse. Un appareil de ce type sera acquis sur le site de Montpellier-Vendargues en 2004 et permettra de mieux identifier d'éventuelles impuretés inconnues, de contribuer à l'expertise des différentes sources de matières premières issues de la mondialisation du marché et à la qualification de certains produits inconnus dans le cadre d'enquêtes spécifiques à la demande des services d'inspection ou de pharmacovigilance.



Les matières premières à usage pharmaceutique sont également contrôlées dans le contexte des travaux pharmacopée. En 2003 :

- 48 lots ont été contrôlés sur le site de Saint-Denis : 25 chimiques ; 18 plantes et 5 homéopathie : 45% pour la pharmacopée nationale et 55% pour la pharmacopée européenne,
- 14 lots de matières premières chimiques ont été contrôlés à Montpellier, tous pour la pharmacopée européenne et 4 lots de Substances Chimiques de Référence de la Pharmacopée Française ont également été analysés.

#### Le contrôle des vaccins (site de Lyon)



En 2003, 1 818 lots de vaccins ont été mis en analyse sur les trois sites de laboratoire, le site de Lyon assurant la coordination de ces contrôles (et ayant émis 1 549 bulletins d'analyse). Au niveau de chaque site de contrôle, ont été émis :

- 2 393 certificats d'analyse sur le site de Lyon (contrôles bactériologiques, virologiques, microbiologiques),
- 780 certificats d'analyse sur le site de Montpellier (contrôles in vivo et contrôles physico-chimiques)
- 110 certificats d'analyse sur le site de Saint-Denis (contrôles biochimiques),

Parmi ces lots, 61 lots de produit «vrac» et 20 lots de matières premières ont été contrôlés.

Par ailleurs, le site de Lyon a émis, en 2003,

711 certificats de libération de lots pour le marché européen, 712 agréments de qualité pour l'OMS et 387 attestations de qualité pour l'export. Dans ce contexte de libération de lots, le taux «d'alerte» (non-conformité ou remarque) émis en 2003 est de 1,2%.

Dans le cadre de la coopération avec l'OMS pour la pré-qualification des fabricants de vaccins pour l'approvisionnement des agences des Nations Unies, le site de Lyon a réalisé les contrôles de 72 lots de vaccins provenant du monde entier.

Le site a également participé à 6 études collaboratives européennes et internationales, mises en place par la DEQM et l'OMS, pour standardiser les méthodes de contrôle des vaccins ou établir des étalons de référence. Ces études ont donné lieu à 133 Bulletins d'Analyse.

Dans le cadre de la préparation à la procédure d'accréditation à la norme ISO 17025 pour le marché des vaccins, ont été réalisés en 2003 :

- 20 audits internes,
- pour le suivi de l'environnement des laboratoires et du matériel scientifique :
  - 2 590 contrôles microbiologiques de l'environnement,
  - 70 contrôles de PSM,
  - 740 interventions sur le matériel (qualifications, calibrations, maintenances),
  - 24 validations de méthodes.

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

En 2003, le contrôle des MDS et des pools de plasma matière première s'est intensifié.

Sur les 384 lots de MDS contrôlés, le site de Saint-Denis a émis 183 certificats de libération de lots pour le marché européen, 25 agréments de qualité pour l'OMS et 112 attestations de qualité pour l'export. En outre, 64 lots de MDS ont été contrôlés dans le cadre de la surveillance du marché français.

Dans le cadre de la libération de lots européens et de la surveillance du marché national, 679 pools de plasma matière première ont été contrôlés au plan virologique et libérés.

L'Afssaps a également participé à 3 essais collaboratifs organisés par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et 9 essais collaboratifs organisés par le contrôle National de qualité de l'Afssaps.

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

Les contrôles de surveillance du marché européen des produits de biotechnologie (liste A) ont doublé par rapport à 2002 et représentent en 2003 50% des produits de liste A contrôlés au niveau européen.

Les contrôles ont porté sur :

- 3 interférons alpha 2b recombinants,
- 1 hormone lutéinisante recombinante,
- 1 thyrotropine alpha,
- 1 facteur de nécrose tumorale TNF $\alpha$ ,
- 19 lots de produit fini,
- 4 lots de matière première.

De plus, l'Afssaps a participé à une étude collaborative érythropoïétine en vue de l'établissement d'une préparation biologique de référence européenne.

La surveillance du marché national des médicaments de biotechnologie a porté sur :

- 2 hormones de croissance recombinante représentant 13 lots d'hormones et 5 dosages,
- 1 Facteur de croissance : 4 lots de produit fini et 4 lots de matière première (2 dosages),
- 1 peptide de synthèse : 4 lots (2 dosages).

Au total, les contrôles nationaux et européens ont donné lieu à l'émission de 49 bulletins d'analyse et 242 résultats d'analyses. 1 non-conformité a été mise en évidence. 8 remarques ont été émises concernant des erreurs ou des imprécisions sur les procédures de contrôle analytiques, et dans le cadre de l'hormone de croissance présentée sous forme



liquide, un taux de formes apparentées élevé bien que restant dans les spécifications. Ces remarques ont été transmises aux instances européennes pour ce qui concerne les contrôles des produits ayant une AMM centralisée, et à la DEMEB pour l'hormone de croissance sous forme liquide, pour le suivi de dossier.

Le contrôle des allergènes a porté sur 9 familles générant 25 bulletins d'analyse, 71 tests et 2 remarques. Les laboratoires de Saint-Denis ont été inclus dans la liste des laboratoires pouvant participer éventuellement aux travaux de standardisation des allergènes en particulier en ce qui concerne les tests Elisa, dans le cadre du programme de standardisation Internationale du projet CREATE, pour la création et la validation de références.

## 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 2003 se caractérise, une fois de plus, par une augmentation importante des demandes de modification, soit le double de celles présentées en 2001. Ce phénomène s'explique surtout 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, menées à la suite des inspections. Ces chiffres confirment la progression du nombre de mises en demeure adressées aux industriels, 33 en 2003 contre 26 en 2002. 2 d'entre elles ont entraîné une suspension d'activité pharmaceutique, provisoire ou définitive.

Nombre de demandes	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Ouverture	90	80	110	120	126	116	129
Modification	208	230	307	271	298	440	626
Mise à jour	163	171	124	58	60	64	101

Nombre de décisions	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Ouverture	90	96	98	64	86	59	74
Modification	212	194	199	171	208	172	282
Mise à jour	255	171	156	36	90	93	129
Abrogation	75	80	71	53	113	80	83
Mises en demeure	4	17	19	27	26	26	33
Suspensions/fermetures	0	1	9	4	4	5	2

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'exportation et d'importation de médicaments.

### Etablissements relevant de la directive Euratom

Les établissements relevant du décret n° 2002-460 du 4 avril 2002 relatif à la protection générale des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et des radionucléides, de produits pharmaceutiques et de dispositifs contenant destinés à la médecine, la recherche biomédicale et l'art dentaire font l'objet d'un suivi particulier.

282 modifications techniques ont été autorisées en 2003 contre 172 en 2002.

Les modifications administratives notifiées sont constantes : 203 en 2003 contre 268 en 2002. Elles peuvent être 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 sont également constantes : 83 en 2003 contre 80 en 2002. Elles résultent de décisions de l'entreprise, le plus souvent dans le cadre d'une autre localisation du site concerné.

L'instruction s'est engagée sur un état des dossiers en cours afin de vérifier leur conformité avec les nouveaux textes applicables 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 affinées mais elles reposent sur la publication d'arrêtés qui ne sont pas publiés à ce jour. De même, la mise à jour de la réglementation relative à l'activité de fournisseur est en attente de la publication du décret correspondant. Divers arrêtés relatifs notamment à l'expérience professionnelle requise au titre de fabricant, importateur et distributeur de ces produits devraient être publiés au cours de l'année 2004.

## L'inspection sur site des médicaments

### Les médicaments chimiques

En 2003, l'inspection des médicaments chimiques a été saisie de plus de 200 demandes d'instruction (enquête, inspection ou avis) émanant de services internes ou d'organismes externes comme l'EMEA dans le cadre de la procédure centralisée. Au total, 225 inspections ont été réalisées sur site, dont :

- 54 liées à des demandes de modification, d'établissement pharmaceutique,
- 43 à des demandes d'ouverture d'établissements,
- 7 menées à l'étranger à la demande de l'EMEA (7) ou de la DEMEB (1),
- 2 en Inde dans le cadre de l'OMS,
- 4 dans le cadre des prélèvements pour l'EDQM.

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

Plus des deux tiers des inspections correspondent à des inspections visant à vérifier régulièrement la conformité des établissements pharmaceutiques. Elles permettent ainsi de s'assurer de l'application effective des bonnes pratiques de fabrication ainsi que de la conformité et du respect des données contenues dans les dossiers d'AMM. 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.

Certaines inspections sont menées dans le cadre de programmes thématiques spécifiques.

Pour 2003, les thèmes déjà existants en matière de surveillance de la qualité des médicaments génériques, des médicaments homéopathiques, des produits injectables et des gaz médicinaux ont été poursuivis. Les inspections réalisées à la demande de la DEMEB dans le cadre d'une fabrication envisagée dans un pays tiers à l'Union européenne sont comparables en nombre à 2002.

### Les matières premières à usage pharmaceutique

Dans ce domaine, 44 inspections ont été menées en 2003. Elles ont notamment concerné :

- 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 (9),

- la vérification/évaluation du risque infectieux (5),
- les matières premières stériles (2),
- les excipients (3),
- la distribution des matières premières (3).

Plusieurs inspections ont été réalisées à la demande d'autres pays, pour l'essentiel l'Australie, dans le cadre du schéma de coopération PIC/S afin de garantir la qualité des matières premières utilisées dans la fabrication de médicaments en Australie.

Neuf inspections «matières premières» ont été effectuées à l'étranger dont près de la moitié en Inde, pays dont les productions sont de plus en plus fréquemment utilisées en Europe. Une inspection aux Etats-Unis a été réalisée à la demande de l'EMEA, 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 dizaine d'inspections a été effectuée en France et à l'étranger. La délivrance d'attestations d'inspection à des organismes représentatifs des fabricants de matières premières a été poursuivie. Cette procédure facilite l'exportation des matières premières à usage pharmaceutique vers des pays tiers notamment asiatiques. Enfin, 4 inspections ont été réalisées suite à des signalements sur des médicaments pouvant concerner la qualité des matières premières ou des articles de conditionnement utilisés.

### Les produits biologiques transformés

L'inspection des produits biologiques transformés (vaccins, médicaments dérivés du sang, protéines recombinantes, thérapie génique...) est menée en partie dans le prolongement de l'activité d'inspection des établissements pharmaceutiques.

En 2003, 73 inspections ont été réalisées parmi lesquelles :

- 18 menées conjointement dans le cadre d'inspections «médicaments chimiques», «matières premières à usage pharmaceutique», «organes, tissus et cellules» ou «ETS»,
- 8 portant sur des conditions de fabrication de vaccins (routine ou non-conformités),
- 4 en urgence à la demande du département des alertes pour évaluer des anomalies de fabrication,
- 1 mission EMEA aux USA pour 3 produits différents.

## 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. L'Afssaps 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 la 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*. Le dépôt doit intervenir 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 :

- soit, systématiquement, pour les publicités faisant l'objet d'un projet d'interdiction,
- soit, pour les publicités pour lesquelles se posent des questions d'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).

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 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.

En 2003, 8271 documents promotionnels à destination des professionnels de santé ont été déposés dans le cadre du contrôle *a posteriori*. Les supports les plus utilisés sont les documents légers d'information (27 %), les aides de visite (16 %), les fiches signalétiques (12 %), les annonces dans la presse (7 %).

L'activité de contrôle a ainsi généré :

- 290 courriers d'avertissement portant sur l'examen de 632 dossiers (289 directs, 1 suite commission),
- 371 mises en demeure prononcées à partir de l'examen de 1048 dossiers dont 361 mises en demeure directes et 10 mises en demeure après passage en commission chargée du contrôle de la publicité,
- 7 interdictions prononcées portant sur l'examen de 22 dossiers.

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

- mention de l'indication,
- modification de la recommandation «publicité comparative»,
- modification de la recommandation «source des données».

### La publicité destinée au grand public

La publicité destinée au grand public fait l'objet d'un contrôle *a priori* (délivrance d'un visa).

Elle concerne les médicaments (visa GP), certains dispositifs médicaux, les objets, appareils et méthodes et les produits présentés comme bénéfiques pour la santé (visa PP).

#### Visa GP

Il s'agit d'un contrôle *a priori* des publicités. Les projets examinés font l'objet d'une double expertise 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.

#### 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.

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 nicotiniques, ces deux familles de produits étant considérées comme des axes prioritaires de communication en terme de santé publique.

En 2003, 909 dossiers ont été traités parmi lesquels 261 ont fait l'objet d'un avis favorable, 627 ont reçu un avis favorable sous réserve de corrections, 20 ont été refusés, 1 a été ajourné (attente d'informations complémentaires).

Des nouveaux supports ont été acceptés par la commission :

- pour l'officine : Agrafeuse, hologramme, film TV sans son, banderole,
- pour le sevrage tabagique : affiche pour table de bar, affiche et diaporama pour entreprise, DVD 8 secondes,
- autres : affiche filtre d'immeuble, autocollant pour mât de bateau, film cinéma, panneau de congrès grand public.

### Bilan de l'activité de publicité pour les médicaments

Contrôle de la publicité	1998	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Publicité médicale</b>						
dossiers déposés	8369	8087	7831	7574	7693	8271
mises en demeure	354	418	461	494	378	371
Interdictions	81	39	27	13	8	7
Suspensions	2					
courriers d'avertissement	288	206	196	393	586	290
<b>Publicité grand public (Visa GP)</b>						
dossiers déposés	1351	1116	1036	973	967	909
Refus	116	52	71	58	78	20
<b>Publicité Produits (Visa PP)</b>	Mission DGS	A partir de juin				
dossiers déposés		87	190	188	155	118
Refus		4	17	20	18	5
<b>Objets, Appareils et Méthodes (OAM)</b>	Mission DGS	A partir d'octobre				
Interdictions		34	74	32	0	61
<b>Supports Internet déposés</b>	1998	1999	2000	2001	2002	2003
En publicité professionnelle	3	15	49	92	96	122
En publicité grand public	-	9	16	22	16	5

## L'admission au remboursement

Pour toute inscription sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, l'avis de la commission de la transparence est un pré-requis. L'analyse des données médicales, pharmaceutiques, épidémiologiques relatives aux spécialités pharmaceutiques et à leurs indications 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.

L'évaluation s'effectue dans les conditions et selon les critères précisés par le décret de 1999. Les avis de la commission précisent le service médical rendu, la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, l'amélioration du service médical rendu par rapport aux traitements existants, et sa population cible.

### Bilan de l'activité de publicité pour les médicaments

Nombre de demandes	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Dossiers examinés en transparence (nouvelles demandes d'inscription et réinscription)	550	690	738	770	1360	1400	1370 <sup>(1)</sup>	1240 <sup>(2)</sup>	1090 <sup>(2)</sup>	1012 <sup>(2)</sup>	461 <sup>(2)</sup>
Spécialités remboursables <sup>(3)</sup>											
• inscriptions	133	183	223	301	534	414	489	597	398	501	496
• réinscriptions	53	74	130	69	222	324	297	547	710	868	203
• radiations	213	43	131	890 <sup>(4)</sup>	225 <sup>(4)</sup>	105 <sup>(4)</sup>	251 <sup>(4)</sup>	206 <sup>(4)</sup>	184 <sup>(4)</sup>	106	134
• modifications	248	264	346	247	350	576	247	254	480	545	1020
Agrément collectivités <sup>(3)</sup>											
• inscriptions	394	568	503	576	869	760	777	555	699	462	486
dont inscriptions collectivités seules	262	369	307	252	291	299	307	288	317	260	210
• radiations	81	32	205	422 <sup>(4)</sup>	173 <sup>(4)</sup>	178 <sup>(4)</sup>	207 <sup>(4)</sup>	202 <sup>(4)</sup>	104 <sup>(4)</sup>	95	168
• modifications	375	630	450	286	615	748	248	388	663	910	1098

(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

\* Pas de demande de renouvellement d'inscription en 2003 : l'inscription des spécialités inscrites pour une durée 3 ans avant le 27-10-99 arrivait à échéance au plus tard en octobre 2002. L'inscription des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à partir du 27-10-99 arrivera à échéance à partir de 2004.

## Le suivi du marché des spécialités pharmaceutiques

### La gestion de la taxe annuelle 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 titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont tenus 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, publics ou privés.

En 2003, 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 consacré à la présentation et à l'analyse du marché français. Ce Tableau de Bord fournit des données sur les ventes des médicaments en France et présente une analyse synthétique du marché pharmaceutique et de son évolution, en ville et à l'hôpital. Sa troisième édition, actualisée et enrichie par de nouvelles données portant notamment sur les génériques et sur le marché hospitalier, a été rendue

publique en août 2003. Elle peut être consultée et téléchargée sur le site Internet de l'Afssaps.

### L'observatoire des commercialisations

Par ailleurs, depuis 1999 un observatoire des commercialisations a été mis en place. Cet observatoire a pour but de suivre les déclarations effectuées par les industriels, conformément aux articles L5124-5 et L5124-6 du code de la santé publique, concernant la commercialisation, les suspensions ou les arrêts de commercialisation de leur spécialités sur le marché français.

### L'observation des pratiques

L'Afssaps 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 sont de recueillir, analyser et diffuser sous les formes appropriées les informations sur les prescriptions et la consommation des médicaments.

Nommé le 17 octobre 2000, le mandat du comité d'orientation s'est achevé le 17 octobre 2003.

Pour l'année 2003, 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 est en cours de finalisation,
- un protocole pour la réalisation d'une étude sur les traitements médicamenteux du cancer du sein en France. La mise en place de l'étude est en discussion.
- la première phase pour la réalisation d'un répertoire des études et des sources de données sur l'utilisation et la consommation des médicaments a débuté par l'envoi des questionnaires auprès des différents partenaires de santé (publics et privés). La réception des données nécessaires à la constitution de ce répertoire est en cours.

L'Observatoire est amené à valider les protocoles de suivi «post AMM» déposés par les laboratoires à la demande du Comité Economique des Produits de Santé ou de la commission de la transparence. En 2003, l'analyse des différentes versions des 18 protocoles à étudier, concernant 16 spécialités pharmaceutiques, a donné lieu à 27 décisions.

### Programme ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption)

Le projet 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. Il sera ainsi constitué une base de données européenne permettant des analyses de consommation et d'utilisation.

Il existe une représentation officielle pour chaque pays. Pour la France, elle est assurée par l'Afssaps et l'Institut Pasteur. En 2003, l'Afssaps a traité et transmis les données françaises concernant les ventes des antibiotiques en ville et à l'hôpital exprimées en DDD (Defined Daily Dose) pour l'année 2002. Ces données ont complété les informations déjà transmises au programme ESAC en 2002 (données rétrospectives de 1997 à 2001).



# Les médicaments et produits biologiques

Les produits biologiques comprennent :

- les médicaments biologiques et issus des biotechnologies
- >> vaccins, allergènes, médicaments dérivés du sang obtenus à partir du plasma humain (albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines), 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...), 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).
- les produits sanguins labiles,
- les produits de thérapies géniques et cellulaire,
- les tissus,
- les produits thérapeutiques annexes.
- >> développés dans ce chapitre.

## Evaluer et autoriser les produits biologiques

### Les produits sanguins labiles (PSL)

La mission d'évaluation de l'Afssaps peut se résumer de la manière suivante :

- évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des PSL,
- 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 depuis 1999 dans le cadre des missions confiées à l'Afssaps par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 et renouvelé le 20 janvier 2003.

Le GTE-PSL est composé d'experts externes internes concernés par les PSL et les dispositifs médicaux. Sur la base de dossiers documentés présentés par l'EFS, il évalue la qualité, la sécurité pour le donneur et pour le receveur, et le cas échéant, l'efficacité des nouveaux PSL pour inscription 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 2003, le GTE-PSL a examiné 31 dossiers. Certains dossiers concernent plusieurs PSL.

#### Bilan 2003

##### Evaluation des concentrés de globules rouges déleucocytés : 13 dossiers

- 9 nouveaux dossiers ont permis d'autoriser la préparation, la distribution et l'utilisation thérapeutique de 8 PSL,
- 4 compléments de dossier.

##### Evaluation des concentrés de plaquettes déleucocytés : 13 dossiers

- 9 nouveaux dossiers ont permis d'autoriser la préparation, la distribution et l'utilisation thérapeutique de 8 PSL,
- 4 compléments de dossier.

##### Evaluation des plasmas déleucocytés : 16 dossiers

- 5 nouveaux dossiers ont permis d'autoriser la préparation, la distribution et l'utilisation thérapeutique de 2 PSL,
- 11 compléments de dossier.

### Les produits de thérapies génique et cellulaire

Les thérapies géniques (TG) et thérapies cellulaires (TC) ont été définies par la loi du 28 mai 1996.

Le décret n° 2001-909 du 1<sup>er</sup> octobre 2001 précise les modalités d'autorisation applicables aux établissements ou organismes qui préparent, transforment, conservent et distribuent les cellules ou les produits de thérapies génique et cellulaire, produits ou procédés, essais cliniques utilisant ces produits. L'encadrement réglementaire a été complété par les arrêtés du 3 février 2003 (publiés au JO du 9 avril 2003), qui définissent les conditions d'autorisation pour la mise en œuvre des protocoles d'essais cliniques portant sur les cellules issues du corps humain, des produits de thérapie cellulaire et de thérapie génique, le contenu du dossier d'autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation des cellules et des produits de thérapie cellulaire.

Avant même la parution du décret de 2001, les projets d'essais cliniques ont été soumis à l'Agence pour examen par des groupes d'experts.

Les produits de thérapie génique sont définis comme « tout produit visant à transférer du matériel génétique ». Ils peuvent être soit :

- 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*). Le but de la thérapie génique est d'apporter au patient, sous la forme d'une séquence génétique exogène, une information essentielle à la production d'une protéine qui assurera alors la restauration ou la mise en route d'une fonction nécessaire à traiter une pathologie.

Un essai portant sur un produit de thérapie génique est autorisé après que l'ensemble du dossier a été jugé acceptable par l'Afssaps, au plan de la qualité, de la sécurité, de l'efficacité du produit, de la pertinence du protocole clinique. Les risques pour l'environnement (réglementation concernant les organismes génétiquement modifiés (OGM) sont évalués sur la base d'une consultation des commissions concernées : CGG (Commission de génie génétique) et CGB (Commission d'étude de la dissémination des produits issus de génie biomoléculaire), l'Afssaps étant le guichet unique.

A ce jour, 54 essais ont été évalués depuis 1993, dont 1 pendant l'année 2003 qui a reçu un avis favorable. Douze amendements ont été évalués.

Les produits de thérapie cellulaire concernent les 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, (dans ce cas 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).

#### Bilan des notifications portant sur les essais cliniques de thérapie cellulaire

27 nouvelles demandes ont été reçues en 2003 pour les essais cliniques de thérapie cellulaire dont 12 portant sur des cellules souches hématopoïétiques (CSH).

	Autres cellules		CSH	
	Après instruction initiale (1 <sup>er</sup> tour)	Après réponses et compléments	Après instruction initiale (1 <sup>er</sup> tour)	Après réponses et compléments
Non recevable	5	-	4	-
Autorisation	2	1	3	-
Avis favorable	-	11	-	9
Sursis à statuer	6	6	2	1
Projet de rejet	1	0	0	0
Rejet	-	2	-	1
En évaluation	1	3	3	3
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>23</b>	<b>12</b>	<b>14</b>

	Autres cellules		CSH	
	Après instruction initiale (1 <sup>er</sup> tour)	Après réponses et compléments	Après instruction initiale (1 <sup>er</sup> tour)	Après réponses et compléments
Avis favorable	51	12	31	1
Sursis à statuer	3	0	0	0
En évaluation	2	2	5	0
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>	<b>14</b>	<b>36</b>	<b>1</b>

### Bilan des notifications portant sur les amendement d'essais cliniques de thérapie cellulaire

56 amendements ont été évalués en 2003 pour les essais cliniques de thérapie cellulaire portant sur d'autres cellules que les CSH et 36 amendements pour les essais cliniques de thérapie cellulaire portant sur les CSH.

#### Autorisations de procédé/produit

Les procédés/produits mis en œuvre en pratique courante doivent faire l'objet d'une autorisation préalable de l'AFSSAPS. L'année 2003 a vu le dépôt des deux premiers dossiers portant sur des procédés/produits de thérapie cellulaire.

Concernant les autorisations d'importation et d'exportation de cellules à usage thérapeutique, en 2003 ont été délivrées :

- 138 autorisations d'importation (soit 49 de plus qu'en 2002) dont
  - 70 % de cellules souches périphériques
  - 20 % de cellules issues du sang placentaire
  - 10 % de lymphocytes ;
- 49 autorisations d'exportation (soit 27 de plus qu'en 2002) dont
  - 31 % de cellules souches périphériques
  - 61 % de cellules issues du sang placentaire
  - 8 % de lymphocytes.

### Les tissus

Le décret encadrant l'autorisation des banques de tissus (établissements publics de santé et organismes exerçant les activités régies par l'article L. 1243-1 du CSP et aux modalités d'exercice de ces activités) a été publié en août 1999. Un état des lieux des procédés mis en œuvre par chaque banque de tissu a été réalisé en lien avec la délivrance des autorisations «Banques de Tissus» et des autorisations d'activités «Importation/Exportation».

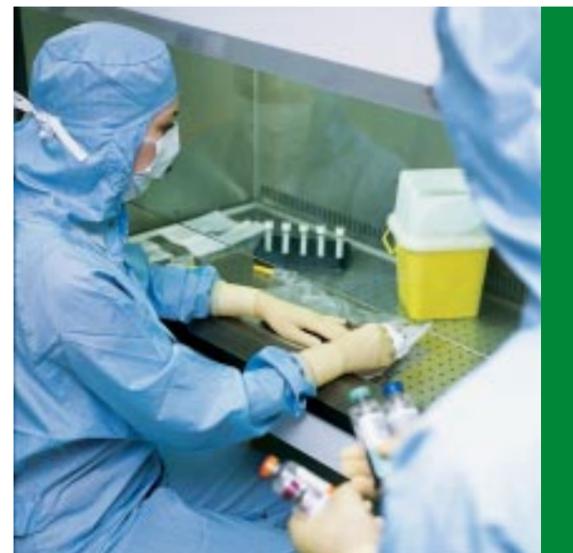
Le décret n° 2002-1125, publié le 2 septembre 2002, prévoit dorénavant une autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation des tissus du corps humain et de leurs dérivés mis en

œuvre en vue d'un usage thérapeutique. L'arrêté du 23 janvier 2003 définit le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation (ou de modification) pour un procédé relatif à un tissu.

Des groupes de travail ont été mis en place en 2003 avec l'objectif de réaliser une évaluation transversale par type de tissu et permettre à l'Agence de délivrer les autorisations de procédés/tissus prévues par la loi.

En ce qui concerne l'autorisation des procédés/tissus pour les procédés déjà mis en œuvre dans des banques de tissus autorisées à la date de parution du décret du 2 septembre 2002, l'évaluation transversale tissu par tissu a débuté, grâce à la mise en place de groupes multidisciplinaires d'experts (nombre estimé de dossiers à évaluer : environ 180). Cette évaluation repose sur les données fournies à l'AFSSAPS (par exemple dans le cadre des autorisations des banques de tissus), complétées par des demandes d'informations complémentaires ou d'actualisation.

L'évaluation des dossiers procédé/tissu (procédés déjà mis en œuvre) a débuté en 2003 par les cornées et les membranes amniotiques, ce qui représente 41 dossiers pour les cornées et 8 pour les membranes amniotiques. En 2003, une demande d'autorisation pour un procédé nouveau permettant d'obtenir des greffons osseux a été déposée et a fait l'objet



d'une autorisation. Une demande, également déposée en vue d'une demande nouvelle d'importation portant sur des cornées, a été autorisée.

### Les produits thérapeutiques annexes

Les produits thérapeutiques annexes (PTA) sont définis dans la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 comme tout produit entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur

utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation. Le décret définissant les conditions d'autorisation de ces produits après évaluation des conditions garantissant leur qualité, leur innocuité et leur efficacité est en cours de rédaction. Dans l'attente de sa publication, 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 recouvre l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs. Sa mission principale consiste à recueillir puis évaluer et analyser les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles.

Aujourd'hui, l'hémovigilance repose sur plus de 1700 établissements de santé transfuseurs, soit environ 2000 correspondants d'hémovigilance, 18 établissements de transfusion auquel s'ajoute le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA). Les quelque 300 000 professionnels de santé ont 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 26 coordonnateurs régionaux d'hémovigilance placés auprès des DRASS. Au plan national, le système est coordonné par l'AFSSAPS.

#### Le recueil des incidents transfusionnels

7.124 incidents transfusionnels ont été déclarés au titre de l'année 2003 dans la base nationale d'hémovigilance - GIFIT. Parmi ces incidents, 77,8% sont d'imputabilité possible, vraisemblable ou certaine. Plus de 1500 de ces incidents sont de gravité 2 à 4, avec possibilité de morbidité à long terme, de menace vitale immédiate ou de décès.

Concernant les fiches d'incident transfusionnel (FIT-papier), le taux déclaration annuel est en légère

diminution par rapport aux années précédentes. Cela peut s'expliquer par la modification des modalités de déclaration des fiches d'incident transfusionnel. Depuis deux ans en effet, les incidents de grade 2 liés à l'apparition d'anticorps anti-érythrocytaires, ne sont plus obligatoirement déclarés à l'Agence par courrier ou télécopie.

Quel que soit le type de recueil de données (GIFIT ou FIT papier), 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 ne peut donc pas être estimée avec exactitude ; cinq à six mois sont nécessaires pour tenir compte du délai pour clore les dossiers d'investigations.

#### Incidents receveurs

##### Recueil des fiches électroniques

L'ensemble des fiches électroniques transmises à l'AFSSAPS par voie électronique s'élève à 64.536 pour 2003 (\* données provisoires, Source GIFIT 27/01/2004). Elles sont réparties par gravité et par année.

#### Répartition des IT par gravité

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Toutes années	180	46 288	15 778	1 907	383	64 536
Pourcentage	0,3%	71,7%	24,4%	3,0%	0,6%	100,0%
Année 2003*	124	5 244	1 313	204	35	6 920
Pourcentage	1,8%	75,8%	19,0%	2,9%	0,5%	100,0%

Années de déclaration de l'incident selon l'année de survenue

Année de survenue	Année de déclaration de l'incident					Toutes années
	Autres années	1994	1995	1996	1997	
<b>Autres années</b>	136	9	25	146	182	1 113
1994	1	501	51	26	31	760
1995	0		2 701	100	49	2 983
1996	3			5 637	175	5 968
1997	23				7 396	7 748
1998	2				7 676	7 934
1999	0				7 632	7 876
2000	0				7 583	7 769
2001	0				7 709	7 883
2002	0				7 434	7 582
<b>2003*</b>	25					6 920
<b>Toutes années</b>	<b>190</b>	<b>510</b>	<b>2 777</b>	<b>5 909</b>	<b>7 833</b>	<b>8 264</b>
					<b>8 107</b>	<b>7 969</b>
					<b>8 100</b>	<b>7 753</b>
					<b>7 124</b>	<b>64 536</b>

Répartition des incidents d'imputabilités fortes (3 et 4) par type de produits 1998-2003

Année	CGR	Plaquelettes	Plasma	Autres	Total
<b>1998</b>	2 357	1 138	87	52	<b>3 634</b>
<b>1999</b>	2 312	1 074	99	37	<b>3 522</b>
<b>2000</b>	2 171	1 170	83	29	<b>3 453</b>
<b>2001</b>	2 120	1 125	72	64	<b>3 381</b>
<b>2002</b>	2 032	1 089	35	51	<b>3 207</b>
<b>2003*</b>	1 780	1 029	26	72	<b>2 907</b>

Recueil des incidents transfusionnels de type «Alerte»

100 fiches d'incident transfusionnel (FIT) d'alerte (nouvelles ou modifiées) sont reçues en moyenne par semaine. Le nombre de déclarations des FIT (nouvelles FIT) relatives à des incidents de gravité 2 sauf RAI, 3 et 4 et de gravité 1 où l'incident peut impliquer d'autres receveurs, est en diminution par rapport aux années antérieures en raison d'une modification des modalités de déclaration.

Fiches d'incidents transfusionnels (FIT) «Alerte» de 1998 à novembre 2003

	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%	79,1%	8,8%	1,4%	100,0%	44,2%
FIT «alerte» 2000		309	1 681	175	45	2 210	1 056
Pourcentage		14,0%	76,1%	7,9%	2,0%	100,0%	47,8%
FIT «alerte» 2001		115	1 295	220	59	1 689	581
Pourcentage		6,8%	76,7%	13,0%	3,5%	100,0%	34,4%
FIT «alerte» 2002	3	99	592	193	44	931	158
Pourcentage	0,3%	10,6%	63,6%	20,7%	4,7%	100,0%	17,0%
FIT «alerte» 2003 *	69	94	324	192	35	714	80
Pourcentage	9,7%	13,2%	45,4%	26,9%	4,9%	100,0%	11,2%

\* Données provisoires janvier à novembre 2003 - Source Unité Hémovigilance 27/01/2004

Incidents de type ITCB

Le groupe de travail sur la validation des incidents par contamination bactériologique des PSL s'est réuni 5 fois en 2003 pour évaluer les dossiers d'incidents pour lesquels une origine bactérienne a été évoquée. La circulaire DGS/DHOS/Afssaps

n° 581 sur la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne des PSL est parue le 15 décembre 2003.

La centralisation nationale des souches microbiennes impliquées se fera à l'Afssaps et débutera en 2004.

Incidents par erreur d'identification ou d'attribution

Les accidents par erreurs d'identification ou d'attribution sont restés une préoccupation majeure de l'hémovigilance en 2003. A partir de novembre 2002, l'Afssaps a mis en place une incitation au signalement par le réseau d'hémovigilance de dysfonctionnements ayant entraîné la transfusion de produits inappropriés au patient, mais sans effets biologiques ou cliniques mesurables au moment de l'observation. Même si au moment de la transfusion, aucun signe clinique ou biologique n'a été observé, ce type d'incident constitue un incident transfusionnel pour le receveur. Les fiches de grade 0 ainsi recueillies, qui sont au nombre de 125 en 2003, sont le reflet principalement d'erreurs humaines d'identification ou d'attribution.

Incidents donneurs

L'IPD - information post-don - peut être définie comme tout incident ou information fournis par un donneur ou toute autre source fiable après un don susceptible de remettre en cause la sécurité des produits issus de ce don. La fiche d'IPD a été mise en place en phase pilote en octobre 2002. Avant cette date, l'Afssaps recevait des notifications d'incidents-donneurs, partielles car souvent incomplètes et sous des formes diverses. La fiche de notification 2003 identifie désormais clairement :

- les origines de l'incident ;
- les types de risques (marqueurs de maladie - VHC, VHB, VIH, risques infectieux bénins – angines...; autres facteurs de risque - autres virus, transfusion...; anomalies cliniques ou biologiques - néoplasie et autre...; et risque ATNC - greffe de cornées... ;
- les produits sanguins impliqués.

256 fiches IPD ont été reçues en 2003.

Fiches de déclaration d'information post-don (IPD)\*

IPD	dont : CGR	Plaquelettes	Plasma
256	186	65	192

\* une fiche IPD peut concerner plusieurs produits. Source Unité Hémovigilance 27/01/2004

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

L'Afssaps a poursuivi son projet de télé-déclaration e-FIT. La mise en production a débuté fin 2003. Il s'agit d'un outil 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.

Le suivi des transfusés

Le suivi des examens pré et post transfusionnels a été recommandé dans une circulaire de 1996. L'enquête commandée par le groupe de travail associant les CRH, la DGS, DHOS, EFS et InVS portant sur les pratiques des établissements de santé dans ce domaine a abouti aux 4 conclusions suivantes :

- Au plan organisationnel, la majorité des établissements de santé a prévu la prise en charge du suivi biologique des patients transfusés en pré comme en post transfusionnel :
  - plus de 80 % possèdent des procédures écrites,
  - plus de 80 % prévoient la recherche de marqueurs viraux VIH et VHC,
  - plus de 20 % ont recours à une sérothèque à l'étape pré-transfusionnelle (le plus souvent en complément des examens sérologiques) ;
- La réalisation effective du suivi biologique transfusionnel est observée :
  - en pré transfusionnel, pour 67,5 % des patients (58,5 % par examens sérologiques, 9 % par mise en sérothèque d'un échantillon, sans test),
  - en post transfusionnel, pour 30,5 % des patients non connus décédés à 6 mois\*,
  - en pré et en post transfusionnel (bilan complet) pour 23 % des patients non connus décédés à 6 mois\* ;
- La localisation régionale (région où plus de 75 % des établissements de santé prévoient un bilan biologique pré transfusionnel) et la taille des établissements de santé (plus de 300 lits MCO mais transfusion de moins de 5000 PSL/an) influent favorablement sur la probabilité d'une prise en charge effective en terme de suivi biologique complet. Par ailleurs, le statut public ou privé des établissements de santé n'influence pas cette probabilité.

\* le taux de décès connus observé à 6 mois post transfusionnel est de 35,8%

L'enquête «Dépôts de sang»

La DGS, dans le cadre du contrat d'objectifs et de moyens de l'EFS, a souhaité disposer d'éléments sur la qualité de la distribution par les dépôts de sang. Elle a donc missionné l'Afssaps en 5 novembre 2002 pour effectuer une enquête sur le fonctionnement des dépôts de sang dans les établissements de santé. Cette enquête a été réalisée par les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance à partir d'un questionnaire établi par l'Afssaps. Une première analyse des questionnaires déjà parvenus a été présentée aux coordonnateurs régionaux d'hémovigilance en septembre 2003, en présence de représentants de la DGS. Le rapport définitif devrait être disponible en 2004.

Les projets régionaux d'informatisation de la traçabilité des PSL

Le comité national d'informatisation de la traçabilité (CNIT) mis en place en janvier 2001, a continué le suivi des projets régionaux confiés aux CRH par l'Afssaps. Un outil de vérification de la conformité des logiciels aux normes a été élaboré par le groupe technique du CNIT. Cet outil est désormais disponible pour les projets régionaux, ainsi qu'un document électronique d'implémentation des normes et codifications.

## La biovigilance

La notion de biovigilance est apparue pour la première fois dans la loi de Bioéthique du 29 juillet 1994. Cette loi précisait alors qu'une vigilance concernant les éléments et produits du corps humain, les éléments autres que les médicaments qui en dérivent, ainsi que les dispositifs médicaux qui incorporent devait être mise en place. Le décret n°2003-1206 portant organisation de la biovigilance est paru au journal officiel le 19 décembre 2003.

L'Afssaps est chargée de la mise en œuvre du système national de biovigilance.

Avant même la publication du décret, l'Afssaps avait organisé la prise en charge des signalements de biovigilance par une centralisation au niveau de la coordination des vigilances. Avec la publication du décret, une cellule dédiée a été mise en place pour conduire cette activité.

### Bilan sur l'année 2003

58 signalements ont été reçus.

#### Nature des notificateurs

Notificateurs	Nombre de cas
<b>Hors Afssaps</b>	
EfG	50
Banque de tissus	3
<b>Afssaps</b>	
Réactovigilance	3
Matérovigilance	2
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>

Comme les années précédentes, l'EfG reste le principal notificateur d'incidents et d'effets indésirables en matière de biovigilance. La place prépondérante de l'EfG n'est pas surprenante dans la mesure où il s'agit d'un établissement de référence pour les organes et les tissus. Toutefois, les 3 notifications directes par les banques de tissus confirment la tendance déjà enregistrée de l'année précédente, avec une sensibilité accrue des professionnels de santé pour cette nouvelle vigilance.

### Produits et éléments du corps humain concernés

Les produits relevant du champ de compétence de la biovigilance sont :

- les organes, tissus ou cellules issus du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques,

- les produits de thérapie cellulaire non soumis à une AMM ;
- les dispositifs médicaux incorporant ces éléments ou produits ;
- et les produits thérapeutiques annexes.

Les gamètes et la procréation médicale assistée n'entrent pas dans le domaine de la biovigilance.

Parmi les événements rapportés, 45 sont en rapport avec des organes et 10 avec des tissus.

### Classification des signalements

La grande hétérogénéité des signalements de biovigilance rend leur classification difficile. Néanmoins, les mêmes catégories d'incidents et d'effets indésirables que celles constatées en 2002 sont retrouvées :

contamination PTA :	21
sérologies donneurs incomplètes ou douteuses :	14
tumeur chez le donneur :	4
tumeur chez le receveur :	4
qualité biologique du greffon :	3
réactifs de laboratoire défectueux :	2
incompatibilité donneur/receveur :	2
séroconversion chez le receveur :	2

### Plus précisément, concernant les organes

- 4 détransplantations ont eu lieu : 1 liée à une incompatibilité donneur/receveur, 2 liées à l'apparition d'une tumeur chez le receveur et la dernière liée à une contamination du liquide de transport des 2 reins par *Candida albicans* ;
- 1 patient, dont le milieu de conservation du rein était contaminé par *C. albicans* a été victime d'une rupture d'anévrisme ;
- 2 séroconversions à VHC ont été mises en évidence chez 2 receveurs différents.

### Concernant les tissus

- des cornées ont été éliminées à 4 reprises en raison de tests de laboratoire discordants ou défectueux ;
- un donneur de tête fémorale est suspecté d'encéphalopathie spongiforme. L'ensemble des greffons obtenus à partir du lot de traitement suspect, et qui n'ont pas encore été greffés, a été rappelé par la banque de tissus sur décision du DG de l'Afssaps.

Enfin, les deux exemples suivants illustrent le lien important de la biovigilance avec les autres vigilances au sein de l'Afssaps et, d'une manière générale, l'intérêt d'une coordination active des vigilances.

- En avril 2003, un défaut de sensibilité de 2 lots de réactifs utilisés dans le cadre du dépistage de l'antigène HIV a été communiqué par l'intermédiaire de la réactovigilance. Ce défaut de sensibilité, confirmé par le laboratoire distributeur des réactifs, a conduit l'Afssaps à retirer ces lots du marché. Les réactifs en question étaient utilisés notamment dans le cadre de la qualification biologique des dons d'organes, de tissus et de cellules. Il a été demandé aux utilisateurs de ces réactifs de re-qualifier l'ensemble des échantillons rendus négatifs avec les lots suspects et ce, à partir d'un nouveau réactif. Des cornées qui avaient été qualifiées avec les lots suspects ont été mises en quarantaine. Les résultats satisfaisants de ces différents tests de requalification ont permis de levée de la quarantaine.
- En septembre 2003, la matériovigilance a alerté sur la survenue de dysfonctionnements mis en évidence sur des kits de prélèvements d'aphérèse. Les dysfonctionnements en question auraient pu être à l'origine d'une rupture du système clos. La décision de retirer les lots suspects non encore utilisés a été prise à partir d'éléments recueillis par la matériovigilance. De son côté, la biovigilance est intervenue auprès des utilisateurs des kits incriminés pour les informer de l'incident et attirer leur attention sur la manipulation des prélèvements d'aphérèse concernés et qui n'auraient pas encore été greffés. Un état des lieux des analyses microbiologiques effectuées sur tous ces prélèvements d'une part, et sur les éventuels effets indésirables observés chez les patients déjà greffés d'autre part a été demandé. Les premières réponses sont encourageantes.



## 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, concentrés plaquettaires et plasmas) a concerné 612 poches issues des établissements de transfusion sanguine (ETS) préparateurs de produits sanguins labiles. Une contamination bactérienne à *Cellulomonas sp* a été mise en évidence au cours du contrôle microbiologique d'un plasma frais congelé d'aphérèse sécurisée. L'enquête déclenchée au sein de l'ETS n'a pas permis de retrouver l'origine de la contamination. Par ailleurs, le dossier concernant les non-conformités en leucocytes résiduels mises en évidence en 2002 lors du contrôle de concentrés de globules rouges et ayant abouti à une alerte de matériovigilance pour un dispositif médical (filtre de déleucocytation) a été clôturé.

L'activité de contrôle de qualité externe a révélé 38 discordances au niveau des analyses entre Afsaps et ETS. Ces discordances ont nécessité une expertise extérieure pour analyses complémentaires afin d'assurer la protection du donneur et des receveurs. Parallèlement, la mise en place du souchier pour la conservation des souches impliquées dans les incidents transfusionnels a été réalisée et la conservation des souches à l'Afsaps débutera en 2004.



#### Le contrôle des produits de thérapie cellulaire (site de Saint-Denis)

En 2003, 178 échantillons de produits de thérapie cellulaire ont été contrôlés dont 129 échantillons de cellules souches hématopoïétiques périphériques. Les résultats montrent une bonne corrélation entre les producteurs et l'Afsaps pour les numérations des cellules nucléées, des cellules CD34+ et pour la viabilité cellulaire. Pour le test CFU-GM, la corrélation observée doit encore être améliorée. Concernant le contrôle bactériologique, un travail a permis la validation d'un nouvel automate d'hémoculture et la réalisation d'une troisième étude collaborative permettant de suivre les performances des techniques ainsi que l'utilisation des recommandations pour le contrôle bactériologique des produits hématopoïétiques édités en 2002.

Le recul sur plus de 400 produits hématopoïétiques dont de nombreux caractères sont suivis, a permis de rechercher les paramètres critiques influant sur la qualité des produits et des analyses. Ces produits seront suivis site par site en 2004. Ce travail de standardisation s'est étendu à l'échelon européen avec la mise en place d'un groupe de travail auprès de la Pharmacopée européenne pour les produits de thérapie cellulaire (PTC) et génique. Concernant les PTC, trois textes ont été préparés : Human Haematopoietic Progenitor Cells, Numeration of CD34+ cells in hematopoietic products, Blood culture for bacteriological control of cell therapy products.

Parallèlement à l'activité sur les CSH, 49 autres produits ont été contrôlés (produits décongelés, sang de cordon, cellules dendritiques et chondrocytes). Une production de cellules dendritiques à partir de monocytes de sang de cordon ombilical a été optimisée avec l'objectif de mettre en place un contrôle sur les cellules immunocompétentes. L'analyse des marqueurs membranaires de ces cellules a fait l'objet d'une validation technique.

Enfin, des contrôles bactériologiques concernant des préparations de chondrocytes ont été mis en place dans le cadre d'une comparaison de méthodes (Pharmacopée/Hémoculture) entre producteur et Afsaps.

#### Le contrôle des produits de thérapie génique (site de Montpellier)

En 2003, la mise au point de méthodes de contrôle des produits de thérapie génique a été poursuivie, axée sur les vecteurs plasmidiques et les vecteurs rétroviraux.

L'activité s'est traduite par l'établissement de 11 protocoles d'étude, 33 rapports d'essai et 6 rapports de fin d'étude. Les premières manipulations réalisées sur les vecteurs rétroviraux ont consisté à produire et contrôler des particules rétrovirales amphitropes déficientes pour la réplication et portant le gène marqueur de la GFP. Par ailleurs, deux banques cellulaires, nécessaires au futur contrôle d'un plasmide utilisé en essai clinique chez l'homme, ont été établies à partir d'une ampoule mère d'une nouvelle lignée cellulaire et des contrôles qualité (analyses caryologiques et taux de prolifération) ont été réalisés sur trois autres banques cellulaires existantes.

Enfin, dans le cadre des travaux engagés par la pharmacopée pour la normalisation des produits de thérapie génique, les laboratoires (sites de Montpellier et Lyon) ont participé à la rédaction de cinq projets de monographies : une monographie générale « produits de thérapie génique » et 4 monographies spécifiques « vecteurs plasmidiques », « vecteurs adénoviraux », « vecteurs rétroviraux » et « vecteurs dérivés des poxvirus ». Quatre de ces projets ont été soumis au groupe de travail de la Pharmacopée européenne qui s'est réuni pour la première fois en octobre 2003, et servent actuellement de base de discussion pour l'élaboration de référentiels au sein de ce groupe.

#### Le contrôle de qualité des tissus (site de Saint-Denis)

En 2003, le contrôle des tissus a été mis en place. L'inventaire des pratiques existantes au sein des 44 sites de conservation, transformation, distribution et cession de tissus a été effectué. Un rapport traduisant l'hétérogénéité des pratiques a été rédigé et transmis à l'ensemble des sites.

Un groupe de travail sur le contrôle de qualité des tissus, composé d'experts, a été créé. Les normes de qualité des tissus n'étant pas encore élaborées, une démarche identique à celle mise en place pour les produits de thérapie cellulaire est conduite, en collaboration avec les banques de tissus, dans le but d'établir des référentiels de contrôles standardisés sur l'ensemble du territoire national, s'attachant tout particulièrement aux contrôles bactériologiques et aux propriétés biologiques des tissus.

Le contrôle de qualité débute avec les cornées pour lesquelles deux études sont en cours et se poursuivront en 2004 : une étude sur le contrôle bactériologique des milieux de transport,

de conservation et de déturgence utilisés lors des greffes de cornées et une étude des marqueurs d'infections VIH, VHB, VHC retrouvés positifs dans les prélèvements sérologiques post mortem dans le cadre des greffes de cornées. Des études collaboratives sur le contrôle bactériologique des milieux cornéens seront développées en 2004.

#### Le contrôle des produits thérapeutiques annexes (Site de Lyon)

En 2003, 13 PTA ont été contrôlés sur le site de Lyon (assurant la coordination de ces contrôles) et ces contrôles ont conduit à l'émission de 13 certificats d'analyse sur le site de Lyon (contrôles microbiologiques et de sécurité virale) et à la rédaction de 6 modes opératoires en contrôles de Sécurité Virale.



#### Les contrôles dans le cadre du Plan Biotox (Site de Lyon)

En 2003, le Site de Lyon a procédé au contrôle de :

- 8 lots de vaccins antivarioliques ;
- 41 plasmas de donneurs récemment vaccinés.

La DLC a procédé au développement et à la validation d'une méthode de titrage des anticorps neutralisant anti-vaccin. Un programme de qualification de laboratoires nationaux (étude de performance) pour le dosage des anticorps neutralisants anti-vaccin, associant 5 laboratoires, a également été entrepris et finalisé en 2003. De plus, le Site de Lyon a procédé à la préparation et à la pré-qualification en Unités Internationales d'un candidat « étalon de référence immunoglobulines anti-vaccin » qui puisse servir, soit à l'étalonnage d'une préparation d'immunoglobulines, soit au suivi sérologique de vaccinés (après vaccination ou dans le cadre d'un essai clinique de vaccin deuxième génération). L'ensemble de ce travail, qui se poursuivra en 2004, débouche sur la mise en œuvre d'une étude collaborative européenne initiée en 2003 conjointement par la Direction européenne pour la qualité du médicament et l'Afsaps, visant à qualifier le candidat référence proposé par le site de Lyon, comme future référence européenne d'immunoglobulines anti-vaccin.

## Le suivi administratif des établissements

### Les banques de tissus

Depuis le décret du 30 août 1999, les activités de préparation, de conservation et de transformation des tissus humains sont soumises à une autorisation préalable délivrée par l'Agence. Au 31 décembre 2003, 32 banques ont été autorisées, soit au total 48 sites d'activité. 11 demandes de modification technique ont été déposées qui n'ont pas entraîné la mise à jour d'autorisation correspondante. 1 mise en demeure a été établie dans l'année.

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 2003 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 2003, l'Agence a reçu 17 demandes de modification techniques des différents sites agréés. Certaines de ces demandes n'ont pas été déclarées recevables, d'autres ont du être compétées. A l'issue de la procédure d'instruction, 3 agréments ont été mis à jour, 8 établissements ont fait l'objet d'une mise en demeure durant cette année. Durant la même période, l'Agence a levé 7 mises en demeure précédemment adressées. Aucun nouvel agrément n'a été délivré en 2003.

### Les établissements ou organismes fabriquant des produits de thérapie cellulaire ou des produits de thérapie génique

L'arrêté du 3 février 2003 publié au Journal officiel du 9 avril fixe 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 thérapie génique et cellulaire qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement.

Dans ce nouveau cadre juridique, l'Agence a reçu, pour 2003, 47 dossiers. Très peu (3) ont été reçus complets dans le délai réglementaire. 6 demandes ont été reçues complètes après l'expiration de ce délai. 38 demandes ont du être complétées. L'instruction de ces demandes a donné lieu à nombreux échanges aussi bien manuscrits que téléphoniques. L'Afssaps a mené un effort d'information constant auprès des opérateurs afin que ces dossiers soient rendus conformes aux normes juridiques et techniques en vigueur. Les premières autorisations devraient être délivrées au début de l'année 2004 avec la mise en place de la commission de thérapie génique et cellulaire compétence au titre des autorisations de site et de procédés.

L'Agence prévoit d'établir, au même titre que les banques de tissus, un état annuel des autorisations délivrées.

## L'inspection sur site

### Les produits sanguins labiles

92 inspections ont été conduites en 2003. 79 inspections ont été réalisées dans le cadre de l'inspection régulière des établissements de transfusion sanguine. 5 inspections ont donné lieu à un avertissement, 7 à une mise en demeure concernant en particulier les locaux, la qualification des matériels, les conditions de prélèvement, le contrôle de qualité et la gestion des produits sanguins labiles distribuables. 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 et conformément aux inspections précédentes. 3 enquêtes ont été diligentées suite à des incidents transfusionnels et 7 demandes de modification d'agrément des ETS ont fait l'objet d'une visite de conformité. Une inspection concernant plus particulièrement le contrôle des activités de laboratoire des ETS a été réalisée avec les services déconcentrés. Deux inspections en urgence ont

été réalisées sur des sites de collectes mobiles. Certaines inspections ont été menées dans le cadre de programmes thématiques, notamment pour le contrôle de qualité et le transport des produits sanguins labiles.

Trois inspections ont été effectuées avec les services déconcentrés pour apporter un appui technique dans le cadre des enquêtes réalisées pour autoriser l'activité de laboratoire d'immuno-hématologie des receveurs.

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. 115 dossiers ont été instruits et ont donné lieu à :

- 36 avis favorables ;
- 68 avis favorables avec réserves ;
- 4 avis défavorables ;
- 7 non recevables.

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 et le type d'activité de distribution.

La réécriture des bonnes pratiques transfusionnelles, selon le modèle des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique, initialisée en 2002 a été achevée par la publication au J.O. du 30 septembre 2003 de ces textes.

L'inspection a participé au projet de textes de transposition en droit français de la directive européenne 2002/83/CE du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et de ces composants. Dans ce contexte, le premier rapport à la Commission européenne, en application de l'article 26 de la directive, a été élaboré portant sur les activités réalisées en relation avec les dispositions de la directive.

### Les organes, tissus et cellules

L'année 2003 a porté sur 2 principaux domaines, l'inspection des banques de tissus autorisées à effectuer des importations et exportations de tissus et l'inspection des banques de cellules ayant déposé une demande d'autorisation d'établissement.

23 sites ont été inspectés dont 7 banques de tissus, 12 banques de cellules, 1 fournisseur étranger de tissus, 1 centre d'investigation clinique utilisant des produits de thérapie cellulaire et 2 sites de prélèvement d'organes et de tissus.

Une journée relative à la formation des Médecins Inspecteurs de Santé Publique a été organisée, en avril 2003, à l'intention des médecins inspecteurs des services déconcentrés de l'Etat. Cette journée avait pour thème «formation à la méthodologie d'inspection des établissements de santé effectuant des prélèvements d'organes et de tissus». La nécessité de cette formation faisait suite, d'une part, au renouvellement des autorisations de prélèvements de ces établissements (qui pour la majorité d'entre eux ont été autorisés en 1998) et s'inscrivait, d'autre part, dans le cadre de la promotion des échanges avec les inspecteurs des Services Déconcentrés de l'Etat et les différents acteurs concourant à l'activité de prélèvement d'organes et de tissus.



# Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

## Le dispositif médical, un cadre réglementaire unifié

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.

### Les dispositifs médicaux (DM)

Ils se répartissent en trois grandes catégories : les consommables de soin, les implants actifs ou passifs, et les équipements biomédicaux.

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 la centralisation des 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 matière de vigilance 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 biologie médicale y compris les étalons et contrôles, les automates d'analyses de biologie médicale y compris leurs logiciels embarqués, les dispositifs pour auto-diagnostic, les dispositifs utilisés en anatomo-cytopathologie et les récipients pour échantillons.

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. Elle est devenue obligatoire depuis le 7 décembre 2003.

## Evaluer les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Conformément aux dispositions prévues par les directives européennes en matière de dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DIV), 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 vigilance.

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 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 2003, la DEDIM s'est restructurée pour organiser son évaluation par métier et non plus par produit. Deux départements ont été créés dont l'un gère

L'application de la directive met fin au régime national déclaratif auquel était soumis les réactifs de laboratoire depuis 1982, renforcé d'une obligation d'enregistrement auprès de l'Agence depuis la loi du 18 janvier 1994.

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.

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 s'agissant 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).

les aspects de vigilance et l'autre les aspects de surveillance du marché.

L'activité de surveillance du marché dispose maintenant de 4 unités actives sur les DM et les DIV dont :

- une unité dédiée aux enregistrements de produit et à l'interprétation réglementaire en vue de qualifier, classifier les produits du marché ;
- une unité dédiée à l'évaluation des investigations cliniques, des communications à l'Afssaps lors de la mise sur le marché en France des DM les plus à risques ;
- une unité dédiée à l'évaluation et au contrôle du marché des DIV, par la réalisation d'évaluations ponctuelles de contrôle de conformité et par la mise en œuvre d'un programme de travail ;
- une unité dédiée à l'évaluation et au contrôle du marché des DM, par la réalisation d'évaluations ponctuelles de contrôle de conformité et par la mise en œuvre d'un programme de travail.

## Evaluer le bénéfice/risque des dispositifs médicaux

### Programme de travail engagé en 2002 et poursuivi en 2003

- évaluation et contrôle du marché des appareils de mesure automatique de la pression artérielle ;
- contrôle du marché des gants latex (voir encart) ;
- contrôle du marché des produits de désinfection à l'acide peracétique ;
- contrôle du marché des laveurs désinfecteurs d'endoscopes ;
- contrôle du marché des petits stérilisateur ;
- ré-évaluation de la toxicité des amalgames dentaires (voir encadré) ;
- évaluation des interactions entre les dispositifs médicaux implantables actifs et autres DM.

### Programme de travail engagé en 2003

- contrôle du marché des produits de blanchiments dentaires ;
- contrôle du marché des prothèses de hanche en chrome-cobalt ;
- suivi des stents cardiaques coronaires enrobés de médicaments (voir actualités 2003 Afssaps).

## Faits marquants

### Méthode programme évaluation contrôle du marché

Depuis septembre 2003, l'Afssaps s'appuie, pour la surveillance des dispositifs médicaux, sur une méthodologie d'élaboration d'un programme annuel d'évaluation et de contrôle du marché des dispositifs médicaux. La méthodologie repose sur le choix de sujets en fonction de la source de provenance et sur une affectation de priorité établie sur des critères identifiés. Le programme annuel défini par cette méthodologie peut être alimenté tout au long de l'année par d'autres sujets en fonction de l'actualité et des changements sur le marché des dispositifs médicaux.

Le programme prévisionnel a été présenté à la Commission nationale de matériovigilance.

### Contrôle du marché des gants latex

Considérant le risque d'allergie lié au latex de caoutchouc naturel, l'Afssaps a réalisé un contrôle du marché des gants médicaux en latex. Les objectifs de ce contrôle étaient de vérifier :

- la mise en œuvre par les fabricants de procédés de production permettant de réduire au maximum le risque d'allergie de type I lié à certaines protéines du latex ;
- l'information destinée aux utilisateurs sur le risque résiduel.

Le contrôle a consisté en la réalisation préliminaire, avec l'aide d'un groupe de travail, d'une bibliographie épidémiologique sur le sujet puis en la réalisation de dosages de protéines totales sur 38 gants d'examen et de chirurgie dans les laboratoires de l'Agence. Les résultats confirment l'homogénéité du marché en termes de protéines totales extractibles et une adéquation, dans l'ensemble, des informations fournies aux utilisateurs.

Parallèlement à ces travaux, des actions permanentes et ponctuelles ont été conduites sur :

- l'évaluation des dispositifs médicaux incorporant des produits d'origine animale (47 dossiers traités) ;
- l'évaluation des dossiers d'investigations cliniques (166 dossiers traités) et des effets indésirables graves (303 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 (661 enregistrements) ;
- l'enregistrement des fabricants de dispositifs médicaux de classe I (261 enregistrements) ;
- la délivrance de certificat de libre vente (471 certificats) ;
- l'aide apportée aux développements des référentiels techniques (radiothérapie, radiodiagnostic) dans le cadre du contrôle qualité des dispositifs médicaux,
- les démarches menées dans le cadre de l'élaboration d'une réglementation relative à la traçabilité des DM dans les établissements de soins ;
- la mise en place d'une méthode pour l'élaboration du programme de travail (voir encart) ;
- l'intégration des démarches de surveillance de marché dans les missions de la commission nationale de matériovigilance ;
- les réponses aux sollicitations très nombreuses des fabricants, des établissements de soins, des autres institutions...

### Evaluation des amalgames dentaires

Dans le contexte de la parution du rapport du Comité supérieur d'Hygiène publique de France en 1998 et de la décision de l'Afssaps du 14 décembre 2000 sur les amalgames dentaires, une évaluation de la toxicité du mercure lié aux amalgames a été engagée avec l'appui d'un groupe de travail *ad hoc*. Cette évaluation revêt un double objectif :

- l'actualisation des connaissances sur le sujet ;
- la mise en œuvre d'un protocole de prise en charge multidisciplinaire des personnes s'estimant victimes des amalgames.

La première étape a été finalisée et s'est concrétisée par la tenue d'une réunion publique au mois de décembre 2003 avec exposition des résultats de l'actualisation des connaissances. La seconde étape de l'élaboration du protocole sera lancée début 2004.

## Evaluer le bénéfice/risque des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

L'activité d'enregistrement au titre du décret de 1996 s'est poursuivie en 2003, avec l'enregistrement de 186 réactifs et 76 nouveaux dossiers déposés. Les disciplines les plus représentées étaient la biochimie et l'immuno-hématologie. Pour certains réactifs de virologie (VIH, hépatite B, HTLV, hépatite C), les industriels ont adressé à l'Afssaps, conformément à la réglementation, 407 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 des anticorps anti VIH 1 et 2 présents sur le marché français. Cette étude se prolongera en 2004 pour la vérification des performances du dispositif dans le temps.

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 4596 en 2003, 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. Ces déclarations proviennent de 267 fabricants et 67 mandataires. 511 d'entre elles concernent un produit relevant d'un organisme notifié et 33,7% correspondent à des dispositifs précédemment enregistrés conformément au décret n° 96-351.

L'activité de délivrance de certificat de libre vente a également été maintenue à raison de 365 certificats établis.

### Programme de travail pour l'année 2003

- évaluation des cartes de contrôle ultime au lit du malade (voir encart) ;
- évaluation comparative à partir sur panel commun d'échantillons de tous les réactifs de détection des anticorps anti-CMV de type IgG. Elle a donné lieu à une première information aux biologistes courant 2002 et a été complété au 1<sup>er</sup> trimestre 2003 ;
- évaluation des tests de diagnostic rapide des angines à Streptocoque A (voir encart) ;
- évaluation des notices des réactifs de dosage des D-dimères (voir encart) ;
- évaluation des notices des réactifs de dosage de l'hémoglobine glyquée (voir encart).

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, le groupe de travail mis en place l'année dernière s'est réuni à plusieurs reprises.

En dehors de sa participation active aux travaux de normalisation du CEN TC 140 et ISO TC 212, qui respectivement gèrent des normes européennes et internationales dans le domaine de la biologie médicale, l'Afssaps a proposé d'étudier à l'échelon européen, deux nouveaux sujets de normalisation relatif à l'évaluation des performances des méthodes antibiogrammes. Un groupe de travail européen s'est créé et réuni en 2003. Compte tenu de l'intérêt que revêtait ce sujet pour des partenaires non européens, il a été décidé de créer un groupe de travail international. La première réunion conjointe aura lieu au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2004.

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 s'est poursuivi pour une publication début 2004.

## Faits marquants

### Evaluation des réactifs de D-Dimères

Le dosage des D-dimères (DD) est réalisé dans deux contextes : le contexte thrombotique comme les coagulations intra vasculaires disséminées et, plus récemment, le diagnostic d'exclusion de la Thrombose Veineuse Profonde (TVP).

Les résultats du Contrôle National de Qualité portant sur le dosage des D-dimères ont mis en évidence des problèmes dans la sensibilité de certains réactifs, en particulier les méthodes d'agglutination macroscopique au latex dans le cadre de leur utilisation pour l'exclusion de la TVP, et des problèmes d'interprétation des résultats. Il était donc nécessaire de réaliser une mise au point sur les indications et les limites des différents tests présents sur le marché. L'Afssaps a ainsi procédé à la réévaluation des notices des réactifs de dosage des D-dimères en vue d'améliorer la qualité de l'information délivrée. Une information aux utilisateurs a été mise sur le site Internet de l'Afssaps.

### Evaluation des réactifs d'Hémoglobines Glyquées HbA1c

En 2001, des recommandations nationales et internationales (SFBC, ANAES, DCCT, UKPDS) préconisaient le dosage de l'HbA1c pour le suivi glycémique des patients diabétiques, et l'utilisation de réactifs standardisés. Elles s'appuyaient sur des études prospectives réalisées sur des patients diabétiques de type 1 ou 2. Le marché français comptait alors 59 réactifs dosant soit l'hémoglobine glyquée totale, soit l'HbA1, soit l'HbA1c, avec une grande disparité dans les valeurs usuelles et les performances techniques. C'est pourquoi l'Afssaps a engagé une réévaluation des notices basées sur un cahier de charges qui regroupe les recommandations précitées.

A l'annonce de cette étude, les industriels ont supprimé l'enregistrement de 21 réactifs. En avril 2002, l'étude des notices a porté finalement sur 36 réactifs. En mai 2003, 21 réactifs ont répondu aux critères des recommandations. Ainsi les utilisateurs disposent dans les notices des éléments nécessaires pour assurer un meilleur suivi glycémique grâce à une harmonisation des valeurs usuelles, des objectifs thérapeutiques et de la qualité des réactifs.

### Evaluation des tests rapides streptocoques

Dans le cadre de ses missions d'évaluation des produits de santé, l'Afssaps a réalisé en juillet 2002 une évaluation comparative de 16 tests de diagnostic rapide des angines à Streptococcus pyogenes (TDR) présents alors sur le marché français.

L'étude a été réalisée dans 3 sites experts selon un protocole validé par la Commission consultative d'enregistrement des réactifs de l'Afssaps dans le but de préciser à leurs utilisateurs certaines caractéristiques analytiques et pratiques de ces réactifs.

Cette étude présente un volet analytique, réalisée sur un même panel de dilutions de 4 souches différentes de Streptococcus pyogenes de référence afin de déterminer dans les mêmes conditions méthodologiques le seuil de détection des différents réactifs. Sur les 3 sites experts, chaque réactif a été testé vis-à-vis des 4 souches par deux personnes différentes. Les seuils de détection ont été calculés à partir des résultats exprimés en unités formant colonie par ml (UFC/ml). En ce qui concerne la sensibilité analytique, les réactifs les plus performants sont ceux qui présentent les seuils permettant de détecter la plus faible concentration bactérienne à savoir 105 UFC/ml.

Dans le but d'une utilisation en cabinet médical, l'Afssaps a complété ce travail analytique par une étude de la présentation et de la maniabilité des réactifs. Elle a ainsi évalué la praticabilité des dispositifs, la qualité de leur présentation, la facilité de lecture et de réalisation des tests. Un score a été établi pour chacun.

Au final, une classification de ces 16 dispositifs en termes de sensibilité analytique (seuil de détection) et praticabilité (score) a été réalisée. Un Poster présentant les résultats a été présenté à la RICAI (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse) en 2003.

### Evaluation des cartes de contrôle ultime au lit du malade

L'Afssaps a réévalué la qualité technique et la présentation des dispositifs de contrôle ultime au lit du malade présents sur le marché français. Ces dispositifs sont utilisés par des infirmières ou des médecins lors de la réalisation du contrôle pré-transfusionnel au lit du malade. Ce contrôle participe à la sécurité transfusionnelle et est indispensable avant toute transfusion. Il a pour but de vérifier l'identité du receveur et de vérifier la compatibilité entre les données immuno-hématologiques du receveur et celles de la poche de sang à transfuser.

Cette étude multicentrique a comporté une évaluation de la présentation du dispositif, une évaluation technique réalisée sur 6 sites de l'Etablissement Français du Sang et au Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins ainsi qu'une évaluation pratique réalisée par des infirmières. A l'issue de cette réévaluation, certains fabricants ont décidé de ne plus commercialiser leurs dispositifs, et en ont informé leurs utilisateurs. Tous les fabricants ont procédé à des améliorations de présentation et certains dispositifs ont été améliorés sur le plan technique. Dans le cas où le dispositif permet de tester plusieurs concentrés érythrocytaires pour un même receveur, il a été décidé de limiter à 3 le nombre de concentrés érythrocytaires par dispositif et de réserver ces présentations multipoches aux cas de transfusion massive. Une information aux utilisateurs a été mise sur le site Internet de l'Afssaps.

### Le 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 de 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 constitue et tient à jour le fichier des laboratoires publics ou privés : il compte à ce jour 5299 participants. En retour, chaque laboratoire verse une redevance forfaitaire annuelle.

En 2003, le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale a concerné près de 5300 structures privés et publiques.

Laboratoires inscrits au Contrôle National de qualité	Nombre
Laboratoires privés ou assimilés	4106
Laboratoires hospitaliers	939
Laboratoires EFS	166
Laboratoires des Centres anti-cancéreux	34
Laboratoires des Armées	22
Laboratoires «empreintes génétiques»	22
<b>TOTAL</b>	<b>5299</b>

Bien que le nombre de laboratoires inscrits dans le fichier soit sensiblement le même depuis 1998, plus de 850 mises à jour ont été effectuées en 2003 en raison des restructurations, des créations ou des fermetures des laboratoires.

Type de mise à jour	Nombre
Création	63
Modification	745
Radiation	59
<b>Total mises à jour</b>	<b>867</b>

Catégorie des opérations	Nbre d'opérations en 2003	Nbre maximum de laboratoires contrôlés
Allergie	1	2276
ARN VHC	1	165
ARN VIH	1	137
Bactériologie	2	4284
Biochimie	2	3951
Blot VIH	1	188
Cellules souches CD34	1	74
Détermination du HLA-B27	1	81
Dosage des médicaments	1	1924
Dosage des stupéfiants	1	44
Empreintes génétiques	2	32
Gazométrie sanguine	1	958
Hématologie	3	4434
Histocompatibilité	4	51
Hormone de croissance	2	114
Hormonologie-Marqueurs tumoraux	2	3023
Immunopathologie	2	2498
Parasitologie	2	4255
Plombémie	4	69
Sérologie virale	2	3943
<b>Total opérations</b>	<b>36</b>	

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. Le calendrier prévisionnel des opérations, qui avait été profondément perturbé en 2002, a pu être majoritairement suivi en 2003. Néanmoins, un certain nombre d'analyses n'ont pu être contrôlés, par manque de prestataires pour la préparation de certains types d'échantillons. Ces opérations ont représenté plus de 56 000 dossiers traités et plus d'une centaine d'analyses différentes ont été contrôlés.

Certaines analyses proposées ont continué à être particulièrement suivies, notamment le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c dans le cadre du plan de lutte contre le diabète organisé par le ministre de la santé.

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 5 septembre 2001 fixant les modalités du dépistage et des analyses prévu par le décret n°2001-751 du 27 août 2001 relatif à la recherche de stupéfiants pratiquée sur les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation routière, un opération de contrôle de qualité de 44 laboratoires, a été mise en place pour la première fois en 2003.

## Surveiller les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* consiste à recueillir et évaluer les signalements d'incidents relatifs aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, dans la cadre de la matériovigilance et de la réactovigilance.

Le principe retenu avec la création d'un département unique de vigilance était d'organiser les activités autour du métier de vigilance tout en conservant les spécificités techniques liées aux produits avec des unités dédiées. Le département de vigilance devrait ainsi permettre d'organiser une gestion commune des déclarations DM et DIV, de développer le retour d'information vers les déclarants et d'adapter les méthodologies sur la base des expériences acquises en réactovigilance et matériovigilance. Cette évolution est en cohérence avec le fonctionnement européen et les organisations des autres agences européennes, et permet une optimisation des méthodologies et un partage d'expérience DM/DIV.



Actions engagées

LIBELLES	Nombre
Interdiction ou limitation de la mise sur le marché à l'initiative de l'Agence	1
Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs à l'initiative de l'Agence	9
Rappel fabricant : Dossiers classés	364
Dossiers en cours	67
Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant	84
Modification de la fabrication	104
Modification de la conception	212
Mise à niveau ou réparation	273
Mise à niveau du parc	83
Modification du système qualité	74

### La matériovigilance

#### Répartition du nombre de signalements par type de dispositif médical

Type de DM	Répartition du nombre de signalements			
	2002	%	2003	%
Matériels	1182	18,4	1466	20,6
Dispositifs consommables	3258	50,7	3441	48,5
Implantables	1967	30,6	2178	30,7
Autres types de DM	19	0,3	16	0,2
<b>TOTAL</b>	<b>6426</b>	<b>100</b>	<b>7101</b>	<b>100</b>

Le nombre de signalements a augmenté de 10,5 % entre 2002 et 2003.

La répartition des incidents par criticité a évolué. Le pourcentage d'incidents de criticité 4 a évolué pour atteindre 23,5% en 2003 contre 15% en 2002 et celui de criticité 3 est passé de 40% à 50,5%. Parallèlement les signalements d'incidents de faible criticité ont diminué. 25% des incidents déclarés étaient de criticité 1 en 2002 contre 10,5% en 2003, 20% des signalements étaient de criticité 2 e, 2002 contre 15,5% en 2003.

La majorité des signalements sont toujours émis par les établissements de santé (73%).

9 recommandations ou informations ont été émises par l'Agence à l'attention des utilisateurs notamment :

- une information sur certains lots de prothèses fémorales SEM III titane fabriqués par la société Science et Médecine entre janvier 1997 et mars 2001 destinée aux chirurgiens orthopédistes concernés ;
- une information à l'attention des directeurs d'établissement de santé et des correspondants locaux de matériovigilance sur les lits médicaux à hauteur variable suite à plusieurs signalements d'incidents de matériovigilance impliquant des piégeages de patients sous des lits médicaux à hauteur variable de différentes marques ;
- des recommandations d'utilisation des DM de récupération de sang péri-opératoire ;
- une information à destination des établissements de santé ayant reçu des endoprothèses Cypher de la société Cordis ;
- un avis de sécurité concernant le nettoyage et la désinfection des endoscopes équipés des canaux auxiliaires ;
- un retour d'information sur les bronchoscopes Olympus adressé à l'ensemble des établissements de santé suite aux différentes alertes envoyées en 2002 ;
- des recommandations de vérification du dispositif d'évacuation de l'hélium des appareils d'imagerie par résonance magnétique ;
- une actualisation des recommandations de suivi radiologique des patients porteurs de sondes de stimulation cardiaque Telectronics Accufix et EnCor adressée aux directeurs d'établissements de santé et correspondants locaux de matériovigilance pour diffusion aux services de cardiologie ;
- une information et des recommandations concernant les bronchoscopes Pentax.

Par ailleurs, 10 informations/recommandations émises par les fabricants ont été validées par l'Agence avant diffusion aux établissements de santé et 15 retraits de lots de dispositifs ont été effectués par les fabricants en accord avec l'Agence.

#### Événements marquants en 2003

##### Lits médicaux à hauteur variable

Un certain nombre de déclarations de matériovigilance ont rapporté des piégeages de patients sous des lits médicaux à hauteur variable, dont certains ont entraîné le décès du patient. L'enquête a mis en cause la pédale de commande de la hauteur variable. L'Afssaps a diffusé le 25 février une information sur ce sujet. Cette information indiquait notamment quelle population était la plus «à risques» (services de gériatrie ou de long séjour, patients désorientés, faibles ou agités) et donnait des précautions pouvant contribuer à la prévention de ce type d'incidents (ramener le lit en position basse en dehors des soins, inhiber certaines commandes, ...).

##### Défaut du dispositif d'évacuation de l'hélium gazeux d'appareils d'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Suite à 2 incidents dus à un défaut du dispositif d'évacuation de l'hélium gazeux d'appareils d'imagerie par résonance magnétique (IRM) rapportés à notre homologue, l'autorité compétente du Royaume-Uni (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), l'Afssaps a émis le 23 juin des recommandations de vérification du dispositif d'évacuation de l'hélium gazeux. En effet, lorsqu'un «quench» (= perte soudaine de supraconductivité de la bobine de l'aimant) se produit, l'hélium liquide de l'aimant supraconducteur se vaporise très rapidement en hélium gazeux et plus d'un millier de mètres cubes d'hélium gazeux peuvent être libérés en quelques minutes. L'objectif de ces recommandations était d'attirer l'attention des chefs de service de radiologie et des ingénieurs biomédicaux des centres équipés d'appareils d'IRM sur ce risque et de leur demander de prendre des dispositions afin de vérifier que le dispositif d'évacuation de l'hélium gazeux permet de garantir la bonne évacuation de l'hélium gazeux si un «quench» se produit.

##### Incidents provoqués par des sondes de stimulation cardiaque

A la suite d'incidents graves provoqués par des sondes de stimulation cardiaque Telectronics utilisant la technique du fil de rétention, un arrêté de retrait du marché concernant notamment les sondes en forme de «J» Accufix Atrial (330-801, 329-701, 033-812) et les sondes auriculaires bipolaires à fixation passive du type EnCor (330-854, 033-856) avait été pris le 10 janvier 1996. Les lettres-circulaires 09 du 1<sup>er</sup> février 1995 et 954604 du 20 décembre 1995 précisaient la conduite à tenir concernant respectivement les sondes Accufix Atrial «J» et les sondes EnCor et Enguard. La lettre-circulaire n°97-1229 du 14 février 1997 avait pour objectif d'actualiser les recommandations relatives au suivi des patients porteurs de ces sondes. L'Association de Défense des Porteurs de Sondes Cardiaques Défectueuses a informé l'Afssaps de difficultés rencontrées par certains patients concernant leur suivi radiologique. Après avis de la Commission nationale de matériovigilance, l'Afssaps a diffusé le 7 août 2003 une réactualisation de ces recommandations précisant la nature et la fréquence des contrôles radiologiques à effectuer pour les patients porteurs de sonde de stimulation cardiaque Telectronics.

##### Cas de péritonites survenus sur des patients utilisant certains systèmes de dialyse péritonéale

Plusieurs cas de péritonites survenus sur des patients utilisant les systèmes de dialyse péritonéale Gambro ont fait l'objet de signalements de matériovigilance. En accord avec l'Afssaps, la société Gambro a informé, le 18 décembre, l'ensemble de ses clients de l'augmentation du nombre élevé de péritonites à Gram négatifs rapportés chez des patients utilisant leurs systèmes de dialyse péritonéale, en particulier en dialyse péritonéale automatique (DPA). Il était demandé aux destinataires de cette information de ne plus mettre de nouveau patient en DPA sur systèmes Gambro dans l'attente de la mise en place d'un protocole d'étude clinique. La diffusion prochaine de nouveaux protocoles visant à détailler les règles d'asepsie à suivre lors de l'utilisation de ces systèmes ainsi que des modifications de conception étaient également annoncées dans ce courrier d'information.

Plusieurs informations ou recommandations ont fait suite à des défaut de désinfection sur des fibroscopes :

- 26 mars, diffusion d'un avis de sécurité concernant le nettoyage et la désinfection des endoscopes (canaux auxiliaires). La multiplication des endoscopes à canaux auxiliaires pouvant accroître un risque de défaut de désinfection, dû soit à une méconnaissance de l'existence de ce canal auxiliaire sur les endoscopes, soit à un non respect des recommandations du fabricant, l'Afssaps a émis des recommandations à destination des utilisateurs et des équipes chargées du lavage et de la désinfection des endoscopes. Cet avis de sécurité a été diffusé en parallèle à une note diffusée par la société Olympus le 21 mars 2003 concernant le nettoyage et la désinfection du canal auxiliaire de lavage des endoscopes gastriques Olympus, gamme Exera.
- 28 avril, retour d'information suite aux alertes de mars 2002 concernant les bronchoscopes Olympus. Fin 2001/début 2002, une défectuosité de certains bronchoscopes Olympus (réf. BF 40, BF 240 et BF 160) et quelques cas d'infection respiratoire bactérienne pouvant être en rapport avec cette défectuosité ont été rapportés aux Etats-Unis. La défectuosité (sur certains dispositifs, l'extrémité proximale du canal à biopsie présentait du jeu et pouvait être dévissée, créant ainsi un espace propice à la prolifération bactérienne) avait été identifiée sur des bronchoscopes de cette marque en France. En mars 2002, 2 messages d'alerte avaient été diffusés par l'Afssaps, informant les utilisateurs des mesures à prendre en relation avec cette défectuosité. Le 28 avril 2003, un retour d'information a été diffusé par l'Afssaps.
- 18 septembre, informations/recommandations concernant les bronchoscopes Pentax. Suite à la déclaration à l'Afssaps de six cas de contamination de bronchoscopes Pentax de type FB15 et FB18 utilisés dans des services de réanimation, il a été mis en évidence que les pratiques de nettoyage-désinfection de ces bronchoscopes n'étaient pas toujours conformes aux recommandations préconisées par le fabricant dans la notice d'utilisation du dispositif. De plus, il est apparu que la conception de la pièce d'entrée du canal opérateur des bronchoscopes favorisait l'accumulation de souillures à cet endroit et augmentait le risque de contamination de cette zone. Afin de réduire ce risque et en accord avec l'Afssaps, la société Pentax a décidé de procéder à une modification technique des bronchoscopes concernés (1055 dispositifs) et des fibroscopes de

même conception (61 dispositifs). L'Afssaps a diffusé des informations/ recommandations concernant ces bronchoscopes demandant aux centres utilisateurs de vérifier le respect des pratiques de nettoyage-désinfection et de réaliser des contrôles pour prélèvements bactériologiques sur les bronchoscopes avant la mise en œuvre de la modification prévue par Pentax. Il était également rappelé la nécessité de signaler à l'Afssaps, en matière de vigilance, les cas de contamination d'endoscopes et en cas de mise en évidence ou de suspicion de contaminations de patients, de les signaler selon les procédures relatives au signalement des infections nosocomiales.

### La réactovigilance

La réactovigilance a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un DMDIV. Ces incidents sont définis comme toute défaillance ou altération des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV susceptible d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes.

La réactovigilance s'applique dans le cadre du marquage CE à l'ensemble des DMDIV dont notamment :

- les réactifs de biologie médicale y compris les étalons et contrôles,
- les automates d'analyses de biologie médicale y compris leurs logiciels embarqués,
- les dispositifs pour auto-diagnostic,
- les dispositifs utilisés en anatomo-cytopathologie,
- les récipients pour échantillons

Ce système de vigilance repose sur l'obligation faite par la loi de transposition de la directive européenne des DMDIV, aux professionnels de santé utilisateurs comme aux industriels du diagnostic *in vitro* de signaler sans délai à l'Afssaps les incidents et risques d'incidents dont ils ont connaissance. A l'Afssaps le traitement des informations ainsi recueillies est assuré par l'unité de réactovigilance, placée dans le département des vigilances de la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM).

Cette année aura été marquée par le développement des échanges d'informations entre autorités compétentes grâce à la rédaction de rapports de vigilance standardisés envoyés dès que des mesures sont envisagées.

### Nombre de signalements et répartition des signalements par type de DMDIV

	2001	2002	2003
Nombre de signalements	137	213	296
% de signalements concernant les réactifs	59%	65%	69%
% de signalements concernant les automates	11%	14%	14%
% de signalements concernant les autotests	1%	9%	10%
% de signalements concernant les tubes de prélèvements ou des accessoires	29%	12%	7%

### Origine des signalements

	2001	2002	2003
Biologistes	48%	38%	34%
Industriels	27%	47%	49%
Autres (1) EFS, EFG, CNQ, AC, ...	25%	15%	17%

(1) Etablissement Français du Sang, Etablissement Français des Greffes, Contrôle National de Qualité, Autorités Compétentes

### Événements marquants en 2003

Plusieurs signalements français et européens d'incidents liés à l'utilisation de certains lecteurs de glycémie chez des patients diabétiques sous dialyse péritonéale par Icodextrine (Extaneal®, Baxter) ont été rapportés en 2003. Ces incidents de type hypoglycémie potentiellement grave sont imputables à l'interférence du maltose (produit du métabolisme de l'Icodextrine) avec l'enzyme utilisée (GDH-PQQ) pour la mesure de la glycémie capillaire avec ces dispositifs. La surestimation des glycémies qui en résulte est à l'origine d'hypoglycémie médicalement induite.

Le travail entrepris par l'Afssaps en 2003 a consisté à :

- rechercher les lecteurs de glycémie sur le marché en 2003 qui utilisent le système enzymatique incriminé,
- faire énoncer clairement dans leurs notices qu'ils ne doivent pas être utilisés chez des patients sous Icodextrine (restriction d'utilisation),
- rechercher avec les fabricants concernés, la meilleure stratégie d'information des professionnels de santé sur ce sujet.



## Contrôler et inspecter les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

### Contrôler en laboratoire les dispositifs médicaux (site de Montpellier)

Les enquêtes thématiques réalisées en 2003 ont donné lieu à 80 bulletins d'analyse correspondant à 4 enquêtes thématiques :

- le contrôle de marché des gants en latex (stériles ou non stériles/poudrés ou non poudrés) avec pour objectif après l'évaluation de la teneur moyenne en protéines extractibles (2002), la quantification des protéines allergisantes à l'aide d'un test faisant l'objet d'un essai européen inter-laboratoires auquel deux sites de la DLC ont participé (Montpellier et Saint-Denis),
- les prothèses mammaires remplies de gel de silicone. Les résultats de l'étude de marché des prothèses en gel de silicone sur la diffusion du silicone ont amené la DLC à poursuivre des travaux en collaboration avec le LNE en vue de la normalisation d'une méthode permettant d'étudier le relargage du silicone,
- les désinfectants à l'acide péracétique (APA) pour matériel endoscopique : développement d'une méthode de dosage de l'APA par HPLC ; contrôles microbiologiques (bactéricidie et tuberculocidie). Ces contrôles ont mis en évidence des produits (3 sur les 7 formulations testées) non-conformes aux revendications du fabricant,
- les contrôles de stérilité de 26 lots de pansements «stériles» provenant de la grande distribution qui se sont tous révélés conformes.

### Inspecter les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*

En 2003, le travail fourni a porté sur la participation à la rédaction de textes réglementaires et l'élaboration de référentiels d'inspection :

- participation à la rédaction des nouveaux textes réglementaires et leurs modalités d'application, notamment concernant :
  - les futures dispositions réglementaires nationales (décret et arrêtés) transposant la directive 98/79/CE, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
  - les décrets de déclaration d'établissement DM/DMDIV ;

- les arrêtés relatifs au décret EURATOM 2002-460 publié le 4 avril 2002 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants ;
- les modifications de la directive 93/42/CE ;
- élaboration d'outils et de référentiels pour l'instruction des demandes d'autorisation de fabrication, d'importation, d'exportation, de détention, de distribution de DM ou de DMDIV contenant des radionucléides ou de réalisation d'essais sur les DM émetteurs de rayonnements ionisants destinés à des fins médicales (EURATOM) ;
- élaboration d'outils et de référentiels pour l'instruction des demandes d'agrément des organismes de contrôle qualité externe des DM (installations de mammographie analogique), agrément délivré par le directeur général de l'Afssaps ;
- élaboration d'outils et de référentiels spécifiques aux types de dispositifs médicaux fabriqués par les sites inspectés.

#### L'inspection sur site des dispositifs médicaux

En 2003, 48 inspections et 14 instructions de dossiers ont été réalisées. Les objectifs poursuivis ont été établis en partie sur la base de :

- la reconduction du programme thématique pluriannuel pour les fabricants de prothèses orthopédiques articulaires (11) et de lentilles de contact (3), ainsi que pour les sous-traitants de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (7) ;
- la mise en œuvre de nouveaux thèmes d'inspection pluriannuels des organismes de contrôles qualité externes (10 inspections et 11 instructions de dossier), des fabricants, importateurs, exportateurs, détenteurs ou distributeurs de DM contenant des radionucléides (1 instruction de dossier) et des sous-traitants de nettoyage et de conditionnement de dispositifs médicaux (2), initiés au deuxième trimestre 2003 ;
- la poursuite de missions de ré-inspections de sites ayant fait l'objet, en 2001 ou 2002, de demandes de mise en conformité (5), afin de s'assurer de la mise en œuvre, par les industriels, des mesures nécessaires.

Les inspections des sites industriels ont mis en évidence les contraintes de la «nouvelle approche», notamment en terme de documentation technique et de maîtrise des activités sous-traitées.

Ainsi, l'Agence a enregistré un nombre croissant d'avertissements (18) et de demandes de mise en conformité (79, dont une majorité concerne les inspections des sous-traitants de stérilisation), ayant conduit pour certaines d'entre-elles à des décisions de police sanitaire (2). Dans le cadre du programme d'évaluation établi par la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux de l'Agence pour 2003, des inspections permettant le recueil de données et de documents ainsi que le prélèvement de produits ont été réalisées (3).

La communication entre l'organisme notifié (habilité) et l'Afssaps a donné lieu en 2003, à la poursuite de la thématique d'inspection suite au retrait de certificats de marquage CE par cet organisme (1). Par ailleurs, l'instruction de dossiers de demande d'habilitation (2), dans le cadre des directives 90/385/CEE et 93/42/CE, a été réalisée en 2003. Dans la continuité des exercices menés en 2002 et 2001, les travaux se sont poursuivis, en partenariat avec les autres autorités sanitaires des Etats membres de l'Union européenne pour harmoniser la surveillance des organismes notifiés et pour évaluer les organismes tierce partie dans le cadre des accords de reconnaissance mutuelle entre les Etats-Unis et l'Union européenne.

#### L'inspection sur site des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

En 2003, 25 missions d'inspection ont été réalisées et 1 instruction de dossier.

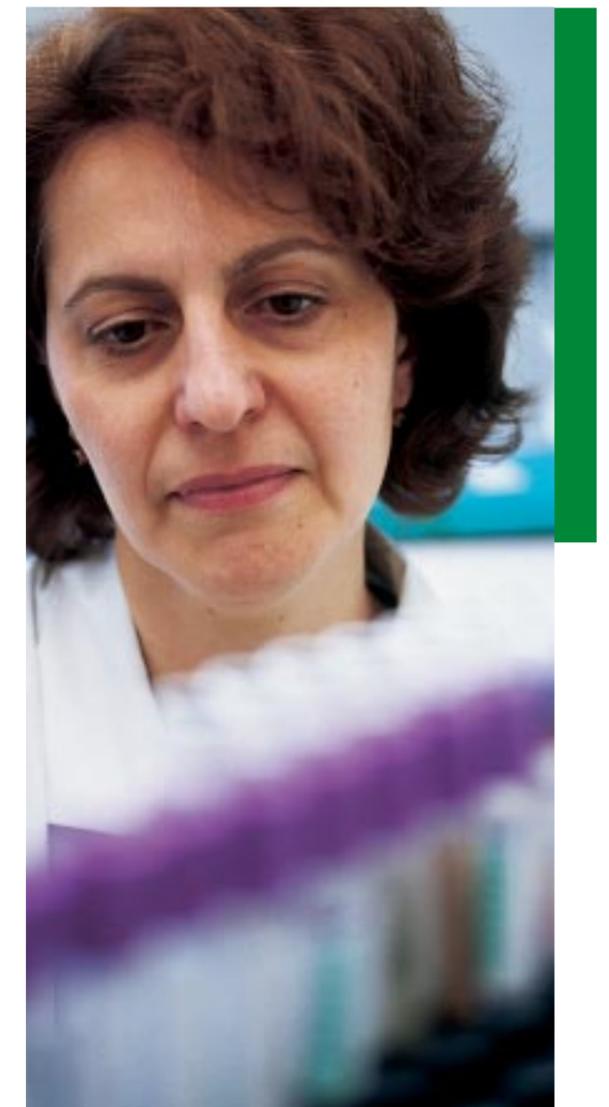
Les thèmes abordés l'année précédente ont tous été reconduits. Les inspections ont porté plus particulièrement sur les modalités mises en œuvre par les établissements pour réaliser les activités relatives à la fabrication (8) et à la distribution (7) des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, ainsi que sur les modalités de gestion des informations relatives à la vigilance (7), dont pour certaines en association avec la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (2).

L'introduction sur le marché de dispositifs marqués CE conformément aux dispositions de la directive 98/79/CE, a permis de poursuivre un programme d'inspection fondé sur la surveillance du marché (3), afin de vérifier le respect des dispositions relatives aux produits et aux activités.

L'ensemble de ces inspections a permis ainsi

de sensibiliser les industriels aux contraintes propres à la directive de type «nouvelle approche» en terme de documentation pour garantir la qualité des produits et contribuer à la prévention des risques sanitaires. Dans ce domaine, les inspections réalisées ont conduit à l'émission de 3 avertissements et 3 demandes de mise en conformité.

La fin de l'année 2003 a permis l'initiation d'un programme thématique relatif aux demandes d'autorisation au titre de la réglementation EURATOM. Dans ce cadre, la recevabilité du dossier de demande d'autorisation a été instruite (1).



## L'admission au remboursement des dispositifs médicaux

La Loi de financement de la sécurité sociale (n°99-1140 du 29 décembre 1999) définit les nouvelles modalités d'inscription, sur la liste des produits et prestations remboursables (LPP), des dispositifs médicaux (DM) 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.

«Le remboursement par l'assurance maladie des dispositifs médicaux à usage individuel, des tissus et cellules issus du corps humain quel qu'en soit le degré de transformation et de leurs dérivés, des produits de santé autres que les médicaments visés à l'article L. 162-17 et des prestations de services et d'adaptation associées est subordonnée à leur inscription sur une liste établie après avis d'une commission dont le secrétariat est assuré par l'Afssaps. L'inscription est effectuée soit par la description générique de tout ou partie du produit concerné, soit sous forme de marque ou de nom commercial. L'inscription à la liste peut elle-même être subordonnée au respect de spécifications techniques, d'indications thérapeutiques ou diagnostiques, et de conditions particulières de prescription et d'utilisation.»

### La commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP)

Depuis sa création en mai 2001, la CEPP s'est réunie 7 fois en 2001, 18 fois en 2002 et 21 fois en 2003.

Son activité est en constante progression avec 42 dossiers évalués en 2001, 105 dossiers en 2002 et 148 dossiers en 2003.

Inscriptions sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L.165-1 du code de la Sécurité Sociale	Juillet 2001 à décembre 2001	2002	2003
Nombre de dossiers examinés pour une première inscription	39	65	120
Nombre de dossiers examinés pour un renouvellement d'inscription	3	33	21
Nombre de dossiers examinés pour une modification des conditions d'inscription (ex : extension d'indication)	-	8	7
Propositions de lignes génériques	3	5	4
Réponses à saisines (émanant de DGS/DSS et auto-saisines de la CEPP)	1	7	6

Les modes d'inscription sur la Liste des produits et prestations (LPP) 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 n° d'agrément ayant été abrogée, la CEPP a été amenée à se prononcer sur les modalités d'inscription d'un certain nombre de classes à produits relevant auparavant de cette procédure. A l'occasion de l'examen de certains dossiers, la CEPP a proposé l'actualisation de libellés et/ou de 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 2003, 8 groupes ont été mis en place tandis que 5 groupes ont poursuivi leurs travaux, représentant un total de 34 réunions.

La CEPP peut adopter, à son initiative ou à la demande d'autres administrations, des recommandations pour l'inscription sous description générique de catégories de DM : 3 en 2001, 5 en 2002 et 4 en 2003.

## Les produits cosmétiques

### La réglementation européenne du produit cosmétique

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<sup>e</sup> version de cette directive a été transposée en droit français par la loi du 1er 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. Depuis, la directive a fait l'objet en 2003 d'une 7<sup>e</sup> modification dont la transposition doit être achevée pour septembre 2004.

La législation française définit :

- le 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.

Ces définitions sont complétées dans le décret 2000-569 (article R. 5263 à R. 5264-1) par :

- 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.

En France, trois organismes ont été désignés pour assurer le contrôle 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).

Pour le produit cosmétique, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché.

Comme le précise 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 présentent 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 encadre 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

### Actualité réglementaire

2003 a été marquée par la parution, après 3 années de préparation, du 7<sup>e</sup> amendement de la directive cosmétique 76/768/CEE le 27 février 2003. Cette directive, très attendue sur le plan de l'expérimentation animale prévoit notamment :

- l'interdiction de réaliser des tests animaux sur les produits cosmétiques finis à partir du 11 septembre 2004 dans l'Union Européenne ;
- l'interdiction de réaliser des tests animaux sur les ingrédients au fur et à mesure de la validation de méthodes alternatives avec une interdiction définitive le 11 mars 2009 ;
- l'interdiction totale de commercialisation des produits cosmétiques testés sur animaux (produits finis et ingrédients) à compter du 11 mars 2009 (à l'exception des tests de toxicocinétiques, doses répétées et toxicité pour la reproduction pour lesquels il n'existe à ce jour aucune méthode alternative à l'étude et qui sont autorisés jusqu'en 2013 sauf dérogations) ;
- l'interdiction de substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction de catégorie 1 et 2 avec, pour les catégories 3 une possibilité d'être utilisées seulement après avoir reçu une autorisation explicite du SCCNFP (comité scientifique des produits cosmétiques et non alimentaires rattaché à la Commission) ;
- l'étiquetage sous leur dénomination INCI de 26 substances allergisantes utilisées dans les compositions parfumantes ;
- l'apposition d'une date de durabilité après ouverture pour les produits cosmétiques ayant une durabilité supérieure à 30 mois ;
- l'élaboration de lignes directrices concernant la revendication sur l'étiquetage d'absence d'expérimentation animale ;
- une évaluation spécifique des produits réservés à l'hygiène intime externe et des produits destinés aux enfants en bas âge (moins de 3 ans).

La directive prévoit que la transposition se fera au plus tard le 11 septembre 2004.

### Faits marquants 2003

Les trois groupes de travail relatifs aux ingrédients, aux essais cliniques et à la cosmétovigilance se sont réunis 14 fois. 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.

La mise en place d'une phase pilote de cosmétovigilance a pour objectif d'évaluer la prévalence des notifications d'effets indésirables pouvant être faites par les médecins dermatologues. Par ailleurs, un groupe de travail sur les produits solaires a été officiellement créé le 12 mai 2003 avec pour principales missions l'harmonisation, et l'élaboration de recommandations relatives à l'étiquetage des produits solaires pour une meilleure information du consommateur quant aux règles de bon usage de ces produits, ainsi que celles relatives au bon usage du soleil. Enfin, une réflexion sur l'évaluation de la sécurité des huiles essentielles a en outre été initiée par la mise en place d'un groupe de travail.

Par ailleurs, ont été élaborés :

- un formulaire standardisé de recueil des effets indésirables à destination des professionnels de santé et des industriels ;
- un projet de recommandation relatif aux essais cliniques portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champs de l'application de la loi Huriet ;
- un projet d'avis aux fabricants concernant les bonnes pratiques de laboratoire (dont la directive est en cours de transposition) ;
- un projet d'avis aux fabricants concernant l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient utilisé dans un produit cosmétique (pour le dossier de sécurité d'un produit cosmétique).

### Travaux et expertise conduits par la commission de cosmétologie

En 2003, la commission de cosmétologie a traité les thèmes suivants :

- transposition des directives 2002/34 (26<sup>e</sup>), 2003/1 (27<sup>e</sup>) et 2003/16 (29<sup>e</sup>) d'adaptation au progrès technique de la directive 76/768/CEE ;
- mise à jour des dispositions réglementaires sur les ingrédients d'origine animale parallèlement aux dispositions suivies pour le domaine alimentaire au niveau européen et national ;
- analyse de risque de certains éthers de glycol susceptibles d'être utilisés dans les produits cosmétiques et toxiques pour la reproduction ayant pour conséquence une décision de police sanitaire du 5 mai 2003 ;
- évaluation d'ingrédients ciblés, notamment la vitamine A et ses dérivés, l'eucalyptol, la vitamine E, la lawsone, les dérivés de la DHEA, les colorants capillaires, les musks ;
- réflexions relatives à la nécessité d'encadrer l'utilisation du terme hypoallergénique dans les allégations cosmétiques ; définition du logo de durabilité après ouverture.

## Contrôler et inspecter les produits cosmétiques

### Le contrôle en laboratoire (site de Montpellier)

En 2003, les contrôles des produits cosmétiques ont donné lieu à 146 bulletins d'analyse correspondant à des thématiques ciblées.

- Détection de phtalates dans des eaux de toilette disponibles sur le marché national avec 80 échantillons analysés en CPG-masse en vue de la définition d'un seuil acceptable. Les résultats seront analysés par la commission de cosmétologie en 2004.
- Contrôles de la tolérance locale et de la propreté microbiologique de 13 lotions pour bébé et contrôles de qualité microbiologique de 21 crèmes pour bébé. Ce type d'enquête entre dans une stratégie de vision globale de la qualité des produits cosmétiques destinés aux enfants en bas âge.
- Début d'une enquête sur les produits de protection solaire (24 produits) avec notamment mesure des indices, tests d'irritation, tests de phototoxicité. Ces contrôles se sont accompagnés de la poursuite de la participation aux travaux de normalisation internationaux, notamment pour ce qui concerne les thématiques : propreté microbiologique, nitrosamines.

### Le suivi administratif des établissements

Le décret du 23 juin 2000 précise les modalités de déclaration d'un établissement à l'Afssaps. L'Agence a examiné l'ensemble des dossiers d'établissements transmis par les DDASS au moment du transfert de compétence, en veillant notamment à identifier les établissements fermés depuis leur première déclaration ou à obtenir des établissements des déclarations d'activité lorsqu'ils n'avaient pas effectué la démarche. Chacune des déclarations a été examinée au regard des textes en vigueur et a fait l'objet, de demandes de compléments, ou d'une acceptation.

En 2003, aucune mise à jour n'est intervenue.

### L'inspection sur site

#### Inspection des essais cliniques

L'inspection des essais cliniques 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.

#### Inspection des sites de fabrication

72 inspections ont été conduites sur les sites de fabrication ou d'importation de produits cosmétiques.

50 inspections (69%) ont été réalisées dans le cadre de la poursuite du programme ESST initié en 2001, portant sur 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. Ces 50 inspections ont été réalisées dans des établissements fabriquant plus particulièrement des produits solaires, d'une part en raison de la vulnérabilité accrue au prion d'une peau potentiellement lésée par le soleil, d'autre part, pour tenter d'apporter une contribution de terrain au groupe de travail «solaires» mis en place en 2003.

Les produits solaires destinés à l'exportation en Australie et au Canada ont dans ces pays, le statut de médicaments et les établissements qui les fabriquent sont à inspecter sous le référentiel BPF Médicament : 17 missions (soit 24%) ont été réalisées dans le cadre d'accords de reconnaissance mutuelle avec le Canada et ont permis l'établissement de 11 certificats BPF à ce jour.

3 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 mais également à la suite de signalement au département des alertes. Ces enquêtes ont permis de recueillir des informations utiles sur les causes possibles de ces effets indésirables.

2 enquêtes ont porté plus particulièrement sur des produits contenant des ingrédients interdits (hydroquinone, liquide amniotique).

Enfin, au cours de chacune 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.

## Autres activités

### Le contrôle en laboratoire des autres produits

Cette activité réalisée sur le site de Saint-Denis concerne les plantes, les produits de nutrition, et l'homéopathie.

#### Plantes

##### Surveillance de marché

Plusieurs contrôles qualité ont été réalisés à la demande de l'inspection : des gélules de Fenugrec, de Bruyère, d'Eleuthérocoque ; un produit à base de rhizome de Cimicifuga ; des échantillons de badiane ont été analysés en 2003. Suite à ces contrôles, 12 bulletins d'analyse (12 lots) ont été émis dans un contexte d'urgence avec un taux de non conformité de 42%.

Dans le cadre d'études de surveillance de marché organisées par la Direction européenne de la qualité du médicament, une analyse complémentaire a eu pour but d'évaluer la fiabilité de la substance de référence dans le dosage de la racine de valériane (MSS016 préalablement étudiée en 2002).

#### Pharmacopée

Une activité de mise au point a concerné des projets de monographies de plantes chinoises pour la Pharmacopée française. Les monographies de Sanguisorbe (racine), de Bistorte (rhizome), du Carthame (fleur) sont entrées dans ce cadre en 2003. L'analyse comparative de plusieurs lots est nécessaire pour établir les normes des essais retenus. Ainsi, 10 bulletins d'analyse ont concerné le développement de monographies pharmacopées.

L'étude expérimentale de projets européens de monographies a concerné le Benjoin du Laos, le Benjoin de Sumatra, les huiles essentielles

de Badiane et d'Anis. Quelques modifications sur les plans technique et rédactionnel ont été proposées au terme de ces vérifications.

Les contrôles des monographies pharmacopées ont conduit à l'élaboration de 8 bulletins d'analyse complétés dans les cas utiles par des rapports synthétisant les remarques et les propositions.

#### Homéopathie

##### Pharmacopée

Les travaux en homéopathie ont essentiellement porté sur les monographies nationales. Ils ont consisté à évaluer les monographies de souches homéopathiques pour la Pharmacopée française, en vue de révision. Des observations ont été réalisées sur 12 notes techniques Pro Pharmacopoea (NTPP). Deux d'entre elles ont donné lieu à des travaux expérimentaux : il s'agit des teintures mères d'Apis mellifica et Cocculus indicus. Ainsi 12 évaluations de monographie et 8 bulletins d'analyse correspondant à des vérifications ont été élaborés.

#### Nutrition

##### Surveillance de marché

Les enquêtes sur les préparations de solutés injectables ont été poursuivies au niveau national, axées sur la composition en substances minérales. Les vérifications de conformité aux spécifications des dossiers d'AMM ont été réalisées sur 10 lots de soluté (10 spécialités différentes). Ces contrôles ont conduit à l'élaboration de 15 bulletins d'analyse avec un taux de non-conformité de 70%.

Deux réponses au fabricant et une note de synthèse concernant les solutés injectables de combinaisons d'électrolytes ont été émises suite à ces analyses.



### L'élaboration de méthodes alternatives

#### Méthodes alternatives à l'expérimentation animale

Dans le cadre du 7<sup>e</sup> amendement de la directive 76/768/CE réglementant les produits cosmétiques, des méthodes alternatives à l'expérimentation animale doivent être rapidement développées et officiellement reconnues. Dans ce contexte réglementaire et pour répondre à des problèmes de santé publique, l'activité de recherche et développement menée sur le site de Montpellier en 2003 s'est concrétisée par la mise en place de méthodes d'évaluation de l'allergie de contact. Plusieurs méthodes ont été développées et évaluées :

- une méthode *in vivo-ex vivo* permettant une réduction du nombre d'animaux utilisés, le «Local Lymph Node Assay (LLNA)/cytokine». Les résultats obtenus feront l'objet d'une publication spécifique en 2004,
- des méthodes *in vitro* utilisant plusieurs modèles cellulaires :
  - les lignées cellulaires dendritiques murines,
  - les lignées cellulaires myéloïdes humaines et murines.

Par ailleurs, une méthode d'évaluation du potentiel phototoxique de produits finis a été développée et validée avec des formulations prototypes. Enfin, l'effort sur le développement de techniques non radioactives s'est poursuivi avec la mise au point d'une méthode de dosage de la prolifération cellulaire utilisable pour l'ensemble des produits de santé (anticancéreux, cosmétiques, biotechnologie, thérapie génique). Les méthodes alternatives développées en 2003 (phototoxicité, allergie de contact, prolifération cellulaire), ont été utilisées pour le contrôle de certains produits cosmétiques et médicaments anti-cancéreux.

De plus, deux méthodes alternatives aux essais permettant d'évaluer les éventuels effets pyrogènes des produits de santé sont actuellement en cours d'étude au sein des laboratoires. Sur le site de Montpellier-Vendargues, ces essais, menés à la fois sur lignée cellulaire et sur sang total, ont conduit à l'élaboration de 35 rapports d'essai portant notamment sur des mesures de libération de cytokines (IL6 et IL1 $\beta$ ) sous l'influence de diverses substances pyrogènes liées aux bactéries gram négatif ou positif.

#### Méthodes d'analyse rapide en microbiologie

Dans le cadre des méthodes rapides alternatives aux méthodes microbiologiques traditionnelles, a été étudié l'intérêt potentiel de la technique par «cytométrie à balayage par marquage au fluorochrome» pour des produits de santé à partir d'un appareillage disponible de façon temporaire (location). Cette étude, effectuée au sein du réseau microbiologie de la direction des laboratoires et des contrôles, a eu pour but de tester la faisabilité de cette méthode pour le contrôle microbiologique de certains médicaments non stériles, produits cosmétiques et dispositifs médicaux. Des essais ont été effectués sur des produits de santé non contaminés, contaminés et artificiellement contaminés. Ces travaux ont été réalisés comparativement avec la méthode de référence par filtration sur membrane de la Pharmacopée européenne. Cette recherche a donné lieu tout d'abord, en 2002, à l'émission de 20 certificats d'analyse en tant qu'études préliminaires et ensuite à la production en 2003 de 82 rapports d'essai et d'un rapport de fin d'étude pour l'étude proprement-dite.

Une nouvelle étude reposant sur le même principe de marquage au fluorochrome, mais sur un appareil différent, méthode dite de «cytométrie en flux», devrait être entreprise prochainement.



## Annexes



**Le budget** 136

**Les interventions financières** 138

**Les taxes et redevances** 139

## Le budget

### Compte de résultat prévisionnel

COMPTES	DEPENSES	BUDGET PRIMITIF 2001	COMPTE FINANCIER 2001	BUDGET PRIMITIF 2002	BUDGET FINANCIER 2003
	<b>Charges de personnel</b>	<b>44 026 290</b>	<b>40 312 862,10</b>	<b>47 055 235</b>	<b>55 336 036</b>
64	CHARGES DE PERSONNEL	38 938 682	37 086 627,77	41 572 362	51 228 708
631,632,633	IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES SUR REMUNERATIONS	3 503 356	3 226 234,33	3 764 166	3 777 292
069	(0692.1) PROVISIONS POUR DEPENSES DE PERSONNELS	1 584 251		1 718 707	330 036
	<b>Autres Charges</b>	<b>27 129 348</b>	<b>27 138 666,03</b>	<b>29 620 439</b>	<b>31 926 133</b>
60	ACHATS ET VARIATIONS DES STOCKS	2 362 960	2 841 350,12	3 234 968	3 311 000
61	ACHATS DE SOUS-TRAITANCE ET SERVICES EXTERIEURS	5 073 218	4 570 083,42	5 592 362	7 365 440
62	AUTRES SERVICES EXTERIEURS	8 355 995	9 078 123,67	10 415 471	11 881 435
635 et 637	AUTRES IMPOTS ET TAXES	54 882	21 956,43	54 882	52 100
65	AUTRES CHARGES DE GESTION COURANTE	4 582 617	5 092 981,53	4 303 434	4 484 158
66	CHARGES FINANCIERES	1 053 423	1 045 523,45	1 017 622	972 000
67	CHARGES EXCEPTIONNELLES	76 225	38 054,39	76 225	60 000
68	DOTATION AUX AMORTISSEMENTS ET AUX PROVISIONS	3 506 327	3 496 162,45	3 735 001	3 800 000
0653	DEPENSES D'INFORMATIQUE ET DE BUREAUTIQUE	2 063 702	954 430,57	1 190 474	
	<b>TOTAL DEPENSES DU COMPTE PREVISIONNEL</b>	<b>71 155 638</b>	<b>67 451 528,13</b>	<b>76 675 674</b>	<b>87 262 169</b>
	<b>Résultat de l'exercice : Bénéfice</b>	<b>74 819</b>	<b>2 339 929,16</b>	<b>944 374</b>	
	<b>TOTAL EQUILIBRE DU COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL</b>	<b>71 230 457</b>	<b>69 791 457,29</b>	<b>77 620 048</b>	<b>87 262 169</b>

### Tableau de financement abrégé prévisionnel

COMPTES	DEPENSES	BUDGET PRIMITIF 2001	COMPTE FINANCIER 2001	BUDGET PRIMITIF 2002	BUDGET FINANCIER 2003
	<b>INSUFFISANCE D'AUTOFINANCEMENT</b>				<b>25 649 910</b>
20,21,23	ACQUISITION D'IMMOBILISATION INCORPORELLES ET CORPORELLES	17 603 512	4 337 950,00	19 537 993	5 818 743
26,27	PARTICIPATIONS ET AUTRES IMMOBILISATIONS FINANCIERES				10 500
481	CHARGES A REPARTIR				
16,17	REMBOURSEMENTS DES DETTES FINANCIERES (Hors C/165)	617 419	617 145,00	670 000	708 000
	<b>TOTAL DES EMPLOIS</b>	<b>18 220 930</b>	<b>4 955 095,00</b>	<b>20 207 993</b>	<b>32 187 153</b>
	<b>APPORT AU FONDS DE ROULEMENT</b>		<b>768 066,00</b>		

### Compte de résultat prévisionnel

COMPTES	RECETTES	BUDGET PRIMITIF 2001	COMPTE FINANCIER 2001	BUDGET PRIMITIF 2002	BUDGET FINANCIER 2003
	<b>Subventions d'exploitations (C/74)</b>	<b>27 006 522</b>	<b>19 449 658,28</b>	<b>26 123 153</b>	<b>4 948 810</b>
7411	SUBVENTION DE FONCTIONNEMENT DU MINISTERE DE TUTELLE	26 334 043	19 193 457,19	25 857 526	4 670 952
7413,7415,7418 744,746,748	AUTRES SUBVENTIONS D'EXPLOITATION	672 478	256 201,09	265 627	277 858
	<b>Autres ressources</b>	<b>44 223 935</b>	<b>50 341 799,02</b>	<b>51 496 895</b>	<b>53 080 254</b>
70	VENTES DE PRODUITS FABRIQUES ...	2 690 725	3 972 338,15	3 735 002	4 067 449
71	PRODUCTION STOCKEE				
72	PRODUCTION IMMOBILISEE				
75	AUTRES PRODUITS DES GESTION COURANTE (Taxes et Redevances)	40 543 054	44 107 158,92	45 742 705	47 819 000
76	PRODUITS FINANCIERS	763 770	2 073 613,82	1 678 464	852 000
77	PRODUITS EXCEPTIONNELS	226 387	159 890,33	310 234	311 805
78	REPRISE SUR AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
79	AUTRES RECETTES BUDGETAIRES		28 797,80	30 490	30 000
	<b>TOTAL RECETTES DU COMPTE PREVISIONNEL</b>	<b>71 230 457</b>	<b>69 791 457,30</b>	<b>77 620 048</b>	<b>58 029 064</b>
	<b>Résultat de l'exercice : Perte</b>				<b>29 233 105</b>
	<b>TOTAL EQUILIBRE DU COMPTE DE RESULTAT PREVISIONNEL</b>	<b>71 230 457</b>	<b>69 791 457,30</b>	<b>77 620 048</b>	<b>87 262 169</b>

### Tableau de financement abrégé prévisionnel

COMPTES	RECETTES	BUDGET PRIMITIF 2001	COMPTE FINANCIER 2001	BUDGET PRIMITIF 2002	BUDGET FINANCIER 2003
	<b>CAPACITE D'AUTOFINANCEMENT</b>	<b>3 438 606</b>	<b>5 723 162,00</b>	<b>4 475 856</b>	
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)				
	<b>TOTAL DES RESSOURCES</b>	<b>3 438 606</b>	<b>5 723 162,00</b>	<b>4 475 856</b>	<b>0</b>
	<b>PRELEVEMENT SUR LE FONDS DE ROULEMENT</b>	<b>14 782 324</b>		<b>15 732 137</b>	<b>32 187 153</b>

## Les interventions financières

### Subventions dépensées en 2003

RESEAUX (COMPTE 657)	BÉNÉFICIAIRES	DATE DU CA	MONTANT
<b>PHARMACOVIGILANCE</b>		18/09/03	<b>2 575 087,80 €</b>
acompte	31 CRPV	-	1 509 244,80 €
solde	30 CRPV	18/09/03	1 011 902,00 €
subvention exceptionnelle	1 CRPV	06/05/03	53 941,00 €
<b>PHARMACODEPENDANCE*</b>	<b>6 CEIP</b>	28/11/03	550 020,00 €
<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>			<b>312 778,16 €</b>
AO 2000	Equipes de recherches	07/06/01 et 01/03/02 et 09/07/03	127 105,16 €
AO 2002	Equipes de recherches	01/03/02 et 09/07/03	185 673,00 €
<b>TOTAL Réseaux</b>			<b>3 437 885,96 €</b>

(\*) hors participation MILDT de 100 000 €

AUTRES SUBVENTIONS (COMPTE 657)	BÉNÉFICIAIRES	DATE DU CA	MONTANT
<b>Etudes scientifiques d'intérêt national</b>			
Normalisation en matière de dispositifs médicaux 2002	UTE 2002 AFNOR 2002	30/05/02 30/05/02	77 748,37 € 353 657,10 €
Normalisation en matière de dispositifs médicaux 2003	UTE 2003 AFNOR 2003	28/11/03 28/11/03	77 748,37 € 353 657,10 €
Centre de renseignements sur les agents tératogènes	CRAT	09/07/03	68 602,06 €
Observatoire National d'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques	ONERBA	06/05/03	30 489,80 €
recherche et information sur les essais thérapeutiques dans le domaine de l'infection par le VIH	ARCAT SIDA	06/05/03	12 245,00 €
Etude association vaccination hépatite B / leucémie	1 025 768,26	11/12/02	8 295,46 €
<b>Participation à la diffusion de l'information sur les produits de santé</b>			
Journée de réflexion sur l'échec thérapeutique dans le domaine de l'infection par le VIH	TRT-5	06/05/03	7 500,00 €
rencontres nationales de pharmacologie clinique à GIENS	AFRT	09/07/03	10 671,00 €
<b>Divers</b>			
Actions culturelles et sportives en faveur des personnels de l'AFSSAPS	ASCASPS	06/05/03	25 154,00 €
<b>TOTAL</b>			<b>1 025 768,26 €</b>

## 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

### Taxe annuelle sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle. 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

**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	
Visa PL	460
Visa PR	

**Redevance annuelle des laboratoires d'analyse de biologie médicale**

Montant	Euros
<b>Laboratoires ayant une activité annuelle : (plafond législatif : 1 300 B)</b>	
supérieure à 150 000 B (1140 B) :	308
Inférieure à 150 000 B (570 B)	154
Valeur du B au 1 <sup>er</sup> janvier 2002	0,27

**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