



*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Rapport annuel 20 07

Le Mot du Directeur général

Jean Marimbert
Directeur général



Dans la lignée des années précédentes, 2007 a confronté l'Agence à la double nécessité de relever les défis opérationnels incessants que rencontre une agence chargée de réguler les produits de santé, et dans le même temps, de poursuivre l'effort d'adaptation et de consolidation qu'elle a entrepris depuis 2004/2005 dans le cadre de son premier Projet d'établissement.

Sur le front opérationnel de la sécurité sanitaire des produits de santé, les équipes de l'Afssaps ont eu à faire face à des points chauds qui appelaient à la fois un haut niveau de réactivité, une coopération fluide entre les divers métiers d'évaluation, d'inspection et de contrôle en laboratoires qui composent la panoplie de l'Agence, une communication proactive vers les professionnels de santé et le public et bien souvent aussi une collaboration avec d'autres acteurs de la santé, qu'il s'agisse d'institutions publiques, d'organismes professionnels, d'associations de patients ou encore de sociétés savantes. Gérer les suites de la découverte d'un contaminant dans un médicament anti-rétroviral (Viracept), évaluer la qualité des lots d'un vaccin sans AMM utilisé pour enrayer l'épidémie de méningite B en Seine Maritime (MenBvac), traquer la présence d'éther de glycol dans des dentifrices d'origine extra-européenne, contribuer à la mise en œuvre de la feuille de route définie par la Ministre de la santé pour prévenir la répétition d'incidents graves en radiothérapie, élever le niveau de sensibilisation et d'alerte face au risque de la contrefaçon de médicaments après la découverte au Royaume-Uni de lots de produits contrefaits se donnant l'apparence de produits français, ... autant d'exemples parmi bien d'autres de la mobilisation permanente qu'impose la sécurité sanitaire des produits de santé. L'objectif permanent n'est pas seulement de minimiser les risques liés à leur utilisation mais aussi de garantir la continuité de la couverture des besoins thérapeutiques, dans une logique où il faut peser en permanence le rapport entre les risques et les bénéfices attendus.

Au-delà du flux imposant des dossiers traités et des quelques dizaines de milliers de décisions prises chaque année au nom de l'État, l'Afssaps a eu à cœur de prolonger et d'intensifier son engagement dans les démarches qui conditionnent la crédibilité d'une autorité sanitaire. C'est tout le sens de l'effort de développement des formations scientifiques et réglementaires pour maintenir un haut niveau de compétence face aux changements qui transforment son cœur de métier. Mais c'est aussi la signification du développement de l'action d'information des professionnels de santé et du public, ou du renforcement de la transparence de ses processus d'évaluation et de décision, notamment par la mise en ligne régulière sur son site internet des comptes rendus d'un nombre croissant de ses commissions. C'est également l'esprit dans lequel l'Afssaps a poursuivi son travail entrepris pour conforter le dispositif français d'évaluation qui repose sur la collaboration entre évaluateurs de l'Agence et experts externes, en produisant pour la première fois des repères écrits pour définir précisément les rôles respectifs des uns et des autres et en prolongeant l'effort entrepris pour améliorer le fonctionnement du dispositif de déclaration et de gestion des liens d'intérêts.

Les fonctions de gestion et d'appui se sont inscrites résolument dans cette dynamique d'adaptation et de rénovation, comme en témoignent notamment les progrès enregistrés dans la modernisation des systèmes d'information de l'Agence, l'essor d'une véritable politique des ressources humaines, la pénétration croissante de la démarche qualité, ou encore la transformation des fonctions administratives et financières dans le cadre d'un projet de service.

Arrivée à la fin 2007 aux termes de son premier Projet d'établissement, l'Afssaps voit sa démarche confortée et stimulée par le contrat de performance qu'elle a conclu avec l'État au début de l'automne dernier. Ce contrat dessine les contours d'une ambition forte au service de la santé publique dans notre pays, mais aussi du rayonnement de sa vision de la sécurité sanitaire au sein de l'Europe élargie, voire au-delà compte tenu des défis qui découlent de la mondialisation des chaînes de développement, de production et de distribution des produits de santé.

Servie par des équipes compétentes et motivées, l'Afssaps aura à cœur de garder l'élan nécessaire pour répondre pleinement à l'ambition élevée que lui assigne la collectivité et qui répond aux attentes de nos concitoyens.

Jean Marimbert

Le Mot du Président

François Chollet
Président du Conseil
d'administration



Il n'y a pas de quiétude en matière de sécurité sanitaire, soyons en convaincus, restons vigilants et sachons anticiper. La mobilisation permanente de l'Afssaps au service de la sécurité sanitaire de notre pays s'exprime à la fois dans la gestion des situations d'urgence ou des crises sanitaires, et sur le fond par une présence régulière dans l'expertise, le contrôle, l'évaluation, et la communication à destination des professionnels de santé et du public.

Les exemples ont été nombreux au cours de 2007 où la réactivité de l'Afssaps a permis de contrôler des situations, déjouer des crises, répondre à des demandes au bénéfice de la sécurité sanitaire des français. C'est la mission première de l'Agence, elle est essentielle pour la confiance que les français souhaitent avoir dans leur système de sécurité sanitaire.

Cette réactivité est le fruit d'un engagement de l'ensemble du personnel dans les missions de l'Afssaps. Elle est le fait d'une adaptation des métiers à l'évolution des missions, des contraintes et aux changements qu'impose l'évolution permanente de la connaissance scientifique dans le champ des produits de santé. Au cours de l'année 2007, l'Afssaps a signé avec l'État un contrat de performance qui affiche une ambition renouvelée pour la sécurité sanitaire des produits de santé et qui exprime une perception actualisée des enjeux mondiaux en matière de produits de santé. Ce contrat approuvé par le conseil d'administration à l'unanimité fixe des engagements réciproques autour de 6 thématiques principales essentielles pour une stratégie optimisée. Crédit de l'Agence, organisation interne et efficacité de l'établissement, veille scientifique face aux risques émergents, appui à la politique nationale en matière de santé publique, promotion de la vision française de la sécurité sanitaire des produits de santé, communication auprès des professionnels et du public sont autant de sujets qui constituent des défis pour les années qui viennent.

Ces enjeux sont concomitants d'une politique incontournable de modernisation de l'Agence. Beaucoup a déjà été fait, beaucoup est en cours. La dynamique est donnée, les mentalités évoluent. J'en veux pour preuve la transparence exprimée par la mise en ligne de nombreux comptes rendus de commissions, l'indépendance concrétisée par exemple par le traitement public des confits d'intérêt de nos experts, le dialogue et la réflexion interne sur les métiers et les responsabilités conduisant à des repères écrits pour mieux définir le rôle de chacun. C'est dans une crédibilité renouvelée et dans une atmosphère apaisée que l'Agence développe une politique au sein de laquelle plusieurs enjeux déterminants apparaissent.

En particulier, il est fondamental d'afficher une priorité à l'innovation, ferment de la création de richesse et de progrès médical. Le recrutement récent par l'Agence d'une personnalité dédiée à l'innovation va dans ce sens. Cette orientation impose un dialogue renouvelé avec les industriels qu'il s'agisse des grands groupes ou des PME-PMI mais aussi avec les acteurs académiques de l'innovation qu'il s'agisse des universitaires et des chercheurs afin que les processus réglementaires puissent être expliqués. Les essais cliniques, point d'orgue de l'évaluation, sont désormais gérés par l'Afssaps en totalité. Ils constituent un facteur d'attractivité majeur pour notre pays. Enfin la présence et l'influence de la France au niveau des instances européennes méritent d'être affirmées même si plusieurs personnalités de l'Agence y exercent des fonctions éminentes. Notre participation en temps que rapporteur ou co-rapporteur des dossiers en procédure centralisée doit évoluer avec la croissance du nombre de dossiers enregistrés dans ce cadre.

Je souhaite enfin, rendre hommage à l'ensemble du personnel de l'Agence, à l'équipe de direction et au Directeur général Jean Marimbert pour leur engagement et le travail effectué au jour le jour. L'Afssaps se transforme, ils en sont les acteurs.

François Chollet

Sommaire

- 7** Une Agence en mouvement
- 19** L'Afssaps au service de la santé publique
- 43** Évaluer le bénéfice et prévenir les risques
- 83** Contrôler la qualité des produits de santé
- 97** Inspecter les produits de santé sur le terrain
- 111** Promouvoir le bon usage des produits de santé
- 121** Affirmer l'engagement européen et international
- 133** Poursuivre l'amélioration du pilotage et de la gestion de l'établissement
- 141** Données complémentaires



Une Agence en mouvement



8	Identité
9	Organisation 2008
12	Faits marquants 2007
14	Éclairages

Identité

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a été créée par la loi du 1^{er} juillet 1998 instituant un dispositif de veille et de sécurité sanitaire afin d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé et, de manière générale, de contribuer par ses diverses formes d'intervention à ce que les risques inhérents à ces produits puissent être identifiés, analysés et maîtrisés dans toute la mesure du possible, en prenant en compte les besoins thérapeutiques et les impératifs de continuité des soins.



A sa création, l'Afssaps a hérité des compétences de l'Agence du médicament et a reçu des missions élargies à l'ensemble des produits de santé destinés à l'homme. Sa compétence s'applique ainsi aux médicaments et matières premières, aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (ou réactifs de laboratoire), aux produits thérapeutiques annexes et produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapies génique et cellulaire), aux produits cosmétiques et produits de tatouage...

L'Afssaps est une agence d'évaluation et d'expertise, mais elle est aussi investie d'une large délégation de puissance publique

L'Afssaps a pour mission de garantir la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage des produits de santé. Pour cela elle étudie en permanence les données qui modifient la connaissance de ces produits et prend chaque année des dizaines de milliers de décisions, qui modifient le paysage des produits eux-mêmes et les conditions de leur usage. Ces décisions sont le résultat d'une expertise multidisciplinaire interne et externe, à la fois scientifique et médicale, pour le bénéfice des patients.

Elle est une composante importante du dispositif de santé publique

D'une part, elle exerce des missions propres d'évaluation du bénéfice et du risque, de contrôle en laboratoire et d'inspection sur le terrain des sites de fabrication, de distribution et d'essais. D'autre part, elle s'inscrit dans des démarches de santé publique en contribuant activement aux plans et actions de santé engagés par les pouvoirs publics (plan Cancer, plan Sécurité routière, plan Alzheimer...).

En outre, l'Afssaps élabore et diffuse régulièrement des informations sur les décisions qu'elle prend, et sur la sécurité d'emploi et les conditions d'utilisation des produits de santé qu'elle autorise et qu'elle surveille. Cette démarche d'information est une dimension essentielle dans la construc-

tion d'une relation de confiance entre l'Afssaps et ses partenaires du monde de la santé. Elle est aussi un des leviers de la sécurité sanitaire car elle participe à la promotion du bon usage des produits de santé en fournissant aux professionnels de santé et au public les repères nécessaires.

En 2004, l'Afssaps s'est engagée dans une démarche collective de construction d'un premier Projet d'établissement pour répondre durant la période 2005-2007 aux évolutions de l'environnement scientifique et sanitaire et aux enjeux du paysage institutionnel, français, européen voire mondial. En 2007, la signature du contrat de performance avec l'État a confirmé cette trajectoire d'adaptation pour la période 2007-2010, qui sera prochainement étayée par un deuxième Projet d'établissement.

Carte d'identité

- Établissement public de l'État créé le **9 mars 1999**, placé sous tutelle du ministère chargé de la santé
 - Une équipe de près d'**1 millier de professionnels** environ
 - Plus de **2000 experts** réunis dans des commissions et groupes de travail
 - Des laboratoires à **Saint-Denis, Lyon et Montpellier**
 - Un budget de fonctionnement de **103,7 millions €** pour 2008
- Directeur général : **Jean Marimbert**
→ Président du Conseil d'administration : **Pt. François Chullet**
→ Président du Conseil scientifique : **Pt. Alain Grimfeld**

Organisation 2008

Un nouveau mandat pour le Conseil scientifique

Pour la première fois en 2007, les membres du Conseil scientifique ont été sélectionnés après un appel à candidatures sur l'avis d'un comité de sélection chargé de désigner des personnalités de haut niveau scientifique et médical en lien avec les domaines d'activité de l'Afssaps. Les membres ont été nommés le 10 janvier 2007 pour une durée de 3 ans. À l'occasion de la première séance du Conseil scientifique le 14 février, ils ont élu Alain Grimfeld en qualité de président, lequel a été officiellement nommé le 5 mars 2007.



1- Le Conseil d'administration fixe les orientations de la politique générale de l'Agence. Il délibère aussi sur l'organisation générale de l'établissement et son règlement intérieur, les contrats passés entre l'Agence et l'État, et se prononce sur le budget de l'Agence et son compte financier, les emprunts, les dossiers immobiliers et les subventions d'un montant supérieur à un seuil qu'il détermine. Il délibère également sur certains sujets de portée générale relatifs à la gestion administrative et financière des personnels contractuels de droit public et à la rémunération des personnels contractuels de droit privé ou de toute autre personne qui apporte son concours à l'Agence. Il se prononce sur les transactions, les participations à des groupements d'intérêt public ainsi que sur le rapport annuel de l'Afssaps.

[Professeur François Chollet]

2- 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. À ce titre, il rend des avis sur la politique d'études de l'Afssaps.

[Professeur Alain Grimfeld]

Le Professeur Alain Grimfeld est Professeur des Universités, praticien hospitalier et ancien chef de service de pédiatrie orienté en pneumologie, allergologie et immunologie clinique à l'hôpital Trousseau à Paris (Groupe hospitalier Trousseau-La Roche-Guyon). Il est également Président du Comité de la prévention et de la précaution au ministère chargé de l'Environnement et membre du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Le Professeur Alain Grimfeld est Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur.

3- Le contrôle général économique et financier

Le contrôle financier de l'État est exercé par un contrôleur général économique et financier désigné par le Ministre chargé de l'économie, et placé sous son autorité. Le contrôleur général économique et financier est obligatoirement consulté sur tous les projets de décrets, d'arrêtés ou de décisions interministérielles susceptibles d'entraîner des répercussions directes ou indirectes sur les finances de l'Afssaps. Il examine la régularité et l'exactitude des dispositions financières et vise, préalablement, certains actes de gestion constitutifs d'engagements de dépense.

[Albert Peirano]

4- 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.

[Odile Fontana]



5- Le Directeur général conduit l'action et la gestion de l'établissement. Il exerce également une mission propre de santé publique en prenant des décisions au nom de l'État. Il est en effet délégataire, en vertu de la loi, d'un pouvoir d'État en matière de santé publique.

[Jean Marimbert]

6- Le secrétaire général coordonne l'activité des fonctions d'appui. À ce titre, il suit les affaires administratives et financières, coordonne la politique et la gestion des ressources humaines, supervise la démarche qualité et impulse la mise en œuvre du plan de développement des systèmes d'information.

[Michel Pot]

7/8- L'adjointe au Directeur général coordonne les fonctions scientifiques et techniques. Elle anime les missions d'information et de communication vers les professionnels de santé et le public, avec l'appui du service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et actions de santé publique et du département communication et internet. Elle coordonne la politique de l'Afssaps à l'international, avec le soutien de la mission internationale et des relations européennes. Enfin, elle prend en charge le pilotage et la coordination de chantiers transversaux, structurants pour l'Agence.

[Anne Burstin et Fabienne Bartoli depuis juillet 2008]

9- La direction des ressources humaines est chargée de proposer et de mettre en œuvre la politique de gestion et de valorisation des ressources humaines. À ce titre, elle vérifie l'adéquation des besoins et des moyens, dans une logique de gestion prévisionnelle des emplois et des effectifs. Elle s'assure également que les droits et obligations des agents et des experts sont respectés, conformément à la réglementation en vigueur. Elle anime par ailleurs le dialogue social et les relations avec les organisations représentatives du personnel.

[Murielle Berges]

10- La direction de l'administration et des finances est chargée de la mise en œuvre et de la gestion des moyens nécessaires à l'accomplissement des missions de l'Agence. À ce titre, elle assure le suivi budgétaire et développe le contrôle de gestion. Elle coordonne la politique d'achat à travers la gestion de la chaîne de traitement de la dépense dans le respect des règles du code des marchés publics et des règles liées aux subventions. Elle coordonne la politique immobilière, la politique d'archivage, la fonction logistique et la sécurité.

[Jean-Pierre Gondran]

11- La direction des systèmes d'information est chargée de la mise en œuvre, de la maintenance et de l'exploitation des systèmes d'information de l'Agence. Elle met en œuvre le plan de développement des systèmes d'information et assure la gestion du parc informatique, son infrastructure réseau et sa sécurité.

[Philippe Benaïche]



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

— DEMEB - est chargée de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques. Elle assure naturellement les activités de pharmacovigilance, d'hémovigilance, de biovigilance et de pharmacodépendance et participe à l'élaboration de l'information scientifique sur le médicament. [Philippe Lechat]

13- La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

— DEDIM - est responsable de la surveillance et de l'évaluation des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, autorisés au niveau européen dans le cadre du marquage CE. En ce sens, elle exerce une activité de contrôle du marché *a posteriori* et prend en charge la matériovigilance et la réactovigilance.

Elle assure également le contrôle national de qualité des laboratoires d'analyse de biologie médicale.

[Jean-Claude Ghislain]

14- La direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides

— DE2PCB - assure la surveillance du marché des produits à visée non thérapeutique (produits cosmétiques, produits de tatouage, certaines catégories de produits biocides...). Elle contrôle la publicité en faveur des médicaments et des produits, objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé. Ce contrôle s'accompagne de la diffusion de recommandations et d'avis sur les actions conduites par les laboratoires pharmaceutiques en matière de bon usage du médicament. Enfin, la direction se prononce sur la qualification des produits de santé, le suivi des commercialisations et l'analyse des ventes de médicaments.

[Catherine Desmares]

15- La direction des laboratoires et des contrôles

— DLC - exerce deux missions complémentaires, l'évaluation et la réglementation relatives à l'élaboration de la pharmacopée ainsi que le contrôle en laboratoire des produits de santé, opéré dans un contexte européen de libération de lots ou dans le cadre de la surveillance du marché national et européen, ou encore à des fins de recherche pour le développement de méthodes de contrôle.

[Marie-Hélène Tissier]

16/17- La direction de l'inspection et des établissements

— DIE — prend en charge l'activité d'inspection sur le terrain pour l'ensemble des produits de santé ainsi que pour les essais cliniques et non cliniques. Elle gère le suivi administratif des établissements. Enfin, elle évalue les défauts de qualité des produits de santé survenus dans le cadre de leur utilisation/consommation et ordonne tout retrait de lots ou de produits en cas de danger pour la santé publique. [Laurent Moché et Marc Stolz depuis avril 2008]

18- Le service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et actions de santé publique

— CIVRASP — assure la fonction de coordination des vigilances et de la gestion des risques et de toute action entrant dans le champ des programmes de santé publique. Il élabore la stratégie d'information et de communication de l'Affsaps en liaison avec le département communication et internet, et anime la veille scientifique avec l'appui de la documentation.

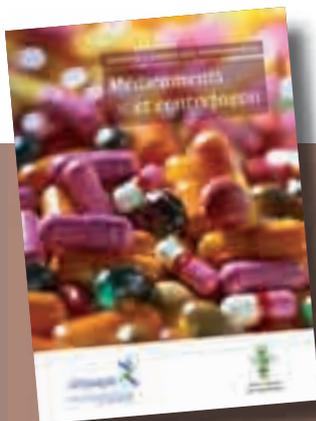
[Pascale Maisonneuve]

19- Le service des affaires juridiques et européennes

— SAJE — est chargé de l'élaboration, pour le compte de l'Affsaps, des textes nationaux et communautaires, des avant-projets de textes législatifs ou réglementaires et de leur suivi en liaison avec la Direction générale de la santé et les organismes de la représentation européenne. Il traite les affaires contentieuses et prend en charge la réflexion juridique visant à renforcer le cadre déontologique de l'Affsaps, pour ses experts et son personnel.

[Elisabeth Hérail]

Faits marquants 2007



Février

- Recommandation de bonne pratique sur les infections urinaires.
- Jean Marimbert est renouvelé pour 3 ans dans son mandat de Directeur général de l'Afssaps.

Mars

- Recommandation sur la vaccination anti-méningococcique.



- Mise au point sur la prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry.
- Installation de la commission nationale de biovigilance.

Avril

- Recommandations générales sur le diabète.
- Installation de la Commission de thérapie génique et cellulaire.

Mai

- L'Afssaps s'associe avec l'Ordre national des pharmaciens pour mettre en garde contre les dangers de la contrefaçon des produits de santé.
- Double décision du Directeur général de l'Afssaps sur la déclaration des effets indésirables concernant les donneurs de sang et les incidents graves survenus lors de la transfusion.



Juin

- Recommandation à destination des consommateurs « Bien choisir son produit solaire ».



- Recommandation à destination des patients « Départ à l'étranger : trois bons réflexes avec vos médicaments ».
- Installation de la commission nationale d'hémovigilance.
- Renouvellement de la commission nationale de cosmétovigilance.
- Célébration du 10^{ème} anniversaire de la matériovigilance.



Juillet



- › Le Professeur Philippe Lechat rejoint l'Afssaps au poste de Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.
- › **Publication des Repères pour l'évaluation.**
- › Publication des bonnes pratiques de laboratoire.
- › Renouvellement de la commission nationale de la pharmacopée.

Août

- › L'Afssaps interdit les dentifrices contenant du diéthylène glycol (DEG).

Septembre

- › AMM pour la méthadone gélule.

Octobre

- › **L'Afssaps signe un contrat de performance avec l'État pour la période 2007-2010.**
- › Publication des bonnes pratiques de fabrication des médicaments.



- › Recommandation sur l'administration des médicaments injectables.

Novembre

- › Recommandation de bonne pratique sur le traitement de l'acné par voie générale.



- › Recommandation de bonne pratique sur les antisécrétoires gastriques – indications chez l'adulte.
- › Renouvellement de la Commission nationale de pharmacovigilance.

Décembre

- › Publication des bonnes pratiques de préparation.

Éclairages



*Un contrat de performance,
une ambition forte au
service de la santé publique
en France*



Un contrat de performance pour l'Afssaps

L'Afssaps a signé en octobre 2007 un contrat de performance avec l'État qui précise, sur la période 2007-2010, les objectifs stratégiques de l'Agence, les engagements de chacun des signataires et les modalités de suivi et d'évaluation des actions mises en œuvre. Ce contrat fixe un cap ambitieux pour l'Afssaps dans le prolongement des efforts d'adaptation engagés depuis 2004 sur la base de son Projet d'établissement.

Plus encore peut-être que dans tout autre domaine, le besoin d'orientation stratégique et de perspective collective s'impose à un organisme de santé publique comme l'Afssaps parce qu'elle est confrontée à une multiplicité de sujets à traiter au quotidien et doit faire face constamment à de fortes évolutions scientifiques, technologiques, juridiques et institutionnelles liées à son cœur de métier.

Le contrat de performance signé avec l'État en octobre 2007 traduit ces exigences et décrit les orientations stratégiques pour y répondre.

Il donne une vision actualisée de la sécurité sanitaire prenant en compte ces évolutions scientifiques et technologiques, mais aussi les défis de la mondialisation des chaînes de production et de distribution des produits de santé, et les attentes de plus en plus fortes des professionnels de santé et du public.

Il donne également une nouvelle dimension à la démarche d'orientation stratégique engagée depuis 2004 avec le Projet d'établissement, car il procède d'une interaction entre l'établissement et l'État qui lui délègue en vertu de la loi des missions, nombreuses et cruciales, pour assurer la maîtrise du bénéfice et du risque des produits de santé. Il dessine une ambition forte au service de la santé publique en France mais aussi pour le rayonnement de la sécurité sanitaire au sein de l'Europe, et même au-delà compte tenu des défis qui découlent de la mondialisation.

Dans cet esprit, le contrat de performance définit six grandes orientations stratégiques qui guideront ses travaux sur la période 2007-2010 :

- » conforter le crédit de l'Agence en tant qu'agence d'expertise et de police sanitaire, transparente, incontestable et reconnue.
- » répondre à ses missions au meilleur coût par une amélioration continue de son organisation et de ses processus.
- » renforcer la veille, la surveillance et avoir une forte réactivité aux risques dans les domaines de compétences de l'Agence – dans le champ prévu par la loi mais aussi face aux risques émergents.
- » fournir un appui pour l'élaboration et la mise en œuvre de la politique de santé publique.
- » être le promoteur de la vision française de la sécurité sanitaire des produits de santé, en Europe et dans le monde.
- » développer la communication auprès des professionnels et du public.

Vingt-cinq indicateurs d'activité et de performance permettront de suivre les résultats des actions entreprises.

Pour y parvenir, l'Afssaps s'appuiera sur le savoir-faire et l'expérience des équipes qui la composent, des experts qui travaillent auprès d'elle et des résultats issus de la démarche d'adaptation définie par son Projet d'établissement.

Cela suppose que l'établissement poursuive ses efforts d'efficience, notamment par la rénovation de son système d'information et la consolidation de sa politique managériale. Cela implique aussi que l'Agence soit en capacité de prendre charge les missions nombreuses qui lui sont assignées, au regard des missions nouvelles qui pourraient lui être confiées, et qu'elle continue à réaliser les investissements nécessaires à l'adaptation de ses installations, de ses méthodologies et de ses compétences.



C'est ainsi que l'Agence pourra conserver l'élan nécessaire pour répondre pleinement à l'ambition élevée que lui assigne l'État et dans le même temps répondre aux attentes exprimées par la société dans le domaine majeur de la santé publique et de la maîtrise des risques liés à l'utilisation des produits de santé.

Projet d'établissement : un bilan qui confirme le cap 2004-2007

Le premier Projet d'établissement de l'Agence avait pour échéance 2005-2007. Il importe aujourd'hui d'en esquisser le bilan pour pouvoir construire sur des bases solides le deuxième exercice stratégique de l'Afssaps pour les années 2008-2010, prenant en compte également les exigences du contrat de performance.

Les grandes réalisations du Projet d'établissement

Avec l'adoption de son premier Projet d'établissement, l'Afssaps a lancé plusieurs chantiers structurants tant au niveau de son fonctionnement interne que de son rayonnement.

D'une part, elle s'est engagée dans une démarche de modernisation de son organisation interne avec la mise en œuvre du plan de développement des systèmes d'informations, l'affirmation de la démarche qualité, le développement de nouveaux outils destinés à appuyer la politique des ressources humaines et le contrôle de gestion. Ces chantiers sont tous porteurs d'améliorations majeures à court et moyen termes pour le fonctionnement et les prestations internes et externes de l'Agence. De la même manière, le chantier « Mieux travailler ensemble » a peu à peu contribué au décloisonnement en facilitant le travail coopératif et en améliorant la connaissance réciproque des services et des agents.

D'autre part, l'Agence s'est dotée de méthodes et de doctrines d'actions lui permettant d'être davantage en position de veille et d'anticipation face aux risques émergents et aux nouveaux enjeux de santé.

C'est le cas aujourd'hui avec les résultats des chantiers « Veille scientifique » et « Accompagnement de l'innovation ».

Par ailleurs, dans une démarche de développement de sa mission d'information, l'Agence a profondément renouvelé ses méthodes de communication et élargi le registre de ses actions d'information en se dotant d'instruments modulés selon les publics et les circonstances. Elle est en train de finaliser la refonte de son site internet qui devrait entrer en fonction dès la mi-2008.

Enfin, le chantier « Engagement européen et international » apporte un cadre moteur pour les interventions européennes et internationales de l'Agence, qui évolueront naturellement vers l'affinement de la stratégie européenne et internationale dès 2008.



Une mobilisation interne forte

Toutes les directions ont contribué, soit en tant que pilote, soit en tant que participant, à ces chantiers transversaux impulsés par le Projet 2005-2007. Pour certaines, comme la direction des systèmes d'information (DSI) ou la direction des ressources humaines (DRH), la mise en œuvre du Projet d'établissement a même constitué une part très substantielle de leur

Mais au-delà de la conduite ou de la participation aux chantiers, l'implication des directions de l'Agence a été multiforme, chacune s'étant, au travers des objectifs annuels fixés par le Directeur général, approprié les grandes orientations du Projet d'établissement et les ayant déclinées en fonction de son programme propre d'actions. Ces objectifs ont été relayés dans les programmes des départements, infusant ainsi le travail de l'ensemble des équipes.

C'est le cas avec l'Afssset sur les substances actives biocides et les produits biocides, ou avec la DGCCRF pour articuler les actions d'inspection, de contrôle et d'alerte des deux institutions, ou avec la recherche pour développer des méthodes de contrôle alternative à l'expérimentation animale. Dans le cadre de la démarche de renforcement du rôle d'information de l'Agence, les différentes directions ont veillé à développer les contenus d'information et à privilégier des modes d'expression pédagogiques en recherchant les supports les plus adaptés.



programme de travail. Le plan de développement du système d'information a en effet très largement mobilisé les équipes de la DSI depuis 2005. En créant une unité de pilotage des ressources humaines, en mettant en place les entretiens annuels d'évaluation, en confortant le pôle formation ou en développant la réflexion sur le management, la DRH a également largement contribué aux axes du Projet d'établissement relatifs au renforcement des compétences, à la valorisation des individus et à la consolidation du management.

À la direction des laboratoires et des contrôles par exemple, le programme annuel de chaque entité a été structuré très clairement à partir des objectifs du Projet d'établissement. Des dispositifs internes aux directions ont vu le jour en cohérence avec les orientations du Projet d'établissement. C'est le cas à la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux, qui a anticipé sur la démarche collective d'accompagnement de l'innovation en créant une structure ayant cette finalité. En outre, dans la volonté de développer la capacité de l'Afssaps au service de la santé publique et de s'engager dans des partenariats, plusieurs directions ont conclu des conventions avec des institutions sanitaires.

Principaux enseignements

Les points forts tiennent d'abord au fond des cinq orientations fixées en 2004-2005 qui conservent toute leur pertinence. Les partenaires extérieurs ont d'ailleurs manifesté leur attachement à ce que certains axes soient prolongés et approfondis, notamment en ce qui concerne la recherche d'efficacité et la clarification des procédures. Le fait que le contrat de performance de l'Agence ait repris pour une large part l'esprit des axes du Projet d'établissement, témoigne également de leur pertinence.

Un autre point fort tient à la diversité des réalisations obtenues et à la capacité attribuable au Projet d'établissement, de conduire de front des démarches lourdes et exigeantes qui n'auraient sans doute pas été menées simultanément, sans le stimulant collectif représenté par les orientations du Projet 2005-2007. L'inscription dans une démarche collective d'objectifs et de résultats est incontestablement un acquis majeur et durable dont l'impact interne et externe est très positif.

Le bilan du Projet d'établissement montre toutefois qu'à l'occasion du prochain Projet, une attention soutenue devra être portée à la déclinaison précise des ambitions de l'Agence en plans d'actions pluriannuels concrets afin de consolider dans la durée certains résultats qui apparaissent aujourd'hui encore fluctuants (maîtrise des délais, positionnement dans le traitement des dossiers européens) et de maintenir la mobilisation interne. Cette déclinaison opérationnelle devra intégrer la contrainte de l'équation activités/ressources qui oblige l'Agence à rechercher constamment des gains d'efficacité, au-delà des progrès de productivité tendanciels.

Mi-2007, l'Afssaps s'est engagée dans une nouvelle réflexion pour se doter d'un Projet d'établissement pour les années 2008-2010. L'ensemble de ces enseignements a été intégré aux travaux en cours d'élaboration. En capitalisant sur les leçons du premier Projet et en s'inscrivant dans le contrat de performance, l'Agence cherche à affiner encore sa démarche stratégique et à obtenir un Projet d'établissement encore plus adapté aux défis de son environnement et aux besoins des acteurs externes ou internes. C'est tout l'enjeu du Projet 2008-2010.

Des repères pour l'évaluation

Le Projet d'établissement 2005-2007 définit dans son premier axe l'objectif suivant « Maintenir et développer la capacité de l'Afssaps au service de la sécurité sanitaire, et plus généralement de la santé publique ». Cette capacité repose pour une large part sur l'activité d'évaluation et sur la performance des tâches d'évaluation partagées entre évaluateurs internes et experts externes. Des processus diversifiés d'évaluation couvrent l'essentiel de la gamme des produits de santé. Ils se déploient avant la mise sur le marché pour certains produits mais aussi après, pour tous les produits, dans le cadre des démarches de vigilance et de surveillance dans les conditions réelles d'utilisation.

Afin d'optimiser cette mission centrale d'évaluation des produits de santé et de tirer le meilleur parti de l'action conjointe des acteurs internes et externes un chantier sur l'articulation des compétences internes et externes pour l'évaluation a été ouvert en juin 2006. Ce chantier visait à préciser les rôles respectifs des évaluateurs internes et des experts externes, tout en situant leur action commune au regard des valeurs et des principes d'action partagés pour l'évaluation. C'est à cette fin qu'a été élaboré un document de référence éclairant les exigences et les méthodes de l'évaluation tout en clarifiant les rôles et les modalités d'interaction entre évaluateurs et experts.

Les *Repères pour l'évaluation*, publiés en juillet 2007, explicitent la spécificité et l'apport de la pratique française de l'évaluation, combinant une masse critique d'évaluation interne et un recours, fréquent et ciblé, à des experts externes.



Cette forme d'évaluation mixte associe aux compétences internes de l'Agence les compétences diversifiées, parfois pointues, d'experts cliniciens, pharmaciens, ingénieurs biomédicaux, toxicologues... dont la plupart exercent dans des unités de soins ou en ville et sont en contact direct avec le patient.

Ces repères mettent en lumière des processus d'évaluation reposant, de longue date et avec succès, sur une pratique collégiale entre acteurs internes et externes. Ils permettent tout à la fois d'apporter des repères utiles à la pratique quotidienne des évaluateurs et des experts et de donner à voir aux partenaires extérieurs les ambitions et les règles de fonctionnement de l'Agence ainsi que les garanties qu'elles offrent pour la qualité de l'évaluation scientifique, technique ou réglementaire. Les débats récents sur l'expertise soulignaient en effet le besoin de mieux faire connaître la démarche d'évaluation de l'Afssaps en décrivant de façon transparente les grandes lignes de son fonctionnement.

Dans le prolongement de la parution de ces repères, deux guides pratiques viendront préciser en 2008 les conditions de recours à l'expertise externe. Il s'agit du *Guide de l'expert* et du *Guide de l'évaluateur dans sa relation avec l'expert*.



PAIN RELIEF
ANTISEPTIC
ANTIBIOTIC



L'Afssaps au service de la santé publique



- 20** La participation à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires
- 21** La contribution aux plans et actions de santé publique
- 23** L'appréciation des besoins thérapeutiques
- 38** Le soutien à l'innovation
- 41** Chiffres clés

La participation à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires

Une compétence technique, scientifique et juridique au service du ministère de la Santé

L'élaboration des textes législatifs et réglementaires relève du Ministère chargé de la santé, et notamment de la Direction générale de la santé. L'Afssaps y participe très activement en apportant sa compétence technique et scientifique, et sa contribution juridique.

Les nouveautés apportées par la transposition de la directive sur le médicament

La directive sur le médicament modifie profondément le paysage réglementaire du médicament en Europe. En 2007, plusieurs décrets ont été introduits en droit français pour rendre applicables les nouveautés apportées par cette directive.

Modification des procédures d'autorisation des médicaments à usage humain

En droit français, le décret n°2007-1932 du 26 décembre 2007 décrit le déroulement la nouvelle procédure

décentralisée d'autorisation pour la mise sur le marché des médicaments à usage humain et modifie le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle.

La procédure décentralisée s'applique uniquement pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans la Communauté européenne. Si le titulaire souhaite que son médicament soit autorisé dans plus d'un État membre de la Communauté européenne ou État partie à l'EEE, il devra suivre cette procédure. Pour ce faire, il désigne un des États dans lesquels il souhaite obtenir une AMM comme État de référence. Ce dernier aura en charge l'étude du dossier d'AMM.

La procédure de reconnaissance mutuelle s'applique pour les médicaments déjà autorisés dans la Communauté européenne et pour lesquels le titulaire souhaite demander une AMM dans au moins un autre État membre. Pour l'étude du dossier, l'État membre dans lequel le médicament est déjà autorisé devient l'État de référence sur désignation du titulaire de l'AMM. Les autres États concernés reconnaîtront l'AMM déjà délivrée par cet État de référence.

À l'issue de ces deux procédures, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du produit, sa notice et son étiquetage sont harmonisés dans tous les États dans lesquels le médicament est autorisé. En cas de désaccord entre les États impliqués dans les procédures, un groupe de coordination peut être saisi. Le décret décrit également les cas dans lesquels la procédure d'arbitrage communautaire peut être menée.

Renforcement des obligations de pharmacovigilance

Le décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance des médicaments à usage humain modifie les dispositions du code de la santé publique relatives à l'organisation de la pharmacovigilance, aux obligations de signalement et aux autres obligations de pharmacovigilance. Désormais, lorsque la France est désignée comme État de référence dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, l'entreprise exploitant le médicament doit déclarer les effets indésirables graves et les transmissions d'agents infectieux à l'Afssaps qui est chargée d'en assurer l'analyse et le suivi.

Les obligations de signalement pour les entreprises sont renforcées : elles doivent déclarer toute transmission d'agents infectieux par un médicament, survenue en France ou dans un État tiers. En outre, la périodicité de la transmission du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) à l'Agence est désormais indépendante de la procédure d'AMM. Cette modification permet d'harmoniser à l'échelle communautaire la périodicité de transmission des PSURs. Le décret encadre par ailleurs la communication faite au public par les entreprises en matière de pharmacovigilance. Les informations, qui doivent être présentées de manière objective et non trompeuse, doivent au préalable être transmises à l'Afssaps. Enfin, le décret prévoit que la personne responsable de la pharmacovigilance doit résider au moins dans un État membre de la Communauté européenne ou dans un État partie à l'accord sur l'EEE.

Nouvelles modalités de déclaration et de délivrance des matières premières à usage pharmaceutique

Le décret du 7 février 2008 relatif aux matières premières à usage pharmaceutique précise les modalités de déclaration auprès de l'Afssaps des activités de fabrication, d'importation et de distribution des matières premières. Il fixe en outre les modalités de délivrance du certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives, et prévoit des sanctions pénales pour les personnes physiques et morales qui n'auront pas respecté ces procédures.

Lire aussi « Données complémentaires » Textes publiés en 2007.

La contribution aux plans et actions de santé publique



L'Afssaps se mobilise au service de la santé publique.

Son implication apparaît à la fois au travers d'actions au long cours pour prévenir et traiter des fléaux sanitaires ou bien d'actions ciblées de prévention et de lutte contre des menaces sanitaires émergentes. Ainsi en 2007, l'Agence a mis son expertise au service de la prévention et du traitement du diabète et a ouvert un portail dédié à la diabétologie sur son site internet. De plus, elle s'est employée à développer une action de prévention et de lutte contre la contrefaçon des médicaments, en liaison notamment avec l'Ordre national des pharmaciens.

Surveiller et informer de manière à identifier des situations à risque et prévenir le risque de contrefaçon

La contrefaçon est une atteinte à la propriété intellectuelle. Elle représente aujourd'hui une menace très sérieuse. Au plan économique mais pas seulement.

En santé publique, ses conséquences peuvent être dramatiques. La consommation d'un médicament contrefait, trop ou pas assez dosé, représente un grave danger pour la santé du patient, d'autant plus que la possible présence de substances toxiques est source d'aggravation. De plus, il n'y a aucune certitude sur la provenance et la qualité des matières premières et du produit lui-même. En définitive, le médicament contrefait ne présente aucune garantie sérieuse et constitue surtout une perte de chance au regard d'un médicament autorisé dont l'efficacité est revendiquée.

À ce jour, la France n'a été confrontée à aucun cas de contrefaçon de médicaments. Quelques cas sont recensés dans le domaine des dispositifs médicaux et des produits cosmétiques. Mais la France sert surtout de lieu de transit vers des pays hors de l'Union européenne, selon les autorités policières et douanières. En outre, l'achat par internet est apparu dans notre pays comme dans son environnement. Dans ce contexte où chaque jour la contrefaçon prend un nouveau visage, le combat n'est efficace que s'il est mené sur plusieurs fronts.

Mise en garde sur l'achat de médicaments par internet

Plus de la moitié des médicaments en vente sur internet seraient contrefaits. Malgré tout, le nombre de sites de ventes en ligne et les ventes continuent de croître. Pourtant, cette voie d'accès est à très haut risque. Elle n'offre aucune garantie sur l'efficacité, le dosage, la qualité et les conditions de conservation des produits qu'elle propose. Elle ne fait l'objet d'aucun contrôle dans la mesure où la plupart des sites sont mobiles et hébergés à l'étranger. Elle favorise le mésusage car elle court-circuite le rôle conseil du médecin et du pharmacien qui accompagnent la prescription d'un médicament.

Récemment, un groupe de travail portant sur la vente de médicaments sur internet a été créé par le « forum des droits de l'internet ». Il élabore des recommandations sur la vente autorisée de médicaments via ce média. Un autre groupe de travail à l'initiative de la DGS, l'Afssaps et l'Ordre national des pharmaciens s'est constitué en 2007 pour étudier la possibilité de permettre l'ouverture de cyberpharmacies.

La contrefaçon des médicaments pénètre l'Union européenne

L'année 2007 aura été marquée par la survenue de plusieurs cas de dentifrices contrefaits et de trois cas de contrefaçon de médicaments identifiés en Grande Bretagne et copiant presque à l'identique les modèles commercialisés en France.



S'il est vraisemblable que la France bénéficie d'une protection relative liée à l'organisation du réseau de fabrication, de distribution et de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments, un épisode singulier a mis en alerte l'Afssaps en 2007, à la suite d'une information de l'Agence européenne du médicament (EMA) sur un cas de contrefaçon de médicament utilisé en Grande Bretagne dans le cadre d'un essai clinique. Il s'agissait d'une contrefaçon de l'antiagrégant plaquettaire Plavix®, médicament indiqué dans la prévention des complications liées à

la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins. Le médicament contrefait, dont l'étiquette était indiscernable du produit authentique, sous - voire pas du tout - dosé, utilisait des numéros de lots du Plavix® commercialisé en France. Les analyses menées par les laboratoires de l'Afssaps ont confirmé que la contrefaçon n'avait pas pénétré le marché français. D'autres cas de contrefaçon de médicaments Casodex® et Zyprexa® ont été également identifiés en Grande Bretagne. L'existence de conditionnements libellés en Français et l'identité de certains numéros de lots avec ceux du marché français ont entraîné un contrôle spécifique par les laboratoires de l'Afssaps des lots du marché Français, incluant des analyses en proche infra-rouge. En définitive, sur les 81 lots de produits analysés rappelés du marché national, aucune contrefaçon n'a été détectée. Même si le résultat des contrôles et les informations en possession de l'Agence écartaient toute présence de médicament contrefait en France, les laboratoires exploitants ont décidé en accord avec l'Afssaps et par mesure de précaution, de retirer du marché français les lots des médicaments portant des numéros identiques aux lots contrefaits.

Les produits cosmétiques n'ont pas été épargnés non plus en 2007. L'Afssaps a pris une décision de police sanitaire visant le retrait de dentifrices contenant du diéthylène glycol (DEG) pour des raisons de surexposition au DEG mais aussi à la suite de cas de contrefaçon détectés aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni et en Irlande sur des copies des marques « Colgate » et « Sensodyne ».

C'est pourquoi, les autorités publiques et les industriels travaillent ensemble pour prévenir le risque et sensibiliser les professionnels de santé et l'opinion publique.

L'Afssaps développe une approche préventive. Elle contribue à la détection des contrefaçons en travaillant avec la police nationale, la gendarmerie nationale, les douanes, les fraudes et l'industrie mais aussi avec les instances européennes et internationales.

En interne, elle développe une approche coordonnée du risque. Les inspecteurs de l'Agence interviennent sur le terrain. Ils peuvent prélever directement des produits et participer à des opérations policières ou douanières. En cas de doute, l'Agence prend des mesures conservatoires : rappels de lots, décisions de police sanitaire.... Elle peut aussi saisir la Justice lorsqu'elle constate que des faits sont contraires au Code de la santé publique ou relèvent du délit de contrefaçon.

Au sein du réseau européen des laboratoires de contrôle (OMCL) se développent des stratégies de contrôle ciblées où tous les laboratoires mettent en commun leurs moyens techniques, leurs informations et leurs expériences sous le pilotage d'un laboratoire de référence. C'est le cas de l'Afssaps pour la contrefaçon. Installé dans les laboratoires de Saint-Denis et de Montpellier, le pôle contrefaçons développe des méthodes permettant la détection de contrefaçons sur des gammes ciblées de médicaments chimiques et issus des biotechnologies. Les méthodes portent notamment, sur ceux des médicaments dont on sait qu'ils sont particulièrement touchés par la contrefaçon : antirétroviraux, antipaludéens, antituberculeux, corticoïdes, hormone de croissance.

Pour des spécialités plus à risque, une photothèque est constituée et une expertise technique développée de manière à permettre la comparaison d'un produit suspect à un produit autorisé. Des collaborations sont également ouvertes avec des équipes universitaires. C'est le cas pour le développement d'une technique de spectrométrie proche infrarouge dans la détection des contrefaçons de médicaments. C'est aussi le cas pour l'étude de la performance de la résonance magnétique nucléaire dans la détection des contrefaçons.

Enfin, l'Agence mène des actions de sensibilisation à destination du grand public et des professionnels de santé. Elle a commencé à le faire en 2006 par la diffusion sur son site internet d'une mise en garde contre les risques liés à l'achat de médicaments par internet. Elle a poursuivi en 2007 en organisant avec l'Ordre national des pharmaciens une conférence de presse sur le thème de la contrefaçon. À cette occasion ont été présentés un guide à l'usage des pharmaciens et un dépliant destiné au grand public et disponible dans les pharmacies.



L'appréciation des besoins thérapeutiques



Bilan de deux années de partenariat avec les associations de malades et de consommateurs

Le partenariat, initié par l'Afssaps avec les associations au mois de décembre 2004, était sous-tendu par la volonté de redonner au patient un rôle d'acteur majeur dans les prises de décisions concernant sa santé. Dans la perspective d'améliorer l'information et la participation des citoyens aux processus sanitaires, un rapport de synthèse, publié en mars 2006, a permis de proposer des sujets concrets sur lesquels l'Agence, dans le cadre de l'exercice de ses missions, pouvait établir une collaboration avec les associations. Sur la base d'un calendrier opérationnel défini en concertation, trois groupes de travail se sont mis en place autour de trois thématiques principales et, fin 2007, un premier bilan des actions entreprises a pu être établi.

L'intérêt du groupe Référent

Le groupe inclut 36 représentants d'associations, participant à la relecture des documents d'information que l'Agence élabore à destination du public. Le but est de contribuer à leur amélioration en termes de lisibilité, de compréhension et d'adaptation aux besoins. Les représentants d'associations se sont montrés particulièrement réactifs à chacune des consultations et, en presque deux années de fonctionnement, une vingtaine de documents lui a été soumise. À noter que les associations de patients et de consommateurs sont très favorables à ce type de documents et souhaitent que cette pratique soit étendue.

La surveillance du risque par les patients eux-mêmes

La mission prioritaire du groupe sur la surveillance du risque est d'évaluer la faisabilité et l'intérêt d'un recueil du signalement des événements indésirables par les patients. Il semble, en effet, que l'ouverture de la déclaration au grand public soit une évolution logique et souhaitable du système de pharmacovigilance.

Après avoir élaboré les documents nécessaires (fiche de déclaration, guide d'utilisation...), vingt associations ont testé la pertinence de ces outils et le circuit de recueil, au travers d'une étude-pilote auprès de leurs adhérents et de leur public.

Les 200 premiers signalements recueillis, à la date du 1^{er} août 2007, sont actuellement analysés afin d'apprécier la qualité des informations obtenues. Les résultats de cette expérimentation permettront d'envisager, à partir d'éléments factuels, une généralisation éventuelle du système.

L'implication des associations dans les travaux de l'Agence

Le groupe a porté une attention toute particulière à la notice des médicaments, répondant notamment à la consultation publique lancée par la Commission européenne sur la lisibilité de la notice et de l'étiquetage des médicaments et participant à l'élaboration d'un dépliant « Toujours lire la notice de votre médicament », publié en mai 2007 et diffusé dans les pharmacies d'officine. Dans la perspective de la rénovation du site internet de l'Afssaps et afin de rendre plus accessi-

De plus, un bulletin, adressé à environ 5 000 contacts associatifs via une liste de diffusion, aura pour objectif de faire connaître plus largement et plus régulièrement les activités de l'Agence dans ce domaine. Enfin, le nombre des commissions et groupes de travail de l'Agence, dans lesquels siègent des représentants d'usagers, va progressivement s'accroître et il est prévu que des bilans réguliers de cette nouvelle forme de participation soient établis.

Une autorisation de mise sur le marché pour la méthadone en gélule

En septembre 2007, l'Afssaps a autorisé la mise sur le marché, en France, de la méthadone sous forme de gélule, aux dosages de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Cette nouvelle forme répond à une demande des professionnels de santé et aux recommandations de la Conférence de consensus sur les traitements de substitution aux opiacés (Lyon, 2004). Elle rend la méthadone plus facile d'utilisation que la forme sirop, avec une meilleure acceptabilité pour le patient. De plus, contrairement au sirop, la gélule ne contient pas d'excipients à effet notoire, comme l'alcool et le saccharose. Enfin, sa mise à disposition sous différents dosages, notamment avec un faible dosage, facilite le sevrage progressif des patients substitués.

Compte tenu de la toxicité et de la marge thérapeutique étroite de la méthadone et des risques majorés avec cette nouvelle forme sèche (risques de trafic, d'injection intraveineuse et d'intoxication accidentelle chez l'enfant), l'Afssaps a demandé au laboratoire de renforcer la conception du médicament et a décidé de mettre en place des mesures visant à limiter les risques pour la santé publique.



D'ores et déjà, il semble que cette source de signaux soit un apport intéressant et complémentaire aux notifications spontanées d'événements indésirables réalisées par les professionnels de santé, qui demeurent la source indispensable du système de pharmacovigilance. Par ailleurs, les associations ont proposé que soit engagé un travail sur la communication et les interactions entre l'Agence et ses interlocuteurs associatifs, en situation de crise sanitaire, prenant comme base de réflexion les retraits de produits survenus au cours de l'année 2007. Enfin, concernant les plans de gestion des risques élaborés pour tout nouveau médicament innovant, une concertation a débuté au mois de juillet, dans le but d'associer, dans certains cas, des associations de patients aux mesures de surveillance ou de minimisation des risques.

ble au grand public la terminologie utilisée dans les documents édités par l'Agence, un glossaire, explicitant les principaux termes techniques, sigles et acronymes a été créé en parallèle et en cohérence avec l'élaboration du glossaire des vigilances en ligne depuis juillet 2007.

De ce premier bilan, il ressort qu'une large majorité des objectifs a été atteinte. Il convient cependant d'approfondir certaines coopérations et d'envisager de nouveaux projets. L'année 2008 devrait permettre de concrétiser, entre autres, une contribution des associations à la mission « médicaments pédiatriques » de l'Afssaps.

D'une part, le titulaire de l'AMM (AP-HP) a développé, à la demande de l'Afssaps, une formulation galénique qui assure une gélification rapide du contenu de la gélule au contact de l'eau, limitant ainsi le risque d'injection intraveineuse, et le laboratoire exploitant (laboratoires Bouchara) a proposé la mise en place d'un blister sécurisé dit « childproof » afin de minimiser le risque d'ingestion accidentelle par un enfant.

D'autre part, afin de limiter le risque de détournement, la prescription de méthadone gélule est strictement encadrée. Elle ne peut être prescrite qu'en relai de la forme sirop chez des patients traités par la méthadone depuis au moins un an et stabilisés au plan médical et des conduites addictives. La prescription initiale, et son renouvellement tous les 6 mois, est exclusivement réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins pour toxicomanes ou dans les services hospitaliers spécialisés en addictologie. Dans l'intervalle, le médecin généraliste qui suit le patient, peut renouveler la prescription qui ne doit pas excéder 14 jours. La délivrance des gélules de méthadone se fait en pharmacie de ville.

Enfin, à la demande de l'Afssaps, le laboratoire exploitant a élaboré un plan de gestion des risques sur deux volets :

- 】 un plan de minimisation des risques, validé par l'Afssaps, comportant les mesures de minimisation du risque décrites ci-dessus ainsi qu'un plan de communication à destination des professionnels de santé et des patients concernés.
- 】 un plan de surveillance renforcé de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, prévoyant la mise en place par le laboratoire exploitant d'un dispositif spécifique d'alerte associant des intervenants de structures spécialisées et conduisant à l'élaboration de bilans mensuels,

quantitatifs et qualitatifs, destinés à l'Afssaps. Dès la commercialisation de la gélule, le laboratoire réalisera une étude observationnelle prospective pour évaluer le passage de la méthadone sirop à la méthadone gélule chez une cohorte de patients. De son côté, l'Afssaps exercera dans le même temps une surveillance intensive en s'appuyant sur les réseaux de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance en concertation avec l'InVS.

Ce dispositif spécifique de prescription et de suivi sera réévalué par l'Afssaps au bout d'un an, et à tout moment si l'examen des données le rend nécessaire.

Les enfants, une population à part dans l'évaluation des besoins thérapeutiques

Aujourd'hui, de très nombreux médicaments administrés aux enfants n'ont pas été développés pour leur intention. Dans le but d'améliorer l'offre de soins en médicaments pour les enfants, la Commission européenne, à l'instigation et avec une large contribution de la France, a élaboré une réglementation spécifique concernant le développement de médicaments à visée pédiatrique. Ce nouveau règlement européen est entré en vigueur le 26 janvier 2007. Ses principaux objectifs visent à stimuler la mise au point de médicaments à usage pédiatrique, en renforçant la recherche, le développement et l'autorisation pour ce type de médicaments. Il prévoit la mise en place de mesures incitatives pour les laboratoires en faveur du développement de nouveaux médicaments pédiatriques ainsi que la création d'instances européennes en charge de ces questions.



Principales mesures du règlement pédiatrique

Un système de récompense et d'incitation

Pour combler les lacunes en matière de recherche sur les médicaments pédiatriques, le règlement européen prévoit de nouvelles obligations pour l'industrie pharmaceutique, assorties de récompenses et d'incitations. Ce système s'applique *de facto* à tous les nouveaux produits en cours de développement, afin que les indications pédiatriques soient incluses dans le plan de développement global du nouveau principe actif, mais s'applique aussi aux médicaments déjà autorisés, y compris ceux qui ne sont plus couverts par un brevet. La nature des obligations/récompenses prend en compte le statut du produit évalué en pédiatrie :

- 】 pour les médicaments nouveaux, et ceux qui sont autorisés et encore sous brevet, 6 mois de prolongation du Certificat Complémentaire de Protection (brevet) sont accordés lorsque les études pédiatriques ont été finalisées.
- 】 pour les médicaments déjà autorisés et tombés dans le domaine public, un statut d'exclusivité pour l'indication pédiatrique qui aura été développée sera octroyé.
- 】 pour les médicaments orphelins, 2 ans d'exclusivité de marché sont ajoutés.

Un plan d'investigation pédiatrique pour tout médicament

Afin de conduire un traitement chez l'enfant, le pédiatre est en général contraint d'extrapoler des données générées chez l'adulte car il n'existe que peu de médicaments spécifiquement adaptés aux besoins de l'enfant. C'est dans ce contexte de pénurie d'information et d'adaptation aux besoins que le nouveau règlement impose désormais au laboratoire pharmaceutique de soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) lors de toute nouvelle demande d'AMM, ou lors de la modification de l'AMM (extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration).

Le laboratoire doit détailler le programme de développement envisagé (notamment les essais cliniques) pour fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âges pédiatriques. Il devra aussi spécifier les mesures envisagées pour adapter la formulation du produit en vue d'améliorer sa sécurité, son efficacité, son acceptabilité ou son usage dans les différents sous-groupes d'âge (par exemple mise au point d'une nouvelle forme galénique utilisable chez les nouveaux nés).



Il devra aussi mentionner le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion des risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit. Si le produit n'a pas d'intérêt chez l'enfant (par exemple pour les pathologies existant uniquement chez l'adulte), le laboratoire devra présenter une demande de dérogation. Il pourra aussi présenter une demande de report du programme de développement pédiatrique si le produit n'a pas d'intérêt immédiat chez l'enfant. Dans les deux cas, les justifications devront être explicitées dans le Plan.

Le plan d'investigation pédiatrique devra être approuvé, avec ou sans modifications, par le Comité Pédiatrique de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans un délai de 2 mois après sa soumission.

Création du Comité Pédiatrique à l'EMA

Le Comité Pédiatrique, installé auprès de l'EMA en juillet 2007, comprend des membres du Comité pour les médicaments humains (CHMP), des experts en pédiatrie des États membres, ainsi que des spécialistes dans le domaine de la santé publique et des représentants d'associations de parents. Le Comité Pédiatrique a pour responsabilité l'expertise des médicaments en pédiatrie (recherche, pharmacologie, éthique, etc.). Sa mission principale concerne l'évaluation et l'approbation des plans d'investigation pédiatriques (PIP), les autres missions comprenant la délivrance d'avis consultatifs sur la concordance entre PIP et dossier d'AMM, la conduite d'expertises pour le CHMP et le Réseau Européen de Recherche Pédiatrique, l'information spécifique en pédiatrie et l'élaboration de recommandations européennes.

Développement d'un Réseau européen de Recherche en Pédiatrie

La recherche clinique en pédiatrie apparaît peu développée en Europe. Afin d'améliorer les compétences en recherche pédiatrique au niveau national et européen, le règlement prévoit la mise en place d'un réseau européen d'investigation clinique en pédiatrie. Ce réseau s'appuiera sur les structures nationales déjà existantes, et sur les différents réseaux de centres d'essais cliniques. Cette organisation en



réseau aura pour objectif de faciliter la conduite d'études cliniques de qualité qui répondent aux besoins de l'enfant, en évitant la redondance des investigations dans cette population. D'autres actions concernent notamment la mise en place par l'EMA d'avis scientifiques pour le développement spécifique de médicaments à usage pédiatrique. L'accès à ces avis sera gratuit à la différence des avis pour les médicaments à visée adulte qui sont soumis à une taxe.

Une autre mesure concerne le libre accès public à des informations sur l'offre de soins en pédiatrie et notamment à une base de données des essais cliniques en pédiatrie (EUDRACT) et à une base de données sur tous les médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm).



Actions en pédiatrie de l'Afssaps

Depuis 2001, l'Afssaps s'est pleinement engagée dans le domaine des médicaments pédiatriques en se dotant d'un comité d'orientation pédiatrique (COP) et d'une mission, devenue cellule des médicaments pédiatriques. Dès lors, l'Afssaps prend part de manière active à l'évaluation des médicaments pédiatriques (essais cliniques, autorisations temporaires d'utilisation, avis scientifiques nationaux, dossiers d'AMM, pharmacovigilance, préparations hospitalières et recommandations de bon usage).

L'objectif aujourd'hui est de maintenir une position de premier plan en Europe dans le domaine des produits de santé en pédiatrie en participant à l'ensemble des travaux du nouveau Comité Pédiatrique européen, notamment pour l'évaluation des PIP, mais aussi en prenant en charge les nombreuses tâches additionnelles que le règlement pédiatrique assigne aux agences nationales. Comme chaque État membre, l'Afssaps aura à dresser l'inventaire des médicaments développés pour l'adulte et utilisés hors AMM en pédiatrie. À partir de 2008, elle devra prévoir l'apposition d'un pictogramme spécifique sur l'emballage des médicaments qui auront été développés et autorisés spécifiquement pour des indications pédiatriques.

D'autres actions concernent le rôle de la représentation française au Comité Pédiatrique européen et la participation à ses différents groupes de travail, la collaboration à la mise en place du Réseau de Recherche en Pédiatrie sur le territoire français en coordination avec le RIPPS (réseau d'investigations pédiatriques des produits de santé) cofondé par l'Inserm et la Société française de Pédiatrie.

En ce qui concerne la participation à l'évaluation des plans d'investigation pédiatriques au sein du nouveau comité pédiatrique, les premiers résultats à la fin 2007 plaçaient la France dans les trois premiers pays pour le nombre de rapports d'évaluation pris en charge.

L'Afssaps envisage également d'amplifier son investissement dans le domaine pédiatrique par le renforcement de la cellule pédiatrique, la création d'un groupe de travail spécifique pour l'évaluation des PIPs et le développement d'un réseau d'experts pédiatres de l'Afssaps. Elle accentuera aussi le rôle d'orientation stratégique du Comité d'Orientation Pédiatrique, avec notamment la poursuite du chantier d'évaluation des besoins thérapeutiques chez l'enfant. Cette mise à jour régulière de l'inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie, prévue par le nouveau règlement européen, avait déjà été initiée par la France en 2003.

Sur le terrain, l'Afssaps a poursuivi son action d'incitation en accompagnant industriels et professionnels de santé dans le développement et la prescription des médicaments pédiatriques et en évaluant les autorisations d'essais cliniques. L'évaluation des données disponibles en pédiatrie pour des médicaments disposant déjà d'une AMM déposées à l'Afssaps a été poursuivie, ainsi que l'évaluation du caractère indispensable des préparations hospitalières pédiatriques et la recherche d'alternatives sous forme de spécialités.

Données pédiatriques	2006	2007
Préparations hospitalières déclarées en pédiatrie	251	138
Nombre d'ATU nominatives octroyées pour des enfants (% total ATU)	22%	24%
Données pédiatriques déposées, pour des médicaments ayant une AMM	6	-
Essais cliniques portant sur des médicaments pédiatriques déclarés à l'Afssaps	77	83
Essais cliniques (% total)	6,7%	8%
Avis scientifiques (% total)	10%	

L'incitation au développement de médicaments indiqués dans le traitement des maladies orphelines

Les médicaments orphelins sont destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares et graves dont la prévalence est inférieure à 5 cas pour 10 000 individus dans l'Union européenne. Pour renforcer son action au service des malades, l'Afssaps a créé une cellule consacrée aux médicaments orphelins.

Elle participe aux réunions du comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA, veille à l'application du règlement européen et assure la liaison

avec les laboratoires pharmaceutiques souhaitant développer ce type de médicaments. Depuis l'entrée en vigueur du règlement européen CE /141/2000 en avril 2000 :

- ▶ 777 demandes de désignation de médicament orphelin ont été soumises auprès du COMP.
- ▶ 516 médicaments ont été désignés comme médicaments orphelins par la Commission européenne.
- ▶ 47 autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été accordées au total depuis 2000. [44 en procédure centralisée (France rapporteur ou co-rapporteur pour 15 dossiers) / 2 en procédure de reconnaissance mutuelle / 1 en procédure nationale.]

Ces médicaments peuvent être aussi mis à disposition des patients par le biais des essais cliniques, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ou de cohorte, délivrées par l'Afssaps. 35 (soit 75%) des médicaments orphelins pour lesquels une AMM a été accordée, étaient déjà disponibles en France dans le cadre des ATU et ce, 40 mois en moyenne avant l'octroi de l'AMM (voir tableau ci-dessous).

Médicaments orphelins délivrés sous forme d'ATU avant AMM

Nom	substance active	Titulaire	Résumé de l'indication	Durée ATU avant AMM (mois)
ALDURAZYME	Laronidase	Genzyme Europe BV	Mucopolysaccharidose type I	15
ATRIANCE	Nelarabine	Glaxo	Leucémie aiguë lymphoblastique ou lymphome lymphoblastique à cellules T	18
BUSILVEX	Busulfan	Pierre Fabre Medicament	Conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques	42
CARBAGLU	Acide N-carbamyl L-glutamique	Orphan Europe	Hyperammoniémie secondaire au déficit en N-acetylglutamate synthétase	18
CYSTADANE	Bétaine	Orphan Europe	Homocystinurie	104
DIACOMIT	Stiripentol	Biocodex	Epilepsie myoclonique sévère de l'enfant	142
DUODOPA	Levodopa-Carbidopa	Solvay pharmaceuticals GmbH	Maladie de Parkinson à un stade avancé	11
ELAPRASE	Idursulfase	Shire Human Genetic	Syndrome de Hunter (MPS II)	2,5
EVOLTRA	Clofarabine	Bioenvision ltd	Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant	7
EXJADE	Deferasirox	Novartis Europharm Ltd	Surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines en cas de bêta-thalassémie ou d'anémie	9
FABRAZYME	Agalsidase beta	Genzyme Europe BV	Maladie de Fabry	8,5
FLISINT	Fumagilline	Sanofi Aventis France	Microsporidiose intestinale à <i>Enterocytozon bieneusi</i>	74

GLIOLAN	Ac 5 aminolevulinique	Medac GmbH	Visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin	13,5
GLIVEC	Imatinib	Novartis Europharm Ltd	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie + Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes	6
INCRELEX	Mecasermin	Tercica Europe Ltd	Retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1	149
LYSODREN	Mitotane	HRA pharma	Carcinome corticosurrénalien avancé	24
MYOZYME	Alpha alglucosidase	Genzyme Europe BV	Maladie de Pompe	19
NAGLAZYME	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase A	Biomarin Europe Ltd	Mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy)	13
NEXAVAR	Sorafenib	Bayer Healthcare AG	Carcinome rénal avancé	5,5
ORFADIN	Nitisinone	Swedish Orphan Int	Tyrosinémie héréditaire type I	116
PEDEA	Ibuprofen	Orphan Europe SARL	Traitement du canal artériel persistant chez le nouveau-né prématuré	42
REVLIMID	Lenalinomide	Celgene Europe Ltd	Myélome multiple	15
SOLIRIS	Eculizumab	Alexion Europe SAS	Hémoglobinurie paroxystique nocturne	6
SPRYCEL	Dasatinib	Bristol-Myers Squibb	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique	16
SUTENT	Sunitinib	Pfizer Ltd	Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes Cancer du rein	37
TASIGNA	Nilotinib	Novartis Europharm Ltd	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie +	3
TORISEL	Temsirolimus	Wyeth Europa Ltd	Cancer du rein	3
TRACLEER	Bosentan	Actelion Registration Ltd	Hypertension artérielle pulmonaire	13
TRISENOX	Arsenic trioxyde	Cephalon Europe	Leucémie promyelocytaire aiguë	22
UVADEX	Methoxsalen	Therakos Europe	Manifestations cutanées avec système de Photophérese UVAR XTS	136
VENTAVIS	Iloprost	Bayer Schering Pharma AG	Hypertension artérielle pulmonaire	44
WILZIN	Zinc acetate	Orphan Europe SARL	Maladie de Wilson	60
XAGRID	Anagrelide	Shire Pharmaceutical Contracts Ltd	Thrombocytémie essentielle	74
XYREM	Sodium oxybate	UCB pharma Ltd	Cataplexie avec narcolepsie	20
YONDELIS	Trabectedin	Pharma Mar SA	Sarcome des tissus mous évolué	105

Les préparations hospitalières

Préparations hospitalières (PH) déclarées depuis 2004

	2004	2005	2006	2007
Nombre de PH* dont :	1 708	1 376	357	235
- PH en pédiatrie	662 (~40%)	698 (~50%)	251	138
- PH en gériatrie	247 (~15%)	139 (~10%)	27	28
- PH destinées à un essai clinique	11	17	1	0
Nombre d'EP/ES ayant déclaré des PH	1	2	2	2
Nombre de PUI ayant déclaré des PH	90	76	37	29
Nombre de PUI ayant déclaré le bilan bi-annuel	/	/	70	22

*Une PH n'est déclarée qu'une seule fois et non à chaque réalisation. C'est pourquoi, le nombre de PH déclarées est décroissant.

Les pharmaciens assurant la gérance des pharmacies à usage intérieur (PUI) des hôpitaux et les pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques autorisés au sein d'établissements de santé ont l'obligation de déclarer les préparations hospitalières qu'ils réalisent et d'adresser tous les 2 ans un bilan qualitatif et quantitatif de l'ensemble des préparations hospitalières déclarées. Ces déclarations sont effectuées par télédéclaration à l'Afssaps directement dans une base de données dédiée aux préparations hospitalières.

En parallèle, l'Afssaps a élaboré des bonnes pratiques de préparation dont l'objectif est de garantir la qualité pharmaceutique des préparations réalisées par les pharmaciens hospitaliers et de ville.

En 2007, l'Afssaps a enregistré :

36 préparations hospitalières indispensables (nécessaires et sans équivalent thérapeutique) parmi les 52 réalisées, dont 32 concernent la pédiatrie. Pour ces préparations jugées indispensables, l'objectif est d'inciter des laboratoires pharmaceutiques ou des établissements



de santé à déposer des demandes d'AMM, et en cas d'impossibilité, d'optimiser la réalisation de ces préparations. L'Afssaps préconise alors la mutualisation de la fabrication et propose leur inscription au formulaire national de la pharmacopée.

6 nouvelles préparations non indispensables, pouvant être remplacées par des spécialités pharmaceutiques déjà disponibles en France, dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

2 préparations « potentiellement à risque », pour lesquelles des informations à destination des professionnels de santé ont été élaborées (recommandations sur la réalisation à l'hôpital de préparations de carmustine, courrier sur l'utilisation de l'acide osmique en thérapeutique humaine).

1 préparation utilisée dans la décontamination digestive sélective nécessitant une mise au point.

Publication du premier rapport d'analyse issu des bilans bi-annuels des préparations hospitalières réalisées entre janvier 2004 et janvier 2006

- 129 PUI et 2 établissements de santé (Ageps et UFCH) ont déclaré réaliser 3 190 préparations hospitalières dont 44% concernent la pédiatrie.
- Près de 40% des PUI ont réalisé entre 1 à 10 préparations hospitalières et 3% ont préparé plus de 100 PH chacune.
- Les 2 établissements de santé ont déclaré près de 90 préparations hospitalières chacun.
- Au moins 23 000 000 d'unités de préparations hospitalières ont été réalisées.
- Environ 9% des préparations hospitalières déclarées ont été cessées en cours de période.
- Près de 40% des préparations hospitalières déclarées sont obtenues à partir de déconditionnement de spécialités, 60% à partir de matières premières (fournies par 129 fournisseurs différents).
- 56% des préparations hospitalières sont présentées sous forme de gélules, 26% sous forme de solutions.
- La voie orale est la voie d'administration prédominante.
- Les principaux domaines thérapeutiques concernés sont les maladies de l'appareil circulatoire [15% des préparations hospitalières (487)] et la dermatologie [11% des PH (357)].
- Au moins 340 000 patients ont été traités par des préparations hospitalières, soit au moins 170 000 patients par an. Ce nombre de patients correspond exclusivement aux unités réalisées par des PUI et non par les établissements de santé.

Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Le dispositif des ATU a été créé en France en 1994. Outre l'accès précoce à certains médicaments prometteurs, ce dispositif s'est révélé être un extraordinaire observatoire des besoins thérapeutiques non pourvus et des innovations. La mise à disposition exceptionnelle de médicaments sans AMM en France destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié a été modifiée en 2007 par de nouvelles dispositions législatives et réglementaires.

Les médicaments demandés dans le cadre d'ATU sont soit autorisés à l'étranger, soit encore en cours de développement. Il existe deux types d'ATU :

- ▶ les ATU dites de cohorte qui concernent les médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, au vu d'essais thérapeutiques menés dans l'objectif d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Pour obtenir l'ATU, une demande d'AMM doit donc être déposée ou le demandeur doit s'engager dans un délai déterminé. Les ATU de cohorte sont subordonnées à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations concernant notamment les conditions réelles d'utilisation et les caractéristiques de la population traitée par le médicament.

Elles sont octroyées à la demande du titulaire des droits d'exploitation de l'ATU après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

- ▶ les ATU nominatives concernent des médicaments prescrits à des malades nommément désignés, ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elles sont demandées par le médecin prescripteur, sous sa responsabilité, dès lors que l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ou qu'une issue fatale à court terme pour le patient est inéluctable en l'état des thérapeutiques disponibles. Elles sont octroyées après évaluation par des experts et peuvent, dans certains cas, être également subordonnées à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Lorsque les demandes d'ATU nominatives concernent des médicaments pour lesquels les données disponibles d'efficacité et de sécurité sont insuffisantes pour présumer d'un rapport bénéfice-risque favorable dans une indication précise, l'Agence s'attache à promouvoir la mise en œuvre d'essais cliniques par les industriels ou des promoteurs publics. Ces essais permettent non seulement le traitement de patients mais aussi le recueil de données scientifiques utiles et nécessaires pour l'ensemble de la communauté scientifique.

Au vu des demandes d'ATU pour des médicaments en développement, l'Agence est ainsi à même de prévoir très en amont une utilisation en prévision d'une future AMM. Cette situation est tout particulièrement fréquente dans le domaine de la cancérologie. En 2007, 12% des médicaments disponibles en ATU nominatives ont obtenu une AMM.

En 2007, 14 ATU de cohorte ont été octroyées et 2 refusées. 27 563 ATU nominatives, correspondant à environ 20 000 patients traités dont 24%

d'enfants, ont été octroyées. 803 ont été refusées, soit 2,8 % des demandes. L'infectiologie-parasitologie, dont le SIDA, l'antalgie et la cancéro-

hématologie sont les domaines les plus concernés.

ATU de cohorte

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nouvelles demandes	14	12	14	13	7	10	15	20	6
Octrois	8	7	8	4	3	4	6	10	14
Refus	1	2	6	7	4	4	2	4	2
En cours d'évaluation				3	7	2	7	14	2
Modifications ou renouvellements	26	21	10	14	11	11	10	6	11
Retraits	1	0	2	0	0	0	0	0	0
Nombre d'ATU en cours		32	33	24	14	13	15	14	14
Nombre de médicaments en ATUC ayant obtenu une AMM	11	5	14	6	5	4	6	7	11

ATU nominatives

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nombre de médicaments cumulé depuis 1994	496	511	554	591	630	671	724	781	836
Nombre de médicaments par an				221	204	183	201	220	216
Nombre de nouveaux médicaments évalués par an	49	15	43	37	39	41	53	57	55
Octrois	26 926	26 833	23 285	21 133	21 037	24 291	21 058	24 874	27 563
Refus	624	488	257	472	581	661	434	546	803
Nombre de médicaments en ATUN ayant obtenu une AMM	27	15	14	21	10	13	15	20	26

Les essais cliniques, entre besoin et innovation thérapeutique

L'Afssaps assure la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales portant sur les produits de santé. Elle s'appuie sur sa propre expertise et celle de ses experts externes dans le cadre de groupes d'experts compétents en matière de recherches biomédicales.

D'une manière générale, l'Agence évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie.

Quel que soit le produit de santé, l'évaluation des dossiers porte sur les dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) et d'autorisation de modifications substantielles (AMS), les effets indésirables graves

et inattendus, les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et les rapports annuels de sécurité.

Les essais cliniques portant sur les médicaments

En 2007, 1 000 demandes d'autorisations d'essais cliniques de médicaments ont été adressées à l'Afssaps, selon les modalités introduites par le nouveau dispositif réglementaire mis en place depuis le 28 août 2006.

L'Afssaps peut appuyer sa prise de décision sur les avis rendus par le groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament (GEEC). Au cours de l'année 2007, le GEEC s'est réuni 5 fois. À chacune de ces réunions, plusieurs promoteurs d'essais cliniques ont pu être entendus, principalement, à la suite d'évaluations de demandes d'AEC.



Bilan 2007 des essais cliniques portant sur le médicament

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nombre d'essais cliniques (Lettres d'intention initiales et demandes d'AEC)	1 391	1 333	1 169	1 227	1 098	1 223	1 045	1 148	1 000 ⁽¹⁾
Nombre d'amendements : Lettres d'intention complémentaires et demandes d'autorisations d'amendements substantiels (AMS)			2 034	1 799	2 329	2 287	2 897	2 828	2 855 ⁽²⁾
Dossiers de sécurité virale	66	98	105	120	116	186	179	248	384
Déclarations obligatoires d'événements indésirables graves au cours des essais ⁽³⁾	33 963	41 905	44 214	55 169	55 392	70 569	70 664	68 167	-
Déclarations obligatoires d'effets indésirables graves et inattendus (EIGI) liés aux médicaments ⁽⁴⁾									50 378
Rapports annuels de sécurité									739
Autorisations de lieux de recherches sans bénéfice individuel direct ⁽⁵⁾	166	237	168	158	102	57	26	10	0
Autorisations de distribution par les PUI ⁽⁶⁾			15	14	24	15	20	21	28

(1) Demandes d'AEC uniquement.

(2) Dont 547 dossiers de demandes de modifications substantielles soumises pour autorisation (pouvant porter sur plusieurs essais).

(3) Rapports (initiaux et complémentaires) d'événements indésirables graves susceptibles d'être liés à la recherche ou d'EIG inattendus, survenus en France ou à l'étranger.

(4) Depuis le 28 août 2006, les promoteurs sont tenus de déclarer de façon immédiate uniquement les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) susceptibles d'être liés aux médicaments expérimentaux. Les valeurs reportées ici correspondent aux rapports (initiaux et complémentaires) d'EIGI survenus en France ou à l'étranger. Les effets indésirables graves attendus sont transmis dans le cadre des rapports annuels de sécurité. Les événements indésirables graves susceptibles d'être liés à la recherche sont transmis à titre de faits nouveaux. Il faut noter que les EIGI constituent un « sous ensemble » des événements indésirables graves.

(5) Tous produits de santé confondus (médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques). Il faut noter que, depuis le 28 août 2006, l'Afssaps n'est plus compétente en matière d'autorisation de lieux de recherches. Celles-ci sont désormais délivrées par les préfets de Région.

(6) Pharmacie à Usage Intérieur.

Bilan des décisions prises en 2007 sur les dossiers de demande d'AEC de médicaments

Ces statistiques portent sur les dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques reçus en 2007 et pour lesquels une décision (autorisation/refus/retrait ou abandon) a été prise en 2007 (807), ainsi que sur les dossiers de demande d'AEC reçus en 2006 pour lesquels une décision a été prise en 2007 (182).

Toutes les décisions ont été notifiées aux promoteurs avant l'échéance du délai réglementaire de 60 jours, avec un délai moyen d'autorisation, toutes phases confondues, de 41 jours, réduit à 38 jours pour les essais de phase 1.

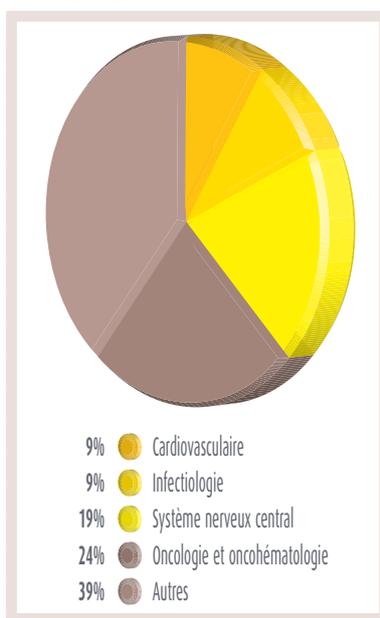
» Autorisations délivrées	911
» Refus	4
» Retraits des demandes par le promoteur	68
» Abandons des demandes par le promoteur	6
» Dossiers de demandes d'AEC reçus en 2007 pour lesquels des question / demandes de modifications ont été adressées aux promoteurs	436

Répartition par phase

Phases*	I	II	III	IV	Non déterminé par le promoteur
2005	~ 21%	~ 25%	~ 35%	~ 12%	7%
2006	~ 22%	~ 25%	~ 35%	~ 12%	6%
2007	23%	30,4%	34%	11,3%	1,3%

* Selon les informations reportées par les promoteurs dans les dossiers déposés.

Répartition par domaine thérapeutique



Répartition par type de promoteur

	2006	2007
Industriels	75%	76%
Institutionnels	25%	24%

Bilan des autorisations de modifications substantielles

Ces statistiques portent sur les dossiers de demande d'AMS reçus en 2007 et pour lesquels une décision (autorisation / refus / retrait ou abandon) a été prise en 2007 (477), ainsi que sur les dossiers de demande d'AMS reçus en 2006 pour lesquels une décision a été prise en 2007 (6).

Toutes les décisions ont été notifiées aux promoteurs avant l'échéance du délai réglementaire fixé à 60 jours dans un délai moyen de 21 jours.

L'accompagnement des promoteurs

Dans la continuité de la période transitoire d'évaluation des dossiers d'essais cliniques que l'Afssaps avait instaurée dans l'attente de l'application du nouveau régime d'autorisation (phase pilote), le comité de pilotage mis en place par l'Afssaps et composé de promoteurs institutionnels et industriels et de sociétés de service (GRO), a poursuivi son action visant à adapter les nouvelles procédures du nouveau régime. Dans le cadre de cette collaboration, l'Afssaps a initié un travail d'élaboration de fiches techniques qui compléteront l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, publié en 2006. Ces fiches détaillées, destinées notamment à préciser le contenu des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique ainsi que les types de modifications substantielles à transmettre à l'Afssaps pour autorisation, seront diffusées sur le site internet de l'Afssaps courant 2008.

Afin de faciliter la mise en place du nouveau dispositif réglementaire, l'Afssaps a également organisé, en milieu d'année 2007, une réunion d'information à laquelle étaient conviés les promoteurs institutionnels et industriels ainsi que les GRO. Cette réunion a été l'occasion de faire part d'un premier retour d'expérience. Des points pratiques ont été abordés, tels que ceux relatifs à la recevabilité des dossiers de demandes d'autorisation d'essais, ainsi que des points techniques relatifs à la qualité pharmaceutique des médicaments expérimentaux, aux données pré-cliniques versées ainsi qu'aux protocoles soumis.

» Autorisations délivrées	483
» Refus	0
» Retraits des demandes par le promoteur	10
» Abandons des demandes par le promoteur	10
» Dossiers de demandes d'AMS reçus en 2007 pour lesquels des questions / demandes de modifications ont été adressées aux promoteurs	36

Essais cliniques portant sur les produits d'origine biologique

Les produits de thérapie cellulaire

Les produits de thérapie cellulaire sont obtenus après préparation de cellules humaines ou animales. Les cellules sont dites autologues lorsque le patient reçoit ses propres cellules après traitement de celles-ci *ex vivo*, allogéniques lorsqu'elles sont prélevées chez des donneurs puis administrées au patient après préparation, xénogéniques si elles sont prélevées sur des animaux et administrées à des patients après préparation.

Il existe en France deux statuts pour les produits de thérapie cellulaire : les préparations de thérapie cellulaire et les médicaments de thérapie cellulaire. La nouvelle réglementation sur les recherches biomédicales applicable depuis 2006 prévoit ainsi deux formats de dossiers :

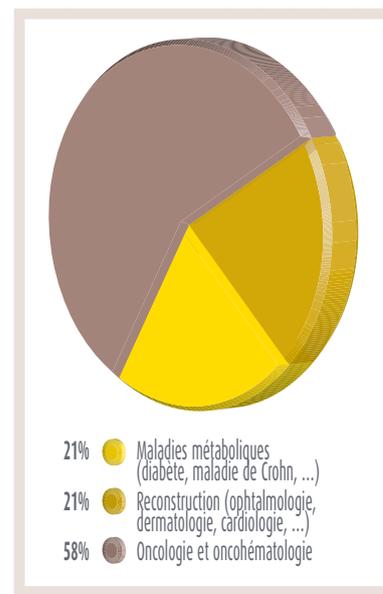
- ▶ les médicaments de thérapie cellulaire suivent l'ensemble des dispositions prévues par la législation sur les médicaments expérimentaux, issues de la transposition de la directive 2001/20/CE.
- ▶ concernant les préparations de thérapie cellulaire des arrêtés spécifiques ont été rédigés, notamment concernant le format du dossier de demande d'autorisation.

Les demandes d'autorisation sont évaluées par un groupe d'experts multidisciplinaire nommé à cet effet, sur les aspects qualité, sécurité et sur le rapport bénéfice/risque dans l'indication proposée.

Répartition par phase

Phases	I/II	III
	18	1

Répartition par domaine thérapeutique



Les produits de thérapie génique

Les produits de thérapie génique sont définis comme « tout produit visant à transférer du matériel génétique ». 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*). Qu'ils aient le statut de médicament de thérapie génique ou de préparation de thérapie génique (médicament de thérapie génique préparés à petite échelle qui n'auront pas vocation à devenir des spécialités pharmaceutiques), ces produits suivent les dispositions prévues par la transposition de la directive 2001/20/CE.

L'évaluation des demandes porte sur les aspects qualité et sécurité et sur le rapport bénéfice/risque dans l'indication proposée. Elle est réalisée par un groupe d'experts multidisciplinaire nommé à cet effet. Les risques pour l'environnement (OGM) sont quant à eux 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).

Essais cliniques de thérapie cellulaire : bilan des notifications 2007

	Demande d'autorisation d'essai clinique	Demande de modification d'essai clinique
Demandes reçues en 2007	19	83
Autorisations délivrées	12	90
Refus	2	0
Dossier en attente d'informations complémentaires	6	3
Dossier en cours d'évaluation	2	7

Essais cliniques de thérapie génique : bilan des notifications 2007

	<i>Demande d'autorisation d'essai clinique</i>	<i>Demande de modification d'essai clinique</i>
Demandes reçues en 2007	4	14
Autorisations délivrées	5	14
Refus	0	0
Dossier en attente d'informations complémentaires	0	0
Dossier en cours d'évaluation	1	2

Répartition par phase

<i>Phases</i>	<i>I/II</i>	<i>III</i>
	3	1

Les essais cliniques portant sur les tissus et organes d'origine humaine

Les essais cliniques portant sur les tissus et les organes sont soumis au régime d'autorisation préalable introduit par la loi de Santé publique du 9 août 2004. Les essais cliniques déposés dans ce domaine sont peu nombreux mais très novateurs. Ils sont évalués à l'Afssaps, par des groupes d'experts *ad hoc*, sur les aspects relatifs à la qualité, la sécurité et sur le rapport bénéfice/risque dans l'indication proposée.

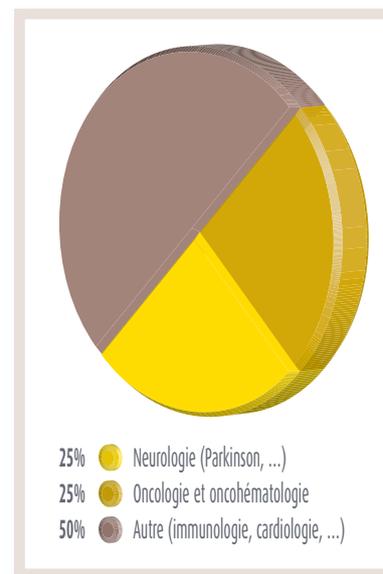
Bilan des notifications 2007

	<i>Nouvelles demandes évaluées en 2007</i>		<i>Amendements évalués en 2007</i>	
	<i>Tissus</i>	<i>Organes et tissus composites</i>	<i>Tissus</i>	<i>Organes et tissus composites</i>
Autorisation	1	1	3	1
Refus	0	0	0	0
En cours d'évaluation	1	0	0	0
TOTAL	1	1	3	1

* Exemples : cornées, membrane amniotique, ...

** Exemples : greffe de doigts, greffe de visage, ...

Répartition par domaine thérapeutique



Les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Les essais cliniques de dispositifs médicaux sont plus particulièrement mis en place pour des nouvelles technologies pour lesquelles le fabricant ne dispose pas de données cliniques dans la littérature du dispositif médical concerné par l'essai ou d'un dispositif médical pour lequel l'équivalence aura été démontrée. Pour ces nouvelles technologies ou ces adaptations innovantes de technologies anciennes, les essais cliniques vont aider à la démonstration de conformité aux exigences essentielles telles que définies dans la Directive européenne 93/42 CE. Lorsqu'il s'agit d'innovation thérapeutique, le promoteur est invité à prendre contact avec l'Afssaps le plus tôt possible, avant même le dépôt de son dossier d'essai clinique, de manière à accompagner le développement du dispositif dès les premières démarches.

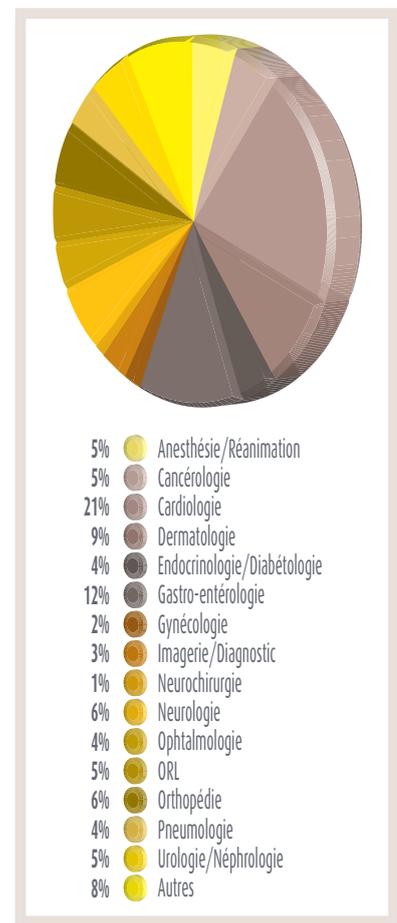
2007 représente la 1^{ère} année au cours de laquelle l'ensemble des dossiers a été instruit selon la procédure définie par la loi de santé publique et son décret d'application publié en avril 2006. La durée maximale d'instruction des dossiers est de 60 jours. Il faut souligner que certains dossiers ont une durée d'instruction de 30 jours : il s'agit de ceux relatifs à des essais portant sur des dispositifs médicaux de classe I ou IIa, s'ils ne sont pas invasifs à long terme, ainsi que pour des dispositifs médicaux ayant déjà bénéficié d'une autorisation d'essai clinique. La durée moyenne d'instruction des dossiers a été de 38 jours, et pour ceux à évaluer en 30 jours, de 18 jours.

L'instruction a abouti à 19 demandes d'informations complémentaires (soit 9% de l'ensemble des dossiers), 24 demandes de modification du protocole (11% de l'ensemble des dossiers) et 1 interdiction.

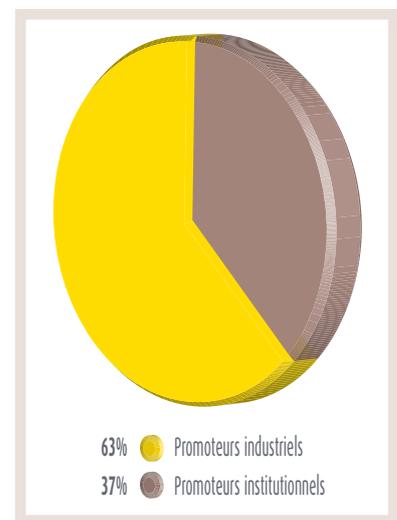
Répartition par domaine thérapeutique

Domaine thérapeutique	Nombre de dossiers	%
Anesthésie/Réanimation	10	5
Cancérologie	11	5
Cardiologie	43	21
Dermatologie	20	9
Endocrinologie/Diabétologie	9	4
Gastro-entérologie	26	12
Gynécologie	5	2
Imagerie/Diagnostic	7	3
Neurochirurgie	3	1
Neurologie	12	6
Ophthalmologie	8	4
ORL	11	5
Orthopédie	12	6
Pneumologie	9	4
Urologie/Néphrologie	11	5
Autres	17	8
TOTAL	214	100

Le nombre total de dossiers d'essais cliniques est de 214, ce nombre étant relativement stable si l'on se réfère à l'année précédente. Parmi eux, un dossier a concerné un dispositif incorporant des produits d'origine biologique ne disposant pas de marquage CE. Le nombre total de dossiers de demandes d'autorisation de modifications substantielles est de 240, soit une légère diminution du nombre par rapport à 2006 (262). Parallèlement, 421 effets indésirables graves ont été déclarés, l'augmentation est sensible par rapport aux années passées, et sans doute liée au fait que, pour les essais en cours et autorisés, toutes les données de vigilance sont déclarées à l'Afssaps quelque soit le pays où sont survenus les effets ou événements faisant l'objet de déclaration. Aucune déclaration de fait nouveau n'a été reçue au cours de l'année 2007.



Répartition par type de promoteur



Les essais cliniques portant sur des produits cosmétiques

L'Afssaps assure également la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage. Elle s'appuie sur sa propre expertise interne et celle de ses experts, et le cas échéant, sur les avis d'un groupe d'experts compétent en matière de recherches biomédicales sur les produits cosmétiques.

Comme pour les médicaments et les dispositifs médicaux, l'évaluation a pour objectif d'assurer la sécurité des personnes se prêtant à ces recherches biomédicales. L'Agence se prononce sur la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de ces recherches, après analyse de la composition des produits, des pré requis non cliniques et cliniques des ingrédients et des formules testées, de la qualité micro-biologique (propreté et absence de risques de contamination microbienne), conformément à l'utilisation décrite dans le protocole. Les demandes de modifications substantielles avec leurs justifications correspondantes sont également examinées. Les suspicions d'effets indésirables liées à ces recherches, ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes participant aux recherches font aussi l'objet d'une évaluation.

En 2007, 13 dossiers de demande d'autorisation de recherche biomédicale ont été déposés pour des produits cosmétiques. 62% d'entre eux n'étaient pas recevables en l'état.

Après recevabilité, l'instruction de ces dossiers a entraîné pour 69% d'entre eux des demandes d'informations et de modifications de protocole, assorties pour 56% d'une menace de refus d'autorisation. Sept autorisations de recherche ont été délivrées, 2 recherches ont fait l'objet d'un renoncement par le promoteur, et 2 autres d'un retrait temporaire. Le délai moyen d'instruction des dossiers a été de 53 jours. Quatre déclarations d'intention complémentaires ont été enregistrées, ainsi qu'une demande de modification substantielle qui a été autorisée.

Enfin, 18 suspicions d'effets indésirables ont été déclarées dont 16 dans le cadre d'une même recherche. Parmi ces 16 effets indésirables liés à un même produit cosmétique, 7 d'entre eux ont été considérés comme revêtant un caractère de gravité, compte tenu de la nature des lésions observées. La recherche a été interrompue, le produit a été retiré du marché et sa commercialisation a été suspendue.

De plus, l'Afssaps a élaboré un avis aux promoteurs sur la mise en place et conduite en France de recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage, afin de faciliter la lecture du dispositif législatif et réglementaire, d'explicitier les procédures à suivre et les attentes de l'Agence.

Le soutien à l'innovation

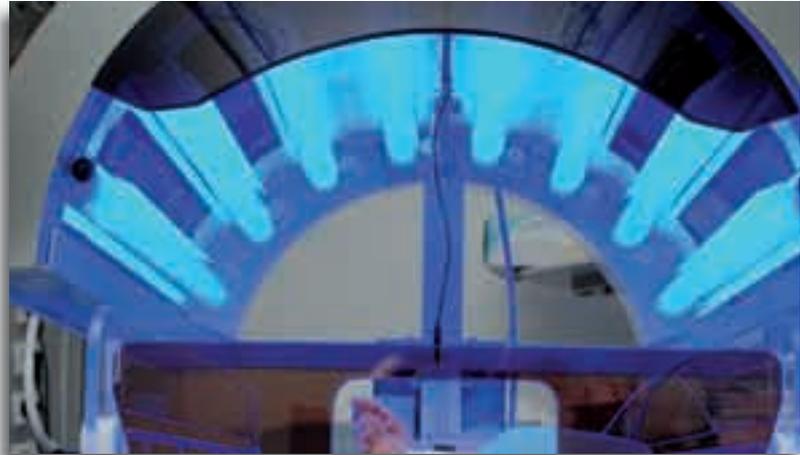


Depuis quelques années déjà, l'Afssaps s'est organisée pour apporter aide et soutien aux industriels et patients dans leur quête de l'innovation. Elle s'est d'abord engagée dans une démarche d'appui à l'innovation avec l'adoption de référentiels sur des médicaments innovants et la mise en place de la phase pilote d'autorisation des essais cliniques avant même l'entrée en vigueur du nouveau régime des essais cliniques (août 2006). Depuis elle a étoffé son action et ouvert un chantier destiné à mieux accompagner l'innovation, en particulier lorsqu'elle est de nature à servir un intérêt de santé publique parce qu'elle concerne des domaines peu ou mal couverts. Mieux anticiper les besoins et identifier les thérapeutiques où les produits innovants font défaut pour inciter à leur développement, mieux accompagner les industriels dans leurs démarches d'innovation en leur apportant un éclairage à la fois médical et réglementaire, sans préjuger des décisions réglementaires que l'Agence pourrait prendre le moment venu dans le cadre des procédures d'évaluation, ce sont les objectifs poursuivis par ce chantier lancé en septembre 2006.

À la rencontre des professionnels de l'innovation

Dans le prolongement du chantier « Accompagnement de l'innovation », l'Agence a également souhaité avoir un regard critique sur son action d'accompagnement de l'innovation et bénéficier de l'expérience de terrain d'acteurs, institutionnels ou issus du milieu associatif. Une quinzaine de rencontres individuelles a été organisée avec l'objectif d'échanger sur les principes de l'innovation, de connaître la perception des personnes interrogées sur le rôle de l'Agence dans le domaine de l'innovation, et d'envisager de possibles collaborations. Dans le même temps, l'Agence rencontrait l'EMA pour bénéficier du retour d'expérience des initiatives européennes dans l'accompagnement de l'innovation et des PME.

C'est sur cette base que l'Agence décidait de nouer le dialogue avec les PME innovantes dans le domaine de la santé et organisait en juin 2007 une première rencontre en vue de mieux cerner les attentes des PME tout en les éclairant sur les possibilités d'appui de l'Agence. Ont été également invités les incubateurs, les pôles de compétitivité, les associations professionnelles, et les acteurs institutionnels de l'innovation. Le débat a été constructif et les échanges intervenus depuis lors témoignent de l'utilité de telles rencontres.



La veille et l'accompagnement des dispositifs médicaux innovants

En 2007, l'Afssaps a mis en pratique les recommandations issues du chantier « Accompagnement de l'innovation » en mettant particulièrement l'accent sur la veille et l'accompagnement des dispositifs médicaux innovants. Dans ce cadre, elle a initié des rencontres individuelles avec les fabricants de dispositifs médicaux pour mesurer le degré de nouveauté du dispositif médical au regard de ses aspects technologique et clinique.

» Au plan technologique, l'Afssaps évalue si le caractère innovant améliore les conditions d'utilisation des dispositifs ou technologies actuels, ou s'il s'agit d'une technologie de rupture qui bouleverse les conditions d'utilisation voire remplace (ou pourrait finir par remplacer) une technologie dominante sur le marché des dispositifs médicaux.

» Au plan clinique, l'Afssaps regarde si le dispositif présente un impact clinique modéré qui améliore la pratique clinique de l'utilisateur ou l'état clinique du patient (amélioration thérapeutique, diminution des risques préalablement observés sur le dispositif, amélioration du confort du patient, amélioration de sa qualité de vie). Elle évalue aussi si le dispositif présente une solution alternative intéressante pour le diagnostic (solution alternative à la biopsie, mesure de la glycémie sans prélèvement de sang du patient,...) ou bien s'il démontre un intérêt majeur pour la santé publique.

Au terme de la discussion, si le dispositif médical s'avère innovant ou très innovant, qu'il ne bénéficie pas d'un marquage CE, et/ou qu'il présente un réel intérêt pour la santé publique, l'Agence est en mesure de proposer un accompagnement aux porteurs du projet. Concrètement, cet accompagnement prend différentes formes :

- » des conseils scientifiques et réglementaires
- » un suivi pas à pas du développement du produit avec la mise en place de réunions régulières pour des produits de santé innovants présentant des nouveaux modes d'action ou induisant des nouveaux risques pour la santé humaine
- » la rédaction de courriers d'appui « facilitateurs » à destination d'autres institutions par exemple
- » une communication vers les professionnels de santé pour les informer de l'existence d'un produit de santé répondant à des problématiques majeures de santé publique
- » la publication éventuelle d'appels à projets spécifiques, avec l'idée d'incitation au développement de projets majeurs pour répondre à des problématiques de santé publique spécifiques.



Les avis scientifiques aux laboratoires pharmaceutiques

Les avis scientifiques et les conseils méthodologiques pour les protocoles (protocole assistance dans les indications orphelines) sont élaborés à l'Afssaps comme à l'Agence européenne (EMA), en présence d'experts internes et externes. L'objectif est de répondre aux interrogations des industriels sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de médicaments en cours de développement quel que soit le domaine thérapeutique.

Les questions peuvent porter sur des points particuliers concernant le développement pré-clinique, clinique (critères d'efficacité, durée de l'essai, population cible, comparateur, design de l'étude, sécurité) et la qualité (tests particuliers à mettre en œuvre lors du développement de produits issus des biotechnologies). Les questions portant sur les démonstrations de bénéfices significatifs dans le contexte des désignations des médicaments orphelins font aussi partie des demandes.

Ces avis et ces conseils sont particulièrement utiles lorsqu'il n'existe pas de recommandation nationale ou européenne et/ou lorsqu'une firme choisit de ne pas suivre ces recommandations. Un avis scientifique national peut aussi permettre d'identifier les points les plus importants à approfondir dans le cas d'une future demande d'avis scientifique au niveau de l'EMA.

Les demandes d'avis scientifique sont facultatives ; elles reposent sur le libre arbitre de la firme et de l'Afssaps. Une firme peut faire une demande d'avis scientifique :

- » au cours du développement d'un médicament, quel que soit le stade de développement. Les données d'efficacité préliminaires seront utiles pour rendre l'avis scientifique plus bénéfique pour la firme.
- » avant la soumission légale de la demande d'autorisation de mise sur le marché afin de vérifier que le dossier à soumettre est complet avant sa soumission officielle.
- » après l'obtention d'AMM, pour discuter des engagements spécifiques auprès des autorités ou de nouvelles indications.

La demande n'est pas recevable si un avis scientifique a déjà été donné par l'EMA, si le rapporteur et le co-rapporteur du dossier de demande d'autorisation sur le marché ont déjà été désignés par le CHMP ou si la demande d'AMM est en cours d'évaluation.

D'une manière générale, l'avis rendu tient compte des obligations réglementaires. Il est donné en fonction des connaissances scientifiques les plus récentes et sans préjuger des évolutions et des développements futurs, sur la base des informations fournies par la firme. Il est donné en toute bonne foi, mais le contexte médical peut évoluer et une approche autre que celle recommandée peut s'avérer pertinente. En conséquence, l'avis rendu n'est, ni pour la firme, ni pour l'Afssaps, un engagement formel pour le développement du produit. Toutefois, tout changement majeur dans le programme de développement devra être justifié. En 2007, l'Afssaps a rendu 103 avis scientifiques nationaux.

Le secteur des produits biologiques

Depuis quelques temps, les firmes sollicitent l'avis de l'Afssaps de plus en plus tôt dans le développement de leur médicament, bien souvent dès l'obtention des premières données de sécurité précliniques, avant d'aborder le développement pharmaceutique des produits issus de biotechnologie et les problèmes conceptuels. Les sujets tels que le premier essai chez l'homme pour des produits complexes sont de plus en plus souvent discutés.

Le secteur des produits biologiques présente également des enjeux scientifiques novateurs, qu'il s'agisse de la qualité et de la sécurité de ces produits ou de leurs applications thérapeutiques. Le plus souvent, les demandeurs émettent, préalablement au dépôt d'un dossier de demande d'autorisation, une demande d'avis scientifique ou réglementaire auprès de l'Afssaps. En 2007, 10 demandes d'avis ont été émises pour des produits de thérapie cellulaire, 7 pour des produits de thérapie génique et 14 pour des produits thérapeutiques annexes.

Chiffres clés

› Avis scientifiques

Médicaments	103
Produits de thérapie cellulaire	10
Produits de thérapie génique	7
Produits thérapeutiques annexes	14

› Préparations hospitalières

Nombre de préparations hospitalières déclarées	235
--	-----

› Autorisation temporaire d'utilisation

ATU de cohorte	14
ATU nominatives	27 563

› Demandes d'essais cliniques (hors amendements)

Médicaments	1 000
Tissus et organes	3
Thérapie génique	4
Thérapie cellulaire	19
Dispositifs médicaux	214
Produits cosmétiques	13

› Médicaments orphelins

AMM accordées depuis 2000	47
---------------------------	----



Évaluer le bénéfice et prévenir les risques



44	La qualification des produits de santé
45	Les médicaments et produits biologiques
64	Les dispositifs médicaux
75	Les produits cosmétiques
77	Les produits de tatouage
78	Les biocides
79	Un guichet unique pour la sécurité virale
80	La coordination des vigilances, une approche coordonnée du risque
81	Chiffres clés de l'évaluation

La qualification des produits de santé



Déterminer le bon statut du produit pour appliquer la réglementation qui convient



La qualification juridique des produits frontières consiste à déterminer le statut du produit au regard de la définition juridique des produits de santé afin de lui appliquer la réglementation qui lui correspond le mieux.

Cette activité s'appuie sur un groupe de travail interne, à la composition pluridisciplinaire, faisant intervenir différentes directions de l'Afssaps (direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, direction de l'évaluation des dispositifs médicaux, direction des laboratoires et des contrôles, direction de l'inspection et des établissements, direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et des biocides et le service des affaires juridiques et européennes).

La qualification des produits de santé contribue intrinsèquement à la surveillance du marché des produits de santé. Elle participe au respect de la réglementation et se traduit aussi de manière positive par les conseils apportés aux entreprises et aux particuliers lorsqu'ils souhaitent mettre sur le marché des produits de santé au statut incertain.

En 2007, 1 048 produits ont été examinés et qualifiés :

- ▶ 128 dans le cadre de la surveillance du marché des produits de santé.
- ▶ 816 dans le cadre de la constatation d'infractions au code de la santé publique, dont 727 par les services des douanes.
- ▶ 104 dans le cadre du conseil.

En matière de surveillance du marché, les demandes de qualification émanent soit des directions de l'Agence, soit des services de l'État (sections régionales et départementales de la concurrence, consommation et répression des fraudes et des affaires sanitaires et sociales), parfois des instances ordinaires. L'objectif est avant tout la protection des consommateurs face à des dérives commerciales. Dans ce contexte, la qualification aboutit toujours à une demande de mise en conformité avec la réglementation. Cela concerne le plus souvent les produits revendiquant des allégations de santé non étayées.

À titre d'exemple, de nombreux produits présentés comme des produits de massage, revendiquant des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires ou de soulagement de l'arthrose et des rhumatismes ont été qualifiés comme médicament compte tenu de la présentation et de la composition du produit. Les firmes doivent alors apporter toute modification aux revendications de leur produit ou bien demander une autorisation de mise sur le marché avant toute commercialisation.

Très souvent, l'Afssaps est interrogée par les services de police judiciaire, de gendarmerie et les douanes, notamment dans le cadre du contrôle à l'entrée du territoire dans les aéroports. Dans ce contexte de prévention et de lutte contre les délits et les infractions, la qualification juridique des produits permet de caractériser la constatation d'infractions au code de la santé publique (infraction à la réglementation en matière d'importation de médicament le plus fréquemment). Le constat s'accompagne parfois de sanctions pénales.

Par exemple, les services des douanes ont saisi à l'entrée du territoire de nombreux produits de blanchiment de la peau, présentés comme produits cosmétiques mais qualifiés de médicament en raison de la présence, dans leur composition de substances corticoïdes. Cette qualification implique que la firme dépose une demande d'autorisation d'importation pour faire entrer son produit sur le territoire français. L'Afssaps collabore également avec les services judiciaires en apportant son expertise juridique et réglementaire pour l'instruction de plaintes, notamment pour exercice illégal de la pharmacie.

D'autres sollicitations émanent de particuliers ou d'industriels souhaitant développer une activité commerciale en vue de mettre sur le marché des produits au statut incertain compte tenu de leurs compositions et de leurs revendications. Dans ce cas, la qualification juridique se traduit par des avis à destination des demandeurs sur la réglementation applicable et les éventuelles démarches à effectuer.

À titre d'exemple, des entreprises ou des particuliers souhaitant mettre sur le marché des tisanes à base de plantes présentant une activité pharmacologique (comme la valériane) ou des dispositifs à base d'huiles essentielles destinés au sevrage tabagique ont été invités, soit à revoir la composition et/ou la communication sur leurs produits afin que ceux-ci ne relèvent plus de la définition du médicament, soit à constituer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché lorsque leur produit a été qualifié comme médicament.

Les médicaments et produits biologiques



L'Afssaps est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques. À ce titre, elle veille à ce que chaque patient traité reçoive des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité sont démontrés et validés.

Pour chaque nouveau médicament, l'Agence examine la revendication thérapeutique, les propositions d'indications de traitement et les posologies recommandées. Elle vérifie la qualité chimique, biologique ou microbiologique de la substance active et du produit fini et évalue les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence. En d'autres termes, le profil de sécurité d'emploi du médicament est évalué préalablement à sa mise sur le marché.

Pour apprécier l'ensemble de ces critères, il existe des procédures d'autorisation ou de déclarations auxquelles sont soumis médicaments et produits biologiques en fonction de leur nature ou de leur mode de distribution. L'Agence s'appuie sur un réseau d'experts réunis dans des commissions qui rendent des avis au Directeur général de l'Afssaps pour éclairer sa prise de décision.

Elle complète son expertise, par une réévaluation constante et régulière, du rapport bénéfice/risque du médicament déclaré et apprécié au moment de la mise sur le marché, dans ses conditions réelles d'utilisation. Elle assure ainsi une surveillance assidue de la tolérance des médicaments dans le cadre de leur consommation à grande échelle, en examinant la survenue et la fréquence des effets indésirables prévisibles ou inattendus.

Autoriser sur la base d'un rapport bénéfice/risque positif

AMM en procédure nationale

AMM	Procédures nationales								
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006*	2007
Nouvelles demandes d'AMM déposées	950	982	1 005	897	1 460	1 096	1 324	1 365	1 345
Décisions sur AMM	1 751	1 532	1 494	1 506	2 013	2 293	2 064	2 071	1 653
Octrois	782	683	632	559	644	596	828	890	704
Demandes de compléments d'information et sursis à statuer	690	611	627	772	1 099	1 395	1 154	1 064	841
Refus	279	238	235	175	270	302	82	117	108
Modifications d'AMM (dont transferts)	8 480	8 590	8 749	10 386	12 416	15 810	15 702	12 630	13 119
Renouvellements quinquennaux	1 364	1 927	2 411	3 129	2 121	1 752	1 965	1 693	2 218
Notifications de retrait	1 235	357	417	421	542	241	392	545	456

*Délai moyen inférieur à 200 jours pour les produits princeps et à 130 jours pour les génériques.

AMM en procédure centralisée

	Procédure centralisée									TOTAL*
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis	64	62	67	31	55	50	40	78	90	735
France rapporteur ou co-rapporteur	11 (17%)	7 (11%)	8 (12%)	12 (39%)	11 (20%)	10 (20%)	8 (20%)	16 (20,5%)	10 (11%)	136
France destinataire (ni rapporteur ni co-rapporteur)	53	55	59	19	44	40	32	62	80	600
Nombre d'arbitrages (France rap/co-rap)	7 (3)	9 (4)	14 (9)	24 (4)	11 (2)	10 (1)	15	17 (3)	36 (8)	166 (51)

*Total depuis 1995.

AMM en procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée

	Procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée*											TOTAL**
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Nombre total de procédures gérées par la France	83	91	102	144	142	115	95	96	209**	113	160	1 400
France État de référence	9	17	22	26	30	23	22	18	56	26	23	283
France État concerné	74	74	80	118	112	92	73	78	153	87	137	1 117
dont nombre de retraits	33	22	22	57	40	36	14	27	38	5	12	322

*Les premières procédures décentralisées ont été comptabilisées à partir 2006.

**La forte hausse des procédures gérées en 2005 découle du nombre très important de dossiers déposés par les laboratoires pharmaceutiques avant le passage obligatoire au nouveau format européen de dépôt de dossier.

***Total cumulé depuis 1995.

Prévoir des plans de gestion et de minimisation des risques dès le stade de l'AMM

L'Afssaps s'est engagée en 2005 dans une démarche de renforcement de la surveillance des médicaments dans leurs conditions réelles d'utilisation. Cette surveillance dite post AMM prend en compte les exigences du nouveau cadre réglementaire communautaire, les réflexions conduites sur le fonctionnement du dispositif en place et les nécessaires interactions avec d'autres partenaires au sein du système de santé.



Cette démarche s'est traduite par la mise en place d'une nouvelle organisation de l'Afssaps, permettant la conception et la mise en œuvre d'une approche globale et coordonnée. Toute la gamme des outils disponibles dans la gestion des risques médicamenteux est mobilisée au sein du département de la surveillance des risques et du bon usage des médicaments (SURBUM), qu'il s'agisse des activités renforcées de pharmacovigilance, des études de suivi post-AMM (notamment pharmaco-épidémiologiques) ou des activités de minimisation du risque.

Elle implique aussi des articulations avec d'autres services de l'Agence, susceptibles de contribuer au suivi, notamment au titre des inspections de pharmacovigilance et du contrôle de la publicité.

D'octobre 2005 à décembre 2007, 177 plans de gestion des risques (PGR) ont été examinés, la plupart relevant de la procédure centralisée.

Nombre de PGR examinés depuis octobre 2005

Type de procédure	Pré AMM Dossiers évalués	Post AMM Dossiers évalués	TOTAL
Procédure européenne centralisée	41 (France Rapporteur/Co Rapporteur)	4 (France Rapporteur/Co Rapporteur)	45
	97 (France Destinataire)	10 (France Destinataire)	107
Procédure européenne de reconnaissance mutuelle	3 (France référence)	1 (France référence)	4
	10 (France concernée)	3 (France concernée)	13
Procédure nationale	6	2	8
TOTAL	157	20	177

Répartition des PGR par type de procédures

	Procédures centralisées (n=152)	Procédures nationales / reconnaissance mutuelle / décentralisées (n=25)
Suivi national de pharmacovigilance / pharmacodépendance	18	8
Études d'utilisation	3	3
Études de sécurité d'emploi (nationale)	2	7
Activités de minimisation du risque = adaptation du plan de minimisation européen	16	9

Une activité multidisciplinaire

Cette activité nécessite une coordination avec les entités de l'Afssaps responsables de l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque, que ce soit en pré- ou en post-AMM mais aussi avec d'autres secteurs internes comme celui de la publicité ou de l'inspection des essais cliniques et non cliniques. Elle suppose également une collaboration avec des structures externes comme le système national de toxicovigilance.

Des réunions de concertation et de suivi sont organisées avec les laboratoires, à leur demande ou à l'initiative de l'Afssaps, pour examiner en priorité les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles la France n'est pas rapporteur ou État membre de référence (voir tableau sur la répartition par type de procédure) dans le but de :

- 】 définir les mesures à mettre en place en accord avec le PGR européen, en particulier les mesures de minimisation du risque, et d'envisager les mesures complémentaires éventuelles au plan national (suivi national, étude complémentaire de sécurité, ...)
- 】 définir le contenu du PGR dans le cas de produits enregistrés en procédure nationale
- 】 mettre en place des mesures de surveillance et de minimisation suite à un signal de pharmacovigilance ou de pharmacodépendance identifié en France pour un produit déjà enregistré en procédure nationale.

Suivi national de pharmacovigilance et interaction avec les réseaux de pharmacovigilance et de pharmacodépendance

Dans la mesure du possible, un suivi national de pharmacovigilance est anticipé avec le centre régional responsable du suivi qui participe alors à l'élaboration et à l'adaptation nationale du PGR européen. Ce suivi national repose sur le partage des données entre le centre régional de pharmacovigilance, le laboratoire et l'Afssaps. Il est mis en place pour les produits innovants lorsqu'un risque majeur a été identifié, lorsque les données de sécurité d'emploi sont insuffisantes ou quand l'utilisation promet d'être large.

Au 31 décembre 2007, 26 suivis nationaux de pharmacovigilance sont en cours ou sont sur le point de débiter, dont 18 pour des médicaments en procédure centralisée en supplément du PGR européen et 8 pour des médicaments en procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle.

Une démarche globalisée de surveillance du risque prenant en compte les données de prescription et de consommation

L'Afssaps a également renforcé sa capacité d'accès à des bases de données afin de pouvoir intégrer, dans la démarche globale de surveillance des risques, des éléments pertinents et actualisés sur la prescription et la délivrance des médicaments, à commencer par la consultation de certaines des données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM), dont les données issues du remboursement des médicaments du Régime Général de l'Assurance Maladie et les données de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires. De même, l'Afssaps a obtenu l'accord de la CNAMTS pour extraire des données individuelles d'environ 3,7 millions de sujets, dans le but de surveiller la survenue d'éventuelles complications auto-immunes à la suite d'une vaccination anti-HPV.

De plus, les premières conditions d'un partenariat entre l'Afssaps et le Régime Social des Indépendants (RSI) ont été définies en 2007 et plusieurs types de collaborations identifiés. L'Afssaps accède par ailleurs aux données de deux bases IMS Xponent (chiffres de ventes en pharmacies d'officine) et EPPM (données de prescription extrapolées à partir d'un panel de médecins). Ces bases sont régulièrement interrogées, notamment en cas de signal de pharmacovigilance ou de suspicion de mésusage.

Création d'un portail internet

Une rubrique spécifique du site internet de l'Afssaps informe sur l'organisation et le contenu de l'activité PGR. Ces informations sont pour l'essentiel destinées aux laboratoires, mais depuis février 2007, des fiches de synthèse des PGR sont mises à disposition des professionnels de santé et du public.

Perspectives

Dans le cadre du partenariat entre l'Afssaps et les associations de patients, une réflexion sur l'implication des associations dans l'élaboration des plans de gestion des risques a été engagée. Il est très vite apparu que les associations pourraient, à l'avenir, contribuer à la mise en place d'activités de surveillance du risque et au développement d'outils de minimisation.

De même, il est aujourd'hui fortement envisagé de mettre en place un groupe d'experts dédié au suivi des PGR. Ce groupe, composé de pharmacovigilants, d'épidémiologistes, de cliniciens et de communicants, aura pour objectif d'émettre des recommandations sur les mesures à développer en complément du PGR européen, et de réfléchir aux méthodes de suivi et aux mesures d'impact les plus adaptées pour les produits à risque.

Dans le contexte des recommandations européennes sur les études de sécurité post-AMM (Volume 9A Guideline on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use) et du besoin de leur donner un cadre réglementaire, il est apparu indispensable d'élaborer une procédure de gestion des études pharmaco-épidémiologiques non interventionnelles demandées par les autorités ou souhaitées par les laboratoires. Ces protocoles doivent en effet être systématiquement soumis pour avis à l'autorité compétente, qui devra aussi disposer des résultats.

Prévenir les erreurs médicamenteuses

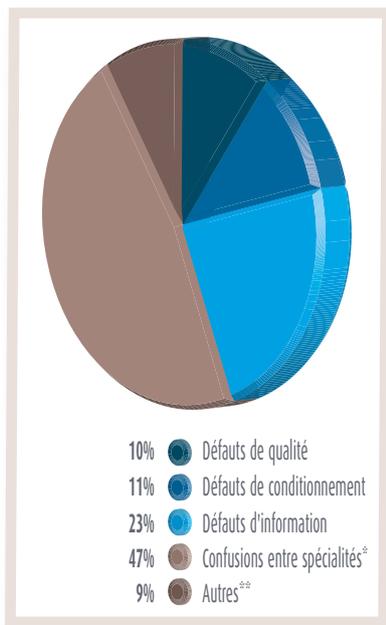
Le guichet des erreurs médicamenteuses, ouvert en 2005, a pour objectif de recueillir tous les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs liés à l'utilisation des médicaments, et d'en coordonner le traitement. Ces erreurs ou risques d'erreur sont dus à des défauts de :

- 】 dénomination (confusion entre noms commerciaux de médicaments...)
- 】 présentation de l'étiquetage
- 】 information (conditionnement primaire ou extérieur, notice, mise à disposition du RCP...)
- 】 conception du conditionnement (conditionnement inadapté, confusion entre formes).



En 2007, 245 signalements d'erreurs ou de risques d'erreur ont été rapportés contre 286 en 2006. Au cours des derniers mois, une évolution positive dans la qualité des signalements et la pertinence des signaux d'alerte a été constatée. Elle témoigne d'une sensibilisation accrue des professionnels de santé face à ce risque.

Signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs médicamenteuses



*Conditionnées sous forme d'ampoules de solutions injectables, de comprimés.
** Similitude de noms commerciaux ou de dénominations communes internationales.

Près du tiers des cas s'avère être lié à des erreurs de pratique du professionnel de santé, essentiellement des erreurs d'inattention (parfois du fait de circonstances particulières telles qu'un contexte d'urgence) mais aussi à des erreurs d'utilisation par le patient.

En 2007, l'une des missions importantes du guichet des erreurs médicamenteuses a été de faire appliquer les recommandations sur l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solution injectable pour les spécialités contenant de l'adrénaline, de l'atropine, de l'éphédrine ou du chlorure de potassium. Depuis le 1^{er} octobre 2007, ces spécialités sous forme d'ampoules présentent un nouvel étiquetage. L'étape suivante sera d'élargir le dispositif aux électrolytes, anesthésiques et quelques autres molécules jugées prioritaires comme la digoxine et la noradrénaline.

Éclairer les professionnels de santé et le public sur les risques de confusion entre produits de santé

La prise en charge des signalements d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse aboutit non seulement à la mise en place de réflexions ou de mesures correctives, mais aussi à la diffusion d'information auprès des professionnels de santé et des patients, pour en limiter la survenue.

Ainsi, 17 messages ont été portés à la connaissance des professionnels de santé et/ou du public depuis la création du guichet des erreurs médicamenteuses. Parmi eux, une information sur les précautions à prendre vis-à-vis du risque de confusion entre des médicaments injectables et des produits à usage externe, notamment cosmétiques, conditionnés sous forme de récipients unidoses identiques.

L'importation et l'exportation des médicaments

En 2007, 17 681 dossiers ont été traités dont 7 321 pour l'importation et 10 360 pour l'exportation. Ces données ne tiennent pas compte :

- des demandes d'information émanant de nos homologues au sujet des médicaments exportés parallèlement : 439 demandes traitées en 2007
- des demandes d'importation émanant de particuliers ainsi que les demandes d'information sur des produits importés émanant des services des douanes. En 2007, 496 demandes de particuliers ou des services des douanes ont donné lieu à 314 autorisations d'importation. Ces demandes d'importation concernent essentiellement des médicaments provenant de pays situés en dehors de l'Union européenne.

Importation parallèle de spécialités pharmaceutiques

Les opérations d'importation parallèle de spécialités pharmaceutiques résultent du principe de libre circulation des marchandises entre les États parties à l'Accord sur l'Espace économique européen. Leur légalité a été reconnue par la Cour de justice des Communautés européennes dès 1976. En pratique, l'importation parallèle peut être sommairement définie comme le fait pour un opérateur économique, étranger au circuit de distribution officiel du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), d'acquérir dans un État partie à l'Accord sur l'Espace économique européen une spécialité ayant une AMM délivrée par les autorités sanitaires de cet État, en vue de sa commercialisation en France, où cette même spécialité a une AMM délivrée par l'Afssaps.

Le régime juridique applicable aux importations parallèles est issu du décret n°2004-83 du 23 janvier 2004 relatif aux importations de médicaments à usage humain. Ce décret institue une réglementation sur les importations parallèles de médicaments dans un cadre sanitaire strict en conformité avec le droit européen. Les opérations d'importation parallèle sont notamment soumises à une autorisation préalable délivrée par l'Afssaps. Cette autorisation ne peut être délivrée que lorsque la composition quantitative et qualitative en principes actifs et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques de la spécialité importée sont identiques à ceux de la spécialité déjà autorisée par l'Afssaps. Les excipients peuvent néanmoins différer ou être présents dans des quantités différentes, à condition que cela n'ait aucune incidence thérapeutique et n'entraîne pas de risque pour la santé publique. L'Afssaps est ainsi en charge de l'instruction des demandes d'autorisations d'importation parallèle (AIP), du suivi de ces AIP et également du contrôle de la qualité des médicaments importés parallèlement en France.

IMPORTATION	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Autorisations d'importation	12 230	14 821	13 713	16 676	17 554	18 961	13 779	7 302
Autorisations d'importation de produits sanguins labiles	36	29	26	14	3	5	3	17
Autorisations de collecte de produits sanguins labiles	2	2	2	2	2	2	2	2
TOTAL IMPORTATION	12 268	14 852	13 741	16 692	17 559	18 968	13 784	7 321

EXPORTATION	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Déclarations d'exportation	968	673	718	552	1 109	539	949	700
Certificats et attestations délivrés à la demande des différents opérateurs ou États importateurs :								
• certificats de libre vente	12 767	13 265	10 925	12 245	10 610	8 515	6 980	5 548
• attestations d'exportation	162	153	97	148	169	46	68	43
• autres certificats	184	213	2 611	117	545	198	63	0
• certificats de médicament	2 184	2 664	4 275	4 163	4 429	4 862	6 165	4 069
TOTAL EXPORTATION	16 265	16 968	18 626	17 225	16 862	14 160	14 225	10 360
TOTAL IMPORTATION + EXPORTATION	28 533	31 820	32 367	33 917	34 421	33 128	27 949	17 681

Autorisations d'importation parallèle délivrées par l'Afssaps

<i>Date de l'autorisation d'importation parallèle</i>	<i>Titulaire de l'autorisation d'importation parallèle</i>	<i>Médicament importé parallèlement</i>		<i>Médicament bénéficiant d'une AMM en France</i>	
		<i>Dénomination</i>	<i>Pays de provenance</i>	<i>Dénomination</i>	<i>Titulaire de l'AMM</i>
6 avril 2006	Mediwin Limited (UK)	ARIMIDEX 1 mg, comprimé pelliculé	Espagne	ARIMIDEX 1mg, comprimé pelliculé	Astra-Zeneca
2 août 2006	Pharma Lab	PERMIXON 160 mg, gélule	Portugal	PERMIXON 160 mg, gélule	Pierre Fabre Médicament
2 août 2006	Pharma Lab	COVERSYL 4 mg, comprimé sécable	Espagne	COVERSYL 4 mg, comprimé sécable	Les laboratoires Servier
13 novembre 2006	Mediwin Limited (UK)	ARIMIDEX 1 mg, comprimé pelliculé	Royaume-Uni	ARIMIDEX 1mg, comprimé pelliculé	Astra-Zeneca
15 novembre 2006	Pharma Lab	TADENAN 50 mg, capsule molle	Grèce	TADENAN 50 mg, capsule molle	Fournier
22 janvier 2007	Pharma Lab	OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante	Portugal	OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante	Takeda
16 juillet 2007	Pharma Lab	DIAMICRON 30 mg, comprimé à libération modifiée	Italie	DIAMICRON 30 mg, comprimé à libération modifiée	Les laboratoires Servier
25 octobre 2007	Mediwin Limited (UK)	PERMIXON, 160 mg, gélule	Portugal	PERMIXON 160 mg, gélule	Pierre Fabre Médicament
25 octobre 2007	Mediwin Limited (UK)	COVERSYL, 4 mg, comprimé sécable	Espagne	COVERSYL 4 mg, comprimé sécable	Les laboratoires Servier

L'autorisation d'emploi licite des stupéfiants et psychotropes

L'Afssaps est chargée du contrôle de l'emploi licite de stupéfiants et de psychotropes : production, mise sur le marché et emploi. Cette activité se concrétise par l'agrément d'activités industrielles ou de recherche, et la délivrance de permis d'importation et d'exportation. Depuis mars 2004, l'Afssaps utilise le système NDS (National Database System), application informatique élaborée par l'UNODC (Organisation des Nations Unies contre la Drogue et le Crime) pour assurer le contrôle du commerce licite national et international des stupéfiants et des psychotropes imposé par la convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la convention de 1971 sur les substances psychotropes.

En 2007, les autorisations délivrées dans le cadre du contrôle du commerce international ont augmenté de 3% et les autorisations nationales de 16%.

L'Afssaps délivre également des autorisations permettant à des malades traités par des médicaments stupéfiants (ou soumis à la réglementation des stupéfiants) de les transporter à l'étranger. Ces autorisations sont délivrées à titre exceptionnel dans le cadre d'un séjour hors espace Schengen et pour une durée supérieure à la durée maximale de prescription telle que définie par la réglementation française. En 2007, cette activité a abouti à 124 autorisations, contre 32 en 2004 au démarrage de la mission. De plus, 10 autorisations exceptionnelles ont été accordées à des médecins pour leur permettre de transporter des médicaments stupéfiants dans le cadre de missions humanitaires.

Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes

	2006	2007
COMMERCE INTÉRIEUR : TOTAL	1 634	1 897
Fabricants	37	28
Façonniers	70	95
Dépositaires	48	20
Transitaires : stupéfiants/psychotropes	5/11	51/59
Scientifiques : stupéfiants/psychotropes	855/389	1 022/423
Grossistes	202	189
Psychotropes	17	10

EXPORT/IMPORT : TOTAL	10 904	11 199
Permis d'importation de stupéfiants	995	1 073
Permis d'exportation de stupéfiants	1 689	1 839
Permis d'importation de psychotropes	1 500	1 669
Permis d'exportation de psychotropes	6 720	6 618

L'autorisation des produits biologiques

Les produits de thérapie cellulaire

Autorisation des préparations de thérapie cellulaire

Il faut distinguer pour la thérapie cellulaire les spécialités ou médicaments fabriqués industriellement et les préparations. Ce chapitre fait le bilan des préparations. Préalablement à leur utilisation en pratique médicale, elles doivent faire l'objet d'une autorisation délivrée par l'Afssaps après avis de la Commission de thérapie cellulaire et de thérapie génique. En 2007, 33 dossiers de demande d'autorisation ont été déposés : 97% des dossiers portaient sur des cellules souches hématopoïétiques et 81,8% sur des cellules autologues.

Bien que l'autorisation compassionnelle pour les produits de thérapie cellulaire ne soit pas expressément prévue dans le cadre législatif et réglementaire actuel, les demandes de préparation et d'administration à titre compassionnel sont aussi évaluées. En 2007, 21 demandes ont été évaluées contre 15 en 2006.

Importation et exportation des cellules à usage thérapeutique

Le nombre de demandes d'autorisations d'importation et d'exportation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'origine périphérique ou placentaire, et de lymphocytes continue à progresser en 2007. Depuis 2005, cette progression atteint près de 50% pour les demandes d'importation et 16% pour les demandes d'exportation. Les demandes d'importation sont les plus nombreuses (82%). On note que pour les demandes d'autorisation d'exportation, les cellules placentaires sont majoritaires (64%).

Bilan des autorisations d'importation et d'exportation de cellules souches hématopoïétiques

	Autorisation d'importation			Autorisation d'exportation		
	2005	2006	2007	2005	2006	2007
Cellules souches périphériques	192	249	327	35	41	37
Cellules souches placentaires	97	154	225	62	65	81
Lymphocytes	13	31	40	9	8	9
TOTAL	302	434	592	106	114	127


Les tissus

Les tissus et leurs dérivés sont soumis à une autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation. Leur évaluation se déroule sur la base d'un processus transversal, tissu par tissu.

Bilan des autorisations de tissus

	Procédés autorisés en 2007	Procédés en cours d'évaluation
Cornées	0	1
Membrane amniotique	7	5
Têtes fémorales	0*	26
Os viro-inactivés	0	> 35**
Valves	0	12
Artères	0	16
Veines	0	10
Peau	1	8

*4 avis favorables.

**Plus de 35 produits, obtenus en mettant en œuvre 5 types de procédés, dont 3 à l'étranger.

Les produits thérapeutiques annexes

Les produits thérapeutiques annexes (PTA) sont définis 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.

Préalablement à leur mise sur le marché, ils doivent faire l'objet d'une autorisation par l'Afssaps, après évaluation de leur qualité, sécurité et efficacité *in vitro*.

En 2007, une réunion de concertation avec des industriels a été organisée par l'Afssaps afin de faire un point sur les dossiers déposés. À l'issue de cette réunion, les demandeurs ont été reçus individuellement pour mettre en place un suivi des réponses aux observations de l'Agence.

Bilan des notifications portant sur les produits thérapeutiques annexes

Domaine d'utilisation	Demandes d'autorisation reçues	Autorisations délivrées	Dossiers en attente d'informations complémentaires
Assistance médicale à la procréation	3	1	31
Conservation de tissus	1	4	0
Utilisation en thérapie cellulaire	3	3	7
Conservation d'organes	5	4	0

Les produits sanguins labiles

2007	Nouvelles demandes		Modifications		Demandes d'avis divers	TOTAL AVIS
	Dossiers initiaux	Compléments	Dossiers initiaux	Compléments		
Avis favorable	5	3	3	1		
Sursis à statuer	3	0	0	0		
TOTAL	8	3	3	1	7	22

L'évaluation des produits sanguins labiles (PSL) porte sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité, préalablement à leur utilisation thérapeutique. Elle conduit à l'inscription sur une liste de tout nouveau PSL.



En 2007, le groupe d'experts sur les produits sanguins labiles a examiné 8 nouvelles demandes, 3 demandes de modifications et 7 demandes d'avis diverses. Par ailleurs, le groupe a produit un rapport de synthèse sur la technique Intercept et a été amené à réaliser une expertise sur la technique d'inactivation d'agents infectieux.

Surveiller dans les conditions réelles d'utilisation

Pharmacovigilance

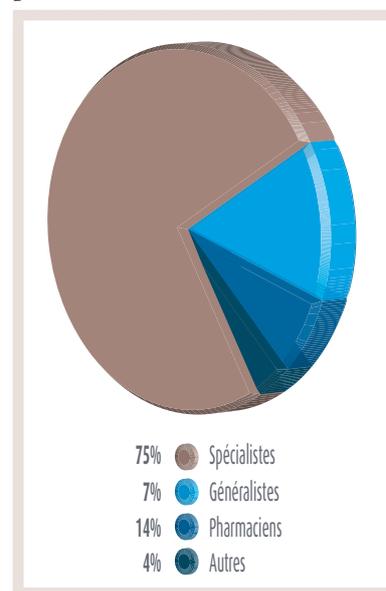
La pharmacovigilance est la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable des médicaments lorsqu'ils sont consommés largement dans le cadre de leur commercialisation que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle s'exprime par :

- ▶ le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- ▶ l'évaluation des informations et le cas échéant la mise en place d'enquêtes pour approfondir l'analyse des risques
- ▶ l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- ▶ la prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit)
- ▶ la communication vers les professionnels de santé et le public.

En 2007, plus de 20 000 effets indésirables ont été recueillis, au niveau national par les CRPV, dont la moitié concernait des effets indésirables graves. Les laboratoires pharmaceutiques ont envoyé 147 751 fiches de déclaration d'effets indésirables graves : 22 097 fiches concernaient des effets indésirables graves notifiés en France (doublons et mises à jour inclus), les autres provenant des autres États membres de l'Union européenne et des pays tiers.

Au niveau européen, la pharmacovigilance française participe activement au système communautaire de pharmacovigilance fondée sur une collaboration étroite entre les États membres dans l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments.

Origine des notifications recueillies par les CRPV



ACTIVITÉ NATIONALE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Suspension – Retrait - Arrêt de commercialisation	9	19	2	3	2	3*	2	4
Dossiers présentés en Comité technique	59	62	47	45	43	77	78	73
Dossiers présentés en commission nationale	21	29	18	19	18	27	26	24
Demandes nationales d'AMM	12	21	13	6	18	13	14	30
Demandes d'extension d'indication	11	21	27	20	15	49	10	13
Demandes de modifications de l'information médicale (DMI)	96	74	66	100	100	82	97	82
Lettres aux professionnels de santé	29	29	23	22	19	22	33	41
Effets CRPV (observations)								
Nombre total	17 063	18 692	18 907	18 509	20 116	19 528	20 648	20 913
Effets graves	7 853	8 721	8 666	8 883	10 002	9 984	10 472	10 842
Effets graves industriels (fiches de déclaration)	53 237	64 737	85 502	91 477	111 150	132 080	131 986	147 751
France	13 845	14 716	15 128	14 894	16 790	18 274**	18 093	22 097
Europe	1 894	2 009	2 846	4 072	5 133	6 012	4 190	3 817
Hors Europe	37 498	48 012	67 528	72 511	8 9227	107 794	110 728	121 837
Nombre total de Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance	2 180	2 475	2 852	2 723	2 940	3 286	3 520	3 674
Nombre de Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance déposés dans le cadre d'un renouvellement quinquennal						1 197	1 506	1 281
Observations médicaments dérivés du sang (MDS)	297	392	380	388	488	506	548	524

* Correspondant à 12 spécialités pharmaceutiques.

** Correspondant à 7 478 observations (en tenant compte des doublons et des mises à jour).

ACTIVITÉ EUROPÉENNE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Saisines communautaires	7	9	13	16	10	11	6	8
Dossiers d'AMM	62	59	43	50	68	65	84	112
Mesures de suivi/Obligations spécifiques	48	73	99	116	109	155	122	168
Rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR)	260	251	296	322	299	264	211	197
Modifications du RCP (Variation type II)	124	128	135	172	173	213	106	243
Renouvellements quinquennaux	29	55	57	86	96	103	73	119
Alertes rapides	8	10	11	9	24	19	14	20
Infobox	100	83	103	71	62	70	76	89



Protélos®

Protélos® (ranélate de strontium) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché européenne depuis 2004. En novembre 2007, l'Afssaps a lancé une alerte au niveau européen, en raison de la survenue de 16 cas de réactions allergiques graves (syndrome DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), dont 13 en France rapportés chez des patients traités par Protélos. Dans deux cas, ces effets indésirables avaient conduit au décès du patient. Le syndrome DRESS est une réaction allergique grave entraînant l'atteinte d'un ou plusieurs organes, notamment le foie et les reins. Un communiqué de presse a été diffusé le 29 novembre 2007, précisant que les patients traités par Protélos® devaient arrêter immédiatement et définitivement leur traitement en cas de survenue d'une éruption cutanée et consulter rapidement un médecin. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été modifiés et un courrier a été adressé aux médecins généralistes, rhumatologues, médecins internistes, dermatologues et pharmaciens pour les alerter sur la conduite à tenir.

Toxine botulique

En France, 4 spécialités à base de toxine botulique disposent d'une autorisation de mise sur le marché et sont commercialisées :

- ▶ Botox® (toxine botulique de type A) des laboratoires Allergan,
- ▶ Dysport® (toxine botulique de type A) des laboratoires Beaufour-Ipsen,
- ▶ Neurobloc® (toxine botulique de type B) des laboratoires Solstice Neurosciences,
- ▶ Vistabel® (toxine botulique de type A) des laboratoires Allergan.

Botox®, Dysport® et Neurobloc® sont des spécialités réservées à l'usage hospitalier et essentiellement indiquées dans des indications neurologiques. Neurobloc® est uniquement indiquée dans le torticolis (dystonie cervicale), Botox® et Dysport® sont en outre indiquées dans le blépharospasme, le spasme hémifacial, le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs, le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale. Par ailleurs, Botox® est également autorisé dans les troubles de l'oculomotricité et dans l'hyperhidrose axillaire sévère. Vistabel® est la seule toxine botulique qui comporte l'indication en cosmétique dans la correction temporaire des rides verticales intersourcilières. Sa prescription est réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie, en chirurgie de la face et du cou, en chirurgie maxillo-faciale et en ophtalmologie.

À la suite de cas de faiblesse musculaire excessive, de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation, fatals dans de très rares cas, reliés avec la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, le groupe de travail européen de pharmacovigilance a lancé en juillet 2006 une évaluation des risques d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine pour toutes les spécialités en contenant.

À l'issue de cette évaluation, le contenu des rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des 4 spécialités a été renforcé concernant le risque de diffusion de la toxine et une lettre adressée en juillet 2007, aux neurologues, pédiatres, endocrinologues, internistes, médecin de rééducation physique et chirurgiens orthopédistes hospitaliers, ophtalmologues, dermatologues, spécialistes en chirurgie plastique, en chirurgie reconstructrice, en chirurgie esthétique, en chirurgie de la face et du cou, en chirurgie maxillo-faciale, et pharmaciens de ville et hospitaliers, pour les alerter sur cette modification.

De plus, tous les laboratoires ont été sollicités pour soumettre un plan de gestion de ce risque (PGR) européen comprenant des outils de minimisation du risque et une étude d'utilisation de la toxine botulique afin d'en évaluer la prescription hors-AMM. L'évaluation de ce PGR est en cours.

Biphosphonates

Les biphosphonates représentent une classe de médicaments dont certains, administrés par voie intraveineuse, ont des indications en oncologie. D'autres sont autorisés dans le traitement de l'ostéoporose. Dans ce cas, ils sont principalement administrés par voie orale à l'exception d'Aclasta® (zolétronate) et de Bonviva® (ibandronate).

Depuis 2003, des publications mentionnaient la survenue d'ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM) avec l'utilisation des biphosphonates. En 2005, l'EMA et l'Afssaps avaient informé les prescripteurs sur ce risque et émis des recommandations sur la prescription de biphosphonates administrés par voie intraveineuse.

Malgré cette mise en garde, de nombreux cas d'ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire ont continué à être rapportés chez des patients traités par biphosphonates. Dans la très grande majorité, ces patients étaient traités par biphosphonates par voie intraveineuse dans le cadre d'une pathologie maligne. Parallèlement, des publications rapportaient encore des cas d'ONM chez des patients traités par biphosphonates dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

L'ONM, dont le diagnostic est souvent retardé, est d'intensité douloureuse variable, difficile à traiter et peut entraîner des séquelles. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. Il est donc important que les prescripteurs de biphosphonates, ainsi que les chirurgiens dentistes, les stomatologues et les chirurgiens maxillo-faciaux soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent et qu'ils en avertissent leurs patients.

L'Afssaps, en collaboration avec un groupe d'experts composé de cliniciens, stomatologues, chirurgiens maxillo-faciaux et chirurgiens dentistes a donc élaboré des recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates.

Ces recommandations sont destinées à des patients candidats à un traitement par biphosphonates, à des patients traités par biphosphonates sans évidence d'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire et à des patients traités par biphosphonates, atteints d'une ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire avérée. Ces recommandations publiées en 2007, seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques disponibles.

Erreurs d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes (vindésine, vincristine et vinblastine)

Au cours des traitements en oncologie, les injections intrathécales de cytotoxiques et/ou de corticoïdes peuvent être associées à d'autres chimiothérapies administrées par voie intraveineuse comportant notamment des vinca-alcaloïdes. Les vinca-alcaloïdes présentent une neurotoxicité majeure, tant centrale que périphérique, et doivent être utilisés par voie intraveineuse stricte. Leur administration intrathécale est mortelle.

De 2000 à 2006, 7 cas d'administration accidentelle de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale ont été rapportés en France. Tous ont présenté une issue fatale. Afin de limiter ce risque d'erreur, l'Afssaps a élaboré des recommandations, chez l'adulte et chez l'enfant. Elles prévoient :

- ▶ de diluer dans des poches de 50 ou 100 ml les vinca-alcaloïdes et les administrer en perfusion intraveineuse rapide de 5 à 10 minutes en surveillant l'absence d'extrasvasation.

- ▶ lors de chimiothérapies anticancéreuses associant des vinca-alcaloïdes en administration intraveineuse et des médicaments administrés par voie intrathécale :

- de dissocier dans le temps l'administration intraveineuse de vinca-alcaloïdes et l'administration intrathécale d'autres anticancéreux
- de séparer les circuits d'acheminement des préparations destinées à la voie intraveineuse de celles destinées à la voie intrathécale
- de veiller à ne jamais mélanger sur le même plateau de soin des préparations destinées à la voie intrathécale avec d'autres préparations injectables
- de déconditionner uniquement au lit du patient les produits destinés à la voie intrathécale
- d'instaurer une procédure de double lecture à voix haute de l'étiquette des produits (médecin/infirmière, médecin/médecin) avant l'administration
- de mettre en place un enregistrement de ce double contrôle, attesté par la signature des soignants après le geste.

- ▶ d'afficher la liste des produits autorisés par voie intrathécale dans tous les services concernés.

Un courrier a été adressé en mai 2007 à l'ensemble des professionnels de santé concernés, pharmaciens hospitaliers, médecins oncologues, hématologues, internistes, et pédiatres hospitaliers, ainsi qu'aux directeurs des établissements de santé.



Pharmacodépendance

La pharmacodépendance a pour objet la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Cette surveillance permet aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique. Le système national d'évaluation repose sur le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) qui compte 10 CEIP (Caen, Grenoble, Paris, Marseille, Montpellier, Nancy, Bordeaux, Lyon, Nantes et Toulouse) et 7 Centres correspondants. 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) en liaison avec l'Afssaps.

En 2007, le potentiel de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné a été évalué dans 30 dossiers, portant à la fois sur des spécialités pharmaceutiques comportant des substances psychoactives mais aussi sur des produits divers consommés à des fins récréatives comme des plantes ou des drogues de synthèse :

- ▶ 4 enquêtes officielles de pharmacodépendance sur les spécialités pharmaceutiques à base de méthylphénidate (Ritaline® et ConcertaA®), de la théodrénaline associée à la caféine (Praxinor®), de clonazépam (Rivotril®) et de minalcipram (Ixel®)
- ▶ 5 points sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques : Imodium® (lopéramide), Olmifon® (adrafanil), médicaments contenant de la pseudoéphédrine, mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote (Meopa), protoxyde d'azote seul
- ▶ 5 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques à base de ramelteon, de fentanyl, méthadone et de buprénorphine (nouveaux dosages et générique) dans le cadre de l'évaluation de demandes d'AMM
- ▶ 2 évaluations des plans de gestion des risques établis pour les spécialités pharmaceutiques : Buprénorphine Merck® (buprénorphine) et Méthadone® AP-HP, gélule (méthadone)
- ▶ 1 point sur l'utilisation de la phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne
- ▶ 3 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance de drogues de synthèse : m-CPP (m-chlorophénylpipérazine), BZP (benzylpipérazine) et bromodragonfly
- ▶ 2 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance du méthylfentanyl et du CS2
- ▶ 3 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre des conventions internationales : dronabinol, fentanyl et ses dérivés, oripavine
- ▶ 4 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance de médicaments à base de fentanyl, de buprénorphine/naloxone et d'oxycodone dans le cadre de demandes d'essais cliniques ou de développement d'une nouvelle forme pharmaceutique
- ▶ 1 point sur l'utilisation thérapeutique de la cocaïne.

Outils spécifiques de la pharmacodépendance

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). Enquête menée dans les structures de soins aux toxicomanes.

- ▶ Nombre de fiches patients recueillies : **3 743** en 2006
5 149 en 2007.

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible). Étude des ordonnances falsifiées.

- ▶ Nombre d'ordonnances falsifiées recueillies : **329** en 2006
292 en 2007

▶ Spécialités les plus signalées : Lexomil® et ses génériques, Stilnox® et ses génériques, Subutex®, Xanax® et ses génériques.

ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées).

- ▶ Nombre de patients inclus : **215** en 2006 (500 pharmacies tirées au sort en France métropolitaine)
713 en 2007 (1 500 pharmacies tirées au sort en France métropolitaine).

Enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique.

- ▶ Nombre de notifications : **432** entre avril 2005 et fin décembre 2007
220 en 2007.

DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances).

- ▶ Nombre de décès enregistrés : **177** en 2006.

Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives

Oripavine. L'oripavine est un des alcaloïdes présents dans le pavot (*Papaver somniferum*). Elle peut être facilement transformée en thébaïne, autre principal alcaloïde de cette plante, puis en autres opiacés. La commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a entériné la décision de la Commission des stupéfiants de l'ONU d'inscrire l'oripavine sur la liste des stupéfiants.

Benzylpipérazine. La benzylpipérazine (BZP) a émergé sur le marché illicite et les milieux festifs européens au cours des années 2000. En Europe, cette substance est généralement vendue comme de l'ecstasy. Expérimentalement, la benzylpipérazine provoque des effets toxiques similaires à ceux de la MDMA (ecstasy). Des cas d'abus sont fréquemment rapportés car les effets psychostimulants observés à fortes doses peuvent être importants. Pour cette raison, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a proposé l'inscription de la benzylpipérazine sur la liste des stupéfiants.

Iboga. Les plantes *Tabernanthe iboga* (Iboga) et *Tabernanthe manii* ainsi que l'ibogaïne, ses isomères, esters, éthers et leurs sels ont été inscrits sur la liste des stupéfiants en mars 2007 à la suite d'une proposition de classement émise par la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes.



ACTUALITÉ 2007

Création du groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement du médicament »

Compte tenu de l'importance de la galénique sur le potentiel de détournement des médicaments, le Directeur général de l'Afssaps a décidé, sur avis de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP), de créer un groupe de travail rattaché à la Commission d'AMM et présidé par le Président de la CNSP, pour élaborer avec et pour l'industrie pharmaceutique, des recommandations galéniques visant à limiter le risque de détournement des médicaments. Il aura également pour mission d'évaluer le rapport bénéfice/risque au plan galénique, des médicaments en développement ou déjà commercialisés, identifiés comme « sensibles ». Ce groupe est à la fois composé de galénistes, mais également de cliniciens, de toxicologues, de pharmaciens et de représentants des réseaux de vigilances. La première réunion s'est tenue le 30 novembre 2007.

Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique

La soumission chimique est définie comme « l'administration de substances psychoactives, à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles ». En juillet 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective afin d'obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas de soumission chimique survenant en France. Cette enquête avait notamment pour objectif d'identifier les substances mises en cause, de définir les contextes d'agressions, le modus operandi des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

Le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Paris, responsable de l'enquête, centralise et évalue les données recueillies par le réseau des CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres anti poison (CAP), en collaboration étroite avec les services hospitaliers et les laboratoires de toxicologie.

D'octobre 2003 à mars 2005, 258 notifications de cas de soumission chimique ont été colligées, dont 119 relevant de cas de soumission chimique avérée. D'avril 2005 à décembre 2006, 432 cas supplémentaires ont été notifiés, dont 123 relevant de cas de soumission chimique avérée. Les autres cas concernent des personnes ayant consommé des substances psychoactives (médicaments, alcool, cannabis...) volontairement ou sous la menace.

Les résultats de l'enquête ont été publiés en juin 2007 à l'occasion d'une rencontre à l'initiative de l'Afssaps. Il ressort de cette enquête que les faits surviennent au domicile de la victime, de l'agresseur ou dans un lieu festif et qu'ils visent principalement les femmes ainsi que les mineurs, victimes le plus souvent d'agression sexuelle. Les substances les plus fréquemment utilisées sont des anxiolytiques et des hypnotiques, en général ajoutées à des boissons alcoolisées ou non. L'utilisation d'anesthésiques, en particulier le GHB, est beaucoup moins fréquente. Les symptômes les plus souvent décrits sont des lésions traumatiques et des symptômes en rapport avec les substances consommées : perte de mémoire, troubles de la vigilance et de la vue. La consommation volontaire d'alcool et de cannabis, plus fréquemment retrouvée chez les jeunes, est un facteur important de vulnérabilité et accentue les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par l'agresseur.

Cette enquête est reconduite pour les années à venir. Afin d'améliorer plus encore l'évaluation des cas, l'Afssaps a établi en 2007 une liste indicative de laboratoires d'analyse volontaires pour y participer. Ils doivent disposer d'un niveau reconnu d'expertise et d'un matériel adapté aux exigences requises pour l'identification formelle des molécules en cause.

Évaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation de la phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne

La phénacétine est une substance de plus en plus fréquemment retrouvée dans les poudres de cocaïne. Elle est utilisée comme produit de coupage pour son action antalgique notamment. Les premières saisies de cette substance ont commencé en France en 2000. Elles ne cessent d'augmenter depuis.

En France, la phénacétine est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses. Sa prise massive associée à la cocaïne n'est pas anodine puisque la néphrotoxicité de la phénacétine a justifié son retrait de la pharmacopée française.

Pour cette raison et compte tenu des risques sanitaires liés à sa consommation, la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes a proposé deux mesures essentielles : d'une part, la rédaction d'une note d'information conjointe par la Direction générale de la santé, l'OFDT, le CEIP de Caen et l'Afssaps à destination des professionnels de santé et des usagers de drogues, d'autre part la saisine de la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques de drogues (MNCPC) afin de proposer le classement de la phénacétine sur la liste de surveillance particulière des précurseurs chimiques.



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 fonction 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 (PSL).

Le réseau, né en 1994, est fondé sur une coopération étroite entre les professionnels de santé des établissements de transfusion sanguine et établissements de santé, assistés au niveau régional par un coordonnateur régional d'hémovigilance qui renforce ce dispositif, assure le contrôle et la validation des informations et participe à la formation des professionnels. Au niveau national, l'Afssaps chargée d'animer et de coordonner la mise en œuvre de l'hémovigilance, centralise toutes les informations, réalise des études épidémiologiques afin de proposer le cas échéant des mesures correctrices ou préventives. L'Institut National de Veille Sanitaire reçoit des établissements de transfusion sanguine les données nécessaires à la surveillance épidémiologique des donneurs de sang.

Aujourd'hui, le niveau déclaratif est stabilisé, la traçabilité presque complète, les contaminations virales post transfusionnelles ont pratiquement disparu, et les études réalisées ont permis d'élaborer des documents de référence (TRALI, erreurs ABO, infections bactériennes par exemple).

Le champ de l'hémovigilance a été consolidé en 2007 par la déclaration des effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang et la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle.

Ainsi, les premiers outils de mise en œuvre de l'hémovigilance pour les donneurs ont été élaborés, avec la publication de la décision du 7 mai 2007 concernant la fiche de déclaration d'effets indésirables graves survenus chez un donneur, tandis qu'une seconde décision du 7 mai 2007 a fixé les modalités de déclaration des incidents graves, en y incluant la déclaration de tels incidents quand ils n'ont pas eu de conséquence pour le donneur ou pour le receveur mais méritent d'être analysés pour en tirer tous les enseignements en terme de prévention.

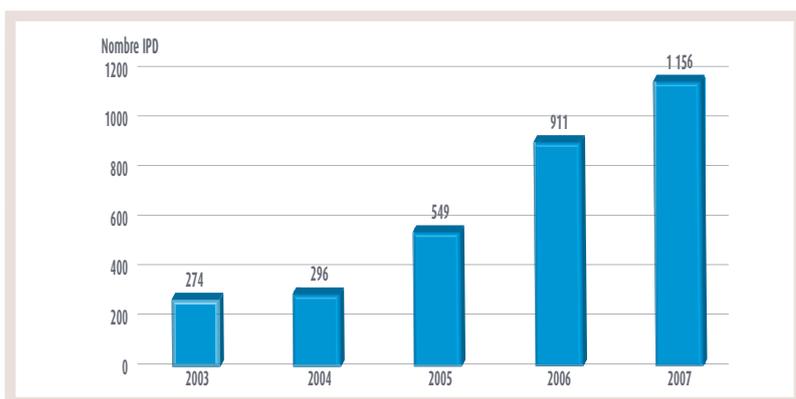
Aussi, l'approche globale de l'hémovigilance permet, au nom et pour les besoins de la sécurité transfusionnelle, de transcender les différences de métier et les frontières institutionnelles. Elle remet ainsi à sa juste place la distinction parfois ressentie comme une coupure entre la fabrication et le traitement, entre le produit et l'acte, en les replaçant tous dans une notion de chaîne de soins.

Les informations post-don (IPD)

Les IPD sont définies comme toute information fournie par un donneur ou toute autre source fiable, après un don, et susceptible de remettre en cause la sécurité des produits issus de ce don. Leur déclaration à l'Afssaps remonte à octobre 2002, par un accord entre l'établissement Français du sang (EFS) et l'Afssaps.

Depuis 2003, le nombre de déclarations n'a cessé d'augmenter.

Nombre de déclarations d'IPD



Rapportées au nombre de prélèvements, le nombre d'IPD est de 1 pour 2 280 prélèvements en 2007, contre 2 894 en 2006, 4 670 en 2005, 8 610 en 2004, 9 230 en 2003.

Incidents de la chaîne transfusionnelle

Depuis 2003, la transfusion inappropriée de PSL, sans effet indésirable chez le receveur, due à un ou plusieurs dysfonctionnements dans la chaîne transfusionnelle, est déclarée comme un effet indésirable de grade 0. Il s'agit en fait d'incidents de la chaîne et non d'effets indésirables. 172 incidents de ce type ont été déclarés en 2007.

Depuis mai 2007, l'ensemble des incidents graves de la chaîne transfusionnelle, que le PSL ait été transfusé ou non, doivent être déclarés à l'Afssaps par les établissements de transfusion sanguine (ETS) et les établissements de santé. 43 incidents graves sans transfusion de PSL ont été déclarés en 2007.

Effets indésirables chez les donneurs de sang (EIGD)

Un effet indésirable chez un donneur de sang est défini comme une réaction nocive survenue chez un donneur de sang et liée ou susceptible d'être liée au prélèvement de sang. Un effet indésirable grave est un effet indésirable entraînant la mort ou mettant le pronostic vital en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide.



En 2007, 300 EIGD ont été déclarés à l'Afssaps, soit 1 pour 8 667 dons. Les manifestations générales les plus fréquemment décrites sont la perte de connaissance (36,3% des déclarations) et le malaise vagal avec ou sans perte de connaissance (33,2%), ainsi que des manifestations locales, telles que l'hématome au point de ponction veineuse (25,2%).

Effets indésirables survenus chez les receveurs (EIR)

7 466 EIR ont été déclarés en 2007 dans la base e-fit. Elles concernent des effets indésirables survenus en 2007, mais aussi pour quelques uns, au cours des années antérieures.

La gravité des effets indésirables est cotée de 1 à 4 : grade 4 = décès du receveur ; grade 3 = menace vitale immédiate ; grade 2 = morbidité à long terme ; grade 1 = absence de menace vitale immédiate ou à long terme

L'imputabilité définit le niveau de causalité entre la transfusion de PSL et l'effet indésirable : 0 exclue, 1 douteuse, 2 possible, 3 vraisemblable, 4 certaine.

Bilan des déclarations 2007

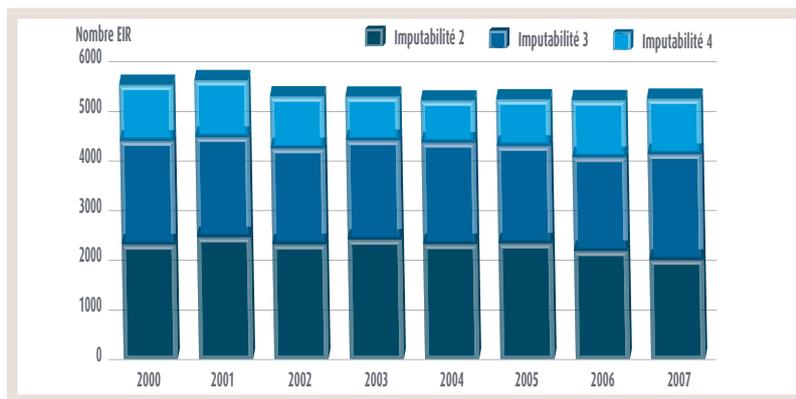
Type de déclarations	Année de déclaration	
	2007	2006
1° Incidents de la chaîne transfusionnelle :		
- Incidents graves de la chaîne	43	2
- Incidents de grade 0	172	134
- Informations post-don (IPD)	1 156	911
2° Effets indésirables graves chez un donneur de sang (EIGD)	300	192
3° Effets indésirables survenus chez les receveurs (EIR)	7 466 dont 357 de grades 3 et 4*	7 241 dont 269 de grades 3 et 4*
TOTAL	9 137	8 480

* EIR de grades 3 et 4 (menace vitale immédiate et décès au cours ou au décours de la transfusion).

Répartition des effets indésirables par gravité (toutes imputabilités)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	TOTAL
2007 (année de survenue)	5 232	1 759	326	32	7 349
%	71,2%	23,9%	4,5%	0,4%	100%
Moyenne 2000-2006	5 500	1 759	225	37	7 521
%	73,1%	23,4%	3,0%	0,5%	100%

EIR d'imputabilités 2 à 4 Évolution 2000-07*



*Données consolidées au 05/02/08.

Imputabilités des effets indésirables

En 2007, 5 486 EIR étaient d'imputabilités 2 à 4 «possible, vraisemblable ou certaine». Ils représentent 74,6% des déclarations. Parmi ces EIR, ont été recensés :

17 décès (9 d'imputabilité possible et 8 d'imputabilité vraisemblable ou certaine) dont 5 TRALI (Transfusion related acute lung injury), 4 surcharges volémiques, 3 suspicions d'IBTT (Infection bactérienne transmise par transfusion), 1 paludisme. Dans 3 cas, il n'a pas été possible de préciser le diagnostic.

223 grade 3 : 78% sont d'imputabilité 3 et 4 et concernent essentiellement des surcharges volémiques (82, soit 36,9%), des allergies (62, soit 27,8%), des réactions inconnues (33 soit 14,8%), des TRALI (19 soit 8,5%) des incompatibilités immunologiques (17 soit 7,6%).

Biovigilance

La biovigilance est définie comme la surveillance de l'utilisation thérapeutique des éléments et produits issus du corps humain. Elle concerne les organes, les tissus, les préparations de thérapie cellulaire, les dispositifs médicaux incorporant ces éléments et les produits thérapeutiques annexes (PTA). Le réseau national de biovigilance comprend, à la fin de l'année 2007, 340 correspondants locaux de biovigilance officiellement désignés auprès de l'Afssaps.

Nature des déclarations d'incidents

En 2007, 183 déclarations de biovigilance ont été reçues. Elles se répartissent de la façon suivante :

106 déclarations d'incident dont :

- 56 concernent des organes
- 25 concernent des tissus
- 24 concernent des préparations de thérapie cellulaire
- 3 concernent des produits thérapeutiques annexes.

Pour un incident donné, différents types de greffons peuvent être concernés. Par exemple en 2007, une déclaration en rapport avec la qualification d'un donneur d'organes (suspicion de médulloblastome) concernait à la fois des organes et des tissus puisque des valves avaient également été prélevées.

Une seconde déclaration en rapport avec un défaut d'approvisionnement en azote d'une cuve de conservation a entraîné la perte de plusieurs dizaines de greffons cellulaires et tissulaires conservés dans cette même cuve.

Nature des effets indésirables

Les effets indésirables déclarés en biovigilance peuvent concerner aussi bien les donneurs vivants que les patients greffés. Pour ce qui est des effets indésirables survenus chez les donneurs vivants, certains peuvent survenir au moment même du prélèvement alors que d'autres pourront survenir plusieurs semaines voire plusieurs années après le don. Dans ces cas-là, il n'est pas exclu que l'effet indésirable en question ait un impact potentiel sur la qualité des greffons qui ont été prélevés.

77 déclarations d'effet indésirable, dont :

- › 52 concernent des organes
- › 3 concernent des tissus
- › 22 concernent des préparations de thérapie cellulaire.

L'animation du réseau

Dans le cadre de sa mission d'animation du réseau national de biovigilance, l'Afssaps a entrepris courant 2007 son « tour de France » des régions dans l'optique de rencontrer directement les acteurs du réseau et de favoriser les échanges et le partage d'expérience entre les partenaires impliqués dans la biovigilance au sein d'une même région. En collaboration avec les Agences régionales de l'hospitalisation (ARH) qu'elle a directement sollicitées, deux rencontres ont pu avoir lieu, l'une à la DRASS Franche-Comté et l'autre à la DRASS Poitou-Charentes.



ACTUALITÉ 2007

Élaboration du rapport de synthèse de biovigilance

Le décret n°2003-1206 portant organisation de la biovigilance précise que les correspondants locaux de biovigilance exerçant leurs fonctions à l'Agence de la biomédecine (ABM) et dans les établissements de santé doivent rédiger un rapport de synthèse annuel de biovigilance et le transmettre à l'Afssaps. Sont notamment concernés par cette dernière disposition les correspondants désignés au sein des banques de tissus (BDT), des unités de thérapie cellulaire (UTC) et des fabricants de PTA. Le modèle type du rapport de synthèse de biovigilance doit être pris par décision du Directeur général de l'Afssaps, après avis de l'ABM.

L'Afssaps a élaboré, dans le cadre du groupe multidisciplinaire de biovigilance, une première version de ce modèle et l'a diffusée en février 2007 à l'ensemble des correspondants des BDT et des UTC. Il s'agissait d'une version test destinée à un panel d'utilisateurs volontaires. Sur les 53 CLB sollicités, 24 se sont prêtés à cet exercice.

Une nouvelle version prenant en compte les commentaires et suggestions d'évolution reçus dans le cadre de la première consultation a été réalisée. Elle prend également en compte les exigences européennes en termes de format de biovigilance et notamment les annexes VA et VB de la directive 2006/86/CE. Cette version a été présentée à la commission nationale de biovigilance du 26 octobre 2007.

La publication de la décision du Directeur général de l'Afssaps relative au modèle type du rapport de synthèse de biovigilance est prévue pour le début de l'année 2008 avec une entrée en vigueur immédiate.

Les dispositifs médicaux

Le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) s'appuie sur un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de Nouvelle approche. Elles prévoient que les DM et DMDIV peuvent être mis sur le marché européen uniquement si leurs fabricants ont préalablement apposé le marquage CE. Ce marquage matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit.



Le principe du marquage CE suppose une surveillance efficace et active du marché. Contrairement au médicament, l'Afssaps n'intervient pas dans le processus d'autorisation des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), mais elle se mobilise après la mise sur le marché, par une évaluation du bénéfice/risque à froid dans le cadre de la surveillance du marché, ou à chaud à la suite de signalements de vigilance. À ces activités s'ajoutent le contrôle de qualité de certains dispositifs médicaux et le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale dont l'objectif est de contrôler l'utilisation des DMDIV dans les laboratoires d'analyse.

Le contrôle du marché

L'Afssaps contrôle *a posteriori* les conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et s'assure de leur conformité à la réglementation. Elle organise la mise en œuvre d'actions permanentes ou ponctuelles, de sa propre initiative ou à la demande du Ministère chargé de la santé.

L'évaluation continue

Les actions d'évaluation continue sont conduites pour l'enregistrement des communications de dispositifs médicaux de classe IIb et III et de dispositifs médicaux implantables actifs (1 029 enregistrements), l'enregistrement des fabricants français de dispositifs médicaux de classe I (515 enregistrements), l'enregistrement des fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (529 déclarations de fabricants et mandataires français et européens), la délivrance de certificats de libre vente (1 430 certificats), l'appui technique apporté aux fabricants, établissements de soins et autres institutions (329 dossiers traités dont 29 enquêtes européennes), la communication des retraits de marquage CE

de l'organisme notifié français LNE-GMED auprès des autres autorités compétentes (42 communications).

Actions principales menées en 2007

- ▶ Participation aux travaux européens concernant la mise à jour des spécifications techniques communes relatives aux DMDIV figurant à l'annexe II de la directive européenne 98/79/CE
- ▶ Collaboration avec l'OMS pour la validation de deux nouveaux standards internationaux : anticorps anti-HBc et anticorps anti-T.cruzi (Chagas)
- ▶ Publication sur le site internet de la liste des DM de classe IIb/III et des DM implantables actifs communiqués à l'Afssaps
- ▶ Rédaction du cahier des charges en vue de développer un référentiel informatisé des DM et des DMDIV qui permettra la mise en œuvre de la télédéclaration dès 2008
- ▶ Accompagnement des activités de la CEPP (HAS) sur les premiers référentiels de bon usage des DM
- ▶ Élaboration et publication d'un guide à l'attention des fabricants et exploitants sur la compatibilité entre DM.

Les programmes thématiques annuels

L'évaluation et le contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

L'évaluation et le contrôle du marché des DMDIV concernent le plus souvent des sollicitations externes portant sur les performances des tests en lien direct avec leur utilisation. Les travaux d'évaluation portent sur l'étude de la conformité à la réglementation au niveau des informations figurant dans la notice d'utilisation et dans la documentation ayant permis de répondre aux exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE. Les évaluations et les contrôles réalisés permettent d'apporter aux utilisateurs une connaissance des produits du marché, de leurs revendications en termes de performances et de leurs conditions d'utilisation. Les évaluations et les contrôles du marché peuvent porter sur un paramètre donné pour un ensemble de dispositifs ou pour un produit isolé. Ces évaluations sont réalisées par le biais d'analyses du dossier ou dans le cadre d'analyses techniques en laboratoire. En 2007, 6 opérations ont été finalisées et ont abouti à la publication de rapports disponibles sur le site internet de l'Afssaps et dans certains cas dans des revues spécialisées : Cholestérol-HDL, PSA, Ac anti-HBs, Ac anti-VHA, MUC-1 (CA 15-3) et cortisol. Parallèlement, 8 autres opérations ont été initiées : *Helicobacter pylori*, méningocoque, PTH, prolactine, logiciels de calcul du risque de T21 fœtale au 1^{er} trimestre, mutants antigène HBs, lecteurs de glycémie et VIH.

Dans ce secteur, l'année 2007 aura été notamment marquée par :

- la poursuite des travaux menés par les groupes de travail de la commission nationale des DM et des DMDIV, et notamment sur l'impact clinique

Communication à l'Afssaps des dispositifs médicaux de classe IIb/III/DMIA à potentiel de risque élevé

Dans le cadre de ses missions de surveillance du marché des produits mis sur le marché, l'Afssaps analyse les communications reçues en application du décret n° 2002-1221 du 30 septembre de 2002, relatif aux catégories de dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une communication lors de la mise en service et modifiant le livre V bis du code de la santé publique (article R.5211-66). Cet article R.5211-66, pris en application de l'article L.5211-4 du code de la santé publique modifié par la loi « droits des malades » n°2002-303 du 4 mars 2002 prévoit que toutes les données permettant d'identifier les dispositifs présentant un potentiel élevé de risques pour la santé humaine, doivent être communiquées à l'Afssaps lors de leur mise en service sur le territoire français. Cette disposition doit permettre à l'Afssaps d'être informée d'une façon exhaustive et le plus tôt possible de l'arrivée sur le marché des dispositifs de plus haut niveau de risque.

Le décret précise les catégories de dispositifs médicaux devant faire l'objet de la communication et le contenu de cette communication. Il précise également les personnes qui sont tenues par cette obligation de communication. Trois catégories de dispositifs médicaux sont concernées par cette obligation de communication :

- les dispositifs médicaux de classe IIb,
- les dispositifs médicaux de classe III,
- les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA).

Les données à communiquer à l'Afssaps sont :

- la dénomination commerciale du dispositif médical,
- les nom et adresse de la personne procédant à la communication,
- un exemplaire de l'étiquetage et de la notice d'instructions du dispositif médical.

Enfin, les personnes tenues par cette obligation de communication sont celles qui effectuent la première mise en service sur le territoire national auprès de l'utilisateur final. Trois types de personnes sont donc concernées, le fabricant, le mandataire, le distributeur.

Depuis 2007, l'Afssaps est en capacité d'informer les utilisateurs de la présence sur le marché français de ces dispositifs médicaux à potentiel élevé de risque pour la santé humaine, en produisant sur son site internet une liste élaborée à partir des communications des fabricants.

- l'appui technique à d'autres institutions (HAS notamment) dans le cadre de l'évolution des stratégies de dépistage de la syphilis, de la Trisomie 21, du cancer colorectal et plus récemment du VIH. Cet appui technique s'étend également à des produits hors DMDIV tels que les tests de dépistage des drogues utilisés en bord de route

- la participation aux activités de normalisation sur l'antibiogramme et les autotests AVK.

L'évaluation et le contrôle du marché des dispositifs médicaux

L'année 2007 aura confirmé la hausse sensible du nombre de sollicitations externes concernant des dispositifs médicaux de toute classe déjà mis sur le marché. L'origine de ces sollicitations reste variée (fabricants, administrations, professionnels de santé, citoyens, autorités compétentes des autres pays européens) et porte indifféremment sur l'ensemble des classes de dispositifs.



Pour chaque dossier, les informations nécessaires sont recueillies auprès du fabricant ou de son mandataire, directement ou avec l'aide des autorités compétentes du pays membre de l'Union européenne dans lesquels ils sont établis. Cette coopération entre les États s'est notamment traduit par une évaluation commune de certains dossiers comme par exemple, l'évaluation du bénéfice/risque d'un pansement hydrocolloïde incluant un anti-inflammatoire.

Les travaux initiés les années précédentes ont été également poursuivis, comme ceux sur la surveillance des dispositifs médicaux d'origine animale et le contrôle du marché des autotensiomètres. De même les travaux sur la révision des recommandations émises par l'Afssaps en 2001 pour l'utilisation des endoprothèses proposées dans le traitement de l'anévrisme de l'aorte abdominale se sont prolongés. Ce travail, réalisé en commun avec la Haute Autorité de Santé, s'appuie sur un groupe d'experts et devrait se conclure en 2008.

Un investissement important a été consenti dans la participation aux travaux européens sur les stents coronaires à élution de médicaments. Ces travaux visent à améliorer la qualité des dossiers techniques par une meilleure définition de l'évaluation clinique des nouveaux dispositifs en cours de développement.

Plusieurs sujets d'accompagnement réglementaire ont fait l'objet de publications, comme les travaux sur la compatibilité des dispositifs médicaux, et, en partenariat avec EUROPHARMAT, les travaux sur la traçabilité des dispositifs médicaux. Ces publications ont pour objet d'aider les fabricants et les utilisateurs dans l'application de la réglementation des dispositifs médicaux.



ACTUALITÉ 2007

Point sur les dispositifs médicaux utilisés en diabétologie

En février 2007, un « point sur » les dispositifs médicaux utilisés en diabétologie a été mis à disposition des usagers et des professionnels, sur le site internet de l'Afssaps. Cette rubrique rassemble tous les documents actuellement disponibles à l'Afssaps sur cette thématique, et approuvés par un groupe d'experts pluridisciplinaire composé d'un représentant d'association de patients, d'infirmières, de diabétologues et de biologistes. Un chapitre, plus spécifiquement destiné aux industriels, rappelle les obligations réglementaires sur la vigilance et sur le marquage CE. Deux autres chapitres regroupent des bilans de vigilance, des informations pratiques de bon usage et des recommandations de sécurité concernant l'utilisation des dispositifs utilisés en diabétologie.

Préservatifs et prévention du SIDA

Dans le cadre de la prévention du SIDA, une attention particulière a été portée en 2007 aux préservatifs, avec vérification de la conformité des produits auprès de leurs distributeurs. Pour un produit distribué en grande surface, cette vérification a été complétée par des tests en laboratoire, qui se sont révélés conformes. Ces actions ont permis d'améliorer la connaissance du réseau de distributeurs français, y compris sur internet, contribuant ainsi à une meilleure surveillance du marché.

Un travail plus spécifique a également été mené sur les préservatifs « retardants ». Il s'agissait d'en évaluer le bénéfice/risque en raison de la présence d'anesthésiques locaux destinés à prolonger le rapport sexuel sans autre fin médicale, et de conclure sur l'information à délivrer à l'utilisateur concernant la présence de cette substance.

Les dispositifs médicaux à finalité esthétique

L'Afssaps a été interrogée à plusieurs reprises par des professionnels de santé et des patients sur l'utilisation à des fins esthétiques de certains dispositifs médicaux : produits injectables destinés au comblement des dépressions cutanées et appareillages destinés aux traitements de la peau (laser, lampes flashes...).

Devant l'augmentation importante du nombre de produits destinés au comblement des rides, et suite à une précédente opération de contrôle du marché initiée en 2002, un nouvel état des lieux des produits et des fabricants a été réalisé. Ce travail a été le prélude à la création d'un groupe d'experts pluridisciplinaires (chirurgiens esthétiques, dermatologues, experts dans l'analyse des matériaux et de la biocompatibilité) qui se penchera en 2008 sur les risques inhérents à l'injection de ces produits. Par extension, cette réflexion est également étendue aux autres dispositifs médicaux proposés dans cette application (fils, tresses de remaillages...). Par ailleurs, un dispositif proposé dans la reconstruction en chirurgie plastique et notamment dans le traitement de la lipoatrophie faciale a fait l'objet d'une évaluation particulière compte tenu de l'intérêt qu'il présentait.

Ce travail a permis la poursuite d'un essai clinique en cours, tenant compte à la fois de l'intérêt des patients tout en maintenant un niveau de sécurité du dispositif proposé dans cette indication. Enfin, une décision de police sanitaire à l'encontre d'un fabricant français de produits injectables de comblement des dépressions cutanées a été prononcée.

Concernant les appareillages, l'Afssaps a pris des décisions à l'encontre des lampes flashes en raison d'un manquement aux dispositions prévues pour la mise sur le marché, et d'incohérences entre le statut et l'usage destiné du matériel.

Accidents graves en radiothérapie : les appareils placés sous surveillance

Les traitements de radiothérapie font appel à des dispositifs médicaux : accélérateurs linéaires de radiothérapie, logiciels de planification de traitement (TPS), logiciels d'enregistrement et de vérification des paramètres (record and verify)... Plusieurs accidents graves survenus lors de traitements en radiothérapie ont été rapportés en France (CH d'Épinal, CHU de Toulouse...) en 2007. Si l'origine de ces accidents est le plus souvent multifactorielle (facteurs organisationnels et humains, formation, ergonomie...), ils ont donné lieu à plusieurs réflexions autour du thème de la radiothérapie articulées dans une « feuille de route » mise en place par le ministre de la Santé en vue d'améliorer la sécurité des pratiques, la qualité des soins et la vigilance sur les événements indésirables survenant en radiothérapie.

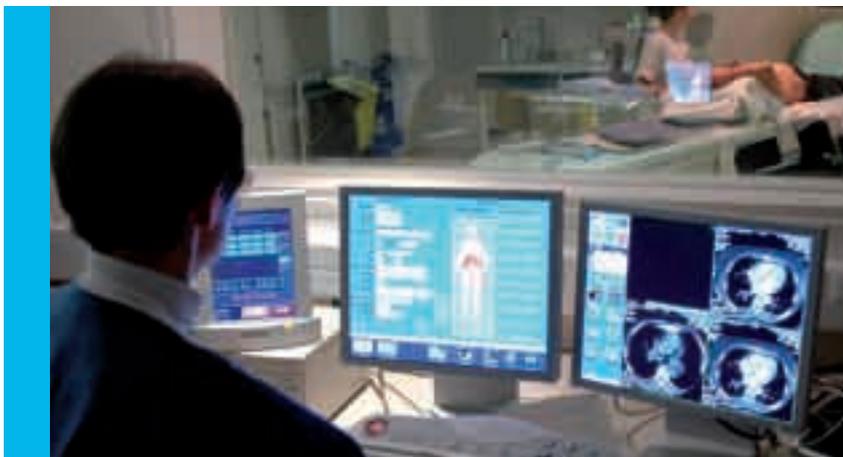
L'Afssaps a pris part de manière active à plusieurs de ces réflexions.

En matière de contrôle du marché, deux enquêtes ont été réalisées auprès des fabricants de ce secteur, l'une portant sur la réalisation d'un état des lieux du parc des matériels et des logiciels installés, l'autre s'intéressant aux normes appliquées par les fabricants et à la question de l'aptitude à l'utilisation. Des recommandations aux fabricants renforçant les exigences en matière de recours aux normes ont été publiées à l'issue de ce travail. Parallèlement, plusieurs fabricants ont mis à jour leurs notices d'utilisation en fonction des remarques et propositions faites par l'Agence. Ce travail se poursuivra en 2008 par la mise en place d'une surveillance du marché visant à détecter tout nouveau matériel ou logiciel mis sur le marché en France dans ce domaine.

La révision des référentiels de contrôle de radiothérapie externe a débouché en juillet 2007 sur la signature de 3 nouvelles décisions renforçant substantiellement les modalités du contrôle de ces installations.

En terme de matériovigilance, la médiatisation de ces accidents et les différentes réflexions engagées avec les industriels du marché ont conduit à une augmentation importante du nombre de signalements en 2007. Il convient de noter toutefois qu'une part importante de ces signalements concerne des actions mises en œuvre par les industriels visant à prévenir un risque qu'ils ont identifié, qu'il y ait eu ou non dysfonctionnement. Plusieurs de ces signalements ont conduit à la mise en œuvre d'enquêtes auprès des utilisateurs, dont certaines en collaboration avec l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) pour les aspects relatifs à la radioprotection. L'objectif de ces enquêtes est de déterminer si le phénomène décrit par l'industriel a pu se produire lors de traitements.





La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : matériovigilance et réactovigilance

Les vigilances permettent de surveiller les incidents ou effets indésirables mettant en cause des produits de santé après leur mise sur le marché. L'Afssaps est chargée d'assurer la vigilance relative aux dispositifs médicaux (matériovigilance) et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (réactovigilance). Cette activité repose sur des réseaux de vigilants. La qualité de la vigilance exercée dépend principalement du bon fonctionnement de la remontée des informations et de l'organisation mise en place pour traiter ces informations dans les meilleurs délais et assurer un retour d'information rapide et efficace aux professionnels de santé et aux fabricants.

La matériovigilance et la réactovigilance sont des exceptions, parmi les vigilances françaises des produits de santé puisque leur système est construit sur deux échelons :

- 】 l'échelon local : les correspondants locaux de matériovigilance nommés dans chaque établissement de santé ou association assurant le traitement des malades, les professionnels de santé et les fabricants qui doivent signaler les incidents ou risques d'incident graves mettant en cause des dispositifs médicaux
- 】 l'échelon national : l'Afssaps qui assure la mise en œuvre et le fonctionnement du système de matériovigilance, en veillant au respect des procédures mais aussi en animant et en coordonnant les actions des divers intervenants. Pour ce faire, elle s'appuie sur ses propres équipes mais aussi sur son réseau d'experts et en particulier sur la commission nationale des dispositifs médicaux.

Au-delà du cadre national, des échanges d'informations et des notifications ont lieu entre les autorités compétentes européennes et à l'échelon international avec le GHTF (Global Harmonization Task Force).

La matériovigilance

La matériovigilance a pour objectif l'évaluation des incidents et des risques d'incidents mettant en cause un dispositif médical. Le système de matériovigilance repose sur :

- 】 le recueil fondé sur le signalement direct sans échelon régional
- 】 la gestion des incidents centralisée à l'Afssaps, et un tri opéré à réception par niveau de criticité
- 】 l'expertise interne et externe
- 】 la prise de mesures correctives et préventives donnant lieu à des actions de communication vers les professionnels de santé et les fabricants.

10 ans de la matériovigilance



La matériovigilance est aujourd'hui connue et reconnue. Environ 7 500 signalements d'incidents sont effectués chaque année, 3 000 correspondants locaux de matériovigilance se sont déclarés auprès de l'Agence, et la moitié des établissements de santé ont signalé au moins un incident. Ce système s'est construit et amélioré au fil du temps en se fixant des axes de progrès prioritaires :

- animation efficace du réseau avec un retour d'information systématique vers les correspondants du réseau,
- information des professionnels de santé,
- développement accru d'une méthodologie de traitement des signalements. En 2007, une nouvelle démarche a été lancée avec la conduite d'enquêtes auprès des réseaux. L'Afssaps reçoit en vigilance des signaux d'alerte isolés ou des signaux non reliés à des événements précis émanant de professionnels de santé. Pour évaluer la pertinence de ces signaux, la plupart émanant directement de professionnels de santé, l'Agence a expérimenté un mode d'investigation original sous forme d'enquête rétrospective ou prospective auprès du réseau des correspondants de vigilance hospitaliers.

En juin 2007, l'Afssaps a célébré le 10^{ème} anniversaire du système de matériovigilance français, illustrant ainsi les apports de la matériovigilance dans le paysage de la sécurité sanitaire. Cette manifestation a été également l'occasion de tirer partie de l'expérience française au regard des approches européennes. Les progrès en matière d'échange et d'analyse partagée, entre européens, essentiels pour relever les défis de demain, ont été salués.

Des défis majeurs restent à poursuivre :

- être en capacité de discerner parmi tous les signaux reçus ceux qui portent des enjeux de santé publique majeurs. Le tri des signalements à réception à l'aide de l'outil AMDEC permet de détecter les signalements critiques et de les traiter dans un délai très court. Les attentes de la part des partenaires de l'Afssaps sont très fortes sur le niveau d'expertise rendu et sur la qualité des évaluations et la transparence des mesures prises. Parallèlement, l'Agence doit faire face à une augmentation d'activité tout en devant respecter la qualité de ce service rendu. Pour être en mesure de garantir ce service rendu, les exigences internes en terme de performance (consolidation et cohérence des activités, productivité, maîtrise des activités, management, compétences) ont été revues. Dans un contexte où les charges augmentent alors que les moyens sont stables, la démarche qualité devient une exigence stratégique. L'optimisation du processus doublée de l'évolution de l'outil de tri des incidents a permis de diminuer les délais de traitement sans abréger les temps nécessaires à l'évaluation scientifique, de gérer les priorités et d'offrir une meilleure visibilité sur la traçabilité des dossiers.
- s'articuler de façon cohérente avec l'activité de surveillance du marché qui est un autre levier de la maîtrise des risques. L'année 2008 sera une année charnière puisque la commission nationale de matériovigilance a évolué en commission nationale des dispositifs médicaux avec des missions élargies.

Répartition du nombre de signalements par type de dispositif médical

Type de DM	Répartition du nombre de signalements			
	2006	%	2007	%
Equipements	1 105	15	1 333	18
Dispositifs implantables	2 027	27,5	2 308	31
Dispositifs consommables	4 238	57,5	3 803	51
TOTAL	7 370	100	7 444	100

Mesures adoptées à la suite de signalements

Libellés	Nombre
Recommandations ou informations d'utilisation ou d'actions correctives à mettre en œuvre à l'attention des utilisateurs, émises par les fabricants et validées par l'Agence	87
Alertes mises sur le site internet de l'Agence	181
Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs émises par l'Agence	5
Notifications européennes envoyées par l'Agence	26
Rappels de lots ou de produits	122
Autres actions correctives prises par le fabricant :	
- Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant au déclarant	124
- Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant à tous les établissements utilisant ce dispositif	154
- Modification de la conception	283
- Modification de la fabrication	155
- Modification du système qualité du fabricant	147
- Mise à niveau ou réparation du dispositif du site déclarant	172
- Mise à niveau du parc dans tous les établissements	162
- Arrêt de commercialisation	61



ACTUALITÉ 2007

Recommandations concernant la bonne utilisation des lève-personnes

Les lève-personnes sont à l'origine de nombreux accidents, en particulier de chutes de personnes, dont certains très graves. Plus de la moitié de ces incidents rapportés dans le cadre de la matériovigilance est liée à un manque d'entretien préventif des dispositifs et/ou à un défaut d'utilisation. Les incidents sont surtout dus à des chutes de l'axe de suspension par rupture, désadaptation, ou détachement de l'élément de levage et des défauts de la structure. Les causes principales de ces incidents sont la rupture d'une soudure ou d'une articulation, le fléchissement du bras, ou la rupture du vérin.

Un groupe d'experts, mis en place par l'Afssaps, a travaillé à partir des données recueillies lors de l'évaluation des accidents et des connaissances dites de «terrain». Ce travail a abouti à l'élaboration d'un document de sensibilisation des utilisateurs, acheteurs, et responsables de la maintenance, qui comprend notamment des recommandations concernant l'entretien préventif et l'utilisation des lève-personnes. Ce document est disponible sur le site internet de l'Afssaps.

Solution d'entretien de lentilles Solo-Care Aqua de la société CibaVision

Un groupe militant pour la protection des animaux a revendiqué en août 2007 sur internet la dégradation volontaire de 85 flacons de solution d'entretien de lentilles de contact distribués en France. Les produits concernés étaient les produits Solo-care aqua commercialisés par la société Cibavision. Entre le 25 et le 27 août 2007, du peroxyde d'hydrogène aurait été injecté dans ces flacons en vente en libre dans 4 chaînes d'opticiens. Au contact de l'œil, le peroxyde d'hydrogène peut provoquer des irritations. Par précaution, la société Cibavision a organisé un rappel de



tous les flacons en vente en libre service dans les enseignes concernées. L'Afssaps et Cibavision ont diffusé un communiqué de presse commun pour recommander l'arrêt d'utilisation des flacons potentiellement à risque de contamination. Aucun cas d'atteinte oculaire compatible avec cette alerte n'a été rapporté. Les flacons objets du rappel ont été saisis par la police dans le cadre d'une enquête judiciaire.

Ruptures d'endoprothèses œsophagiennes Société Life Europe (référence HEV et NES)

L'Afssaps a été informée, en 2007, de 18 cas de ruptures d'endoprothèses œsophagiennes survenues en France. Ces ruptures sont parfois suivies de la migration du dispositif, l'une d'elles ayant entraîné le décès du patient. Ce dispositif, distribué par la société Life Europe, est un dispositif tubulaire à auto-dilatation, conçu pour maintenir l'ouverture des sténoses de l'œsophage provoquées par des tumeurs malignes. Ce modèle a la particularité de comporter une structure métallique en nitinol, segmentée, recouverte intérieurement d'un revêtement en silicone et, selon la génération du produit, d'un renfort à 2, 4 ou 6 fils reliant chaque segment. Les investigations du fabricant ont montré que le point de rupture était situé sur le silicone, à la limite du maillage. Trois hypothèses pourraient expliquer ces ruptures : une variation de l'épaisseur du revêtement lors de la fabrication, un contrôle insuffisant de la résistance du produit fini, la localisation des dispositifs dans l'œsophage (les contractions étant plus intenses en bas de l'œsophage). En accord avec l'Afssaps, la société Life Europe a procédé, en novembre 2007, à un rappel des modèles à 2 et 4 fils fabriqués entre avril et octobre 2007. Ce rappel a été accompagné de recommandations destinées à la surveillance des patients chez lesquels les modèles rappelés avaient été posés. Les modèles à 6 fils, dernière génération du produit, ont finalement été abandonnés en fin d'année 2007 au profit d'un nouveau modèle entièrement couvert mais non segmenté.

Réactovigilance

La réactovigilance a pour objet l'évaluation des incidents et risques d'incident liés à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Le système de réactovigilance repose sur :

- 】 le recueil fondé sur la déclaration directe sans échelon régional
- 】 la gestion des incidents centralisée à l'Afssaps
- 】 un tri opéré à réception par niveau de criticité afin d'identifier les déclarations nécessitant un mode de traitement prioritaire
- 】 l'expertise interne et externe
- 】 la prise de mesures correctives et préventives donnant lieu à des actions de communication vers les professionnels de santé, les fabricants et les autorités compétentes le cas échéant.

De plus, un suivi des mesures et une évaluation de leur pertinence et de leur efficacité sont réalisés.

En 2007, le nombre de déclarations a augmenté. Parmi ces déclarations, 66% entrent dans un protocole spécifique de traitement. Ce protocole concerne les incidents non graves impliquant les lecteurs de glycémie. Il a été défini en collaboration avec les fabricants de lecteurs de glycémie concernés. Cette procédure permet de traiter de façon statistique les déclarations concernant ces dispositifs, de réaliser des bilans sur les typologies d'incidents et de mettre en place, le cas échéant, les mesures correctives nécessaires.



La mise en place de cette procédure de traitement a permis de dégager du temps de traitement pour les autres déclarations nécessitant une évaluation au cas par cas. Le nombre de déclarations traitées de façon unitaire est de 826, soit une augmentation de 40% par rapport à 2006. En 2007, 87 alertes ont été mises sur le site internet de l'Afssaps dont 52 retraits de lots, 1 retrait de produit et 34 recommandations.

Deux évolutions méthodologiques majeures ont permis d'optimiser le traitement des déclarations : la mise en place de l'outil de tri et un document destiné aux fabricants, décrivant les attentes de l'Agence lors de notification par l'industriel d'actions correctives.

L'outil de tri permet, à réception, d'orienter la déclaration vers un mode de prise en charge et de traitement différent selon sa criticité. La criticité repose sur deux critères : gravité et détectabilité. Les incidents considérés comme critiques sont traités prioritairement. Ce sont des incidents pour lesquels la mise en œuvre de mesures conservatoires doit être envisagée à réception. Les incidents majeurs ou mineurs suivent une procédure de traitement standardisée : demande d'information auprès du fabricant sous forme de rapport final, avec recours à un expert si besoin. Ces incidents peuvent également faire l'objet d'une mesure. Certains incidents ne relèvent pas de la réactovigilance mais sont systématiquement adressés aux fabricants concernés pour prise en compte dans leur système qualité.

Le document destiné aux fabricants a pour objectif de rendre plus transparentes les attentes de l'Agence notamment sur le contenu des alertes adressées directement aux utilisateurs par le fabricant, de réduire les délais de traitement de ces dossiers et de rendre plus lisibles les courriers envoyés.

Ce document élaboré en concertation avec le SFRL dresse la liste des éléments indispensables à l'instruction du dossier par l'unité réactovigilance et ceux devant figurer dans le courrier destiné aux utilisateurs.

Répartition du nombre des déclarations par type de DMDIV

Type de DMDIV	2003	2004	2005	2006	2007
Nombre total de déclarations	296	646	1 387	1 078	2 443
Nombre de déclarations traitées de façon unitaire	/	/	/	594	826
Nombre de déclarations entrant dans un protocole spécifique de traitement	/	/	/	484	1617
% de déclarations concernant les réactifs	69	43	29	66	56
% de déclarations concernant les automates et équipements	14	11	9	17	13
% de déclarations concernant les tests unitaires (auto-test/doctor-test)	10	41	58	11	27*
% de déclarations concernant les dispositifs de recueil d'échantillons	7	5	4	5	4

*Dont 21% concernent des lecteurs de glycémie.

Mesures prises en 2007 sur les déclarations classées

Libellés	Nombre
Recommandations ou informations d'utilisation ou d'actions correctives à mettre en œuvre à l'attention des utilisateurs, émises par les fabricants validées par l'Agence	29
Alertes mises sur le site internet de l'Agence	87
Recommandations ou informations à l'attention des utilisateurs émises par l'Agence	0
Notifications européennes envoyées par l'Agence	4
Rappels de lots ou de produits	27
Autres actions correctives prises par le fabricant :	
- Recommandation d'utilisation faite par le fabricant au déclarant	19
- Recommandation d'utilisation ou d'exploitation faite par le fabricant à tous les établissements utilisant ce dispositif	36
- Modification de la conception	44
- Modification de la fabrication	19
- Modification du système qualité du fabricant	24
- Mesures locales	186
- Mise à jour du logiciel	17
- Expertise du produit	190
- Arrêt de commercialisation à l'initiative du fabricant	1



ACTUALITÉ 2007

Tests de dépistage rapide du Streptocoque

Ces doctor-tests sont utilisés dans le dépistage des angines à Streptocoque du groupe A (TDR). L'Afssaps a été informée, via le bulletin « Vigitox » du centre anti-poison de Lyon, de deux cas d'intoxications sévères liées à l'ingestion d'un composant des kit de TDR. Dans les deux cas, il s'agit d'enfants en bas âge qui ont avalé une certaine quantité du réactif d'extraction contenant du nitrite de sodium. Les deux enfants ont dû être pris en charge par les services d'urgence pour des méthémoglobinémies sévères (56 et 35% respectivement). L'issue a été favorable dans les deux cas. Deux tests de dépistage rapide ont été incriminés dans ces incidents, l'un en milieu hospitalier, le kit IM Strept A de la société International Microbio et l'autre en cabinet libéral, le kit Streptatest de la société Dectra Pharm. Le nitrite de sodium est une substance hautement méthémoglobinisante. En fonction de sa concentration dans le produit final, différentes mentions légales concernant sa dangerosité doivent figurer sur le flacon, la notice technique et la fiche de sécurité du dispositif concerné. Pour les deux dispositifs incriminés, les mentions étaient insuffisantes ou absentes. À la demande de l'Afssaps, et en attendant la mise en conformité, la société Dectra Pharm a adressé un courrier à l'ensemble de ses utilisateurs les informant du risque. Parallèlement, l'Afssaps a envoyé un courrier aux autres fabricants de TDR pour les astreindre à une éventuelle mise en conformité et information des utilisateurs. Les autres autorités compétentes ont été informées de la mise en place de ces mesures.



Refonte du site internet dédié à la réactovigilance

La réactovigilance est une des vigilances sur les produits de santé les plus récentes, son décret d'application datant de 2004. De gros efforts pédagogiques d'explicitation des textes, des rôles et des missions des différents intervenants ont mobilisé l'équipe de réactovigilance depuis 3 ans pour accompagner la mise en place du système. Aujourd'hui, les efforts portent davantage sur l'accompagnement des correspondants locaux de réactovigilance, des professionnels de santé et des fabricants dans leur pratique quotidienne. C'est pourquoi, la rubrique réactovigilance du site internet a été réorganisée et complétée. Elle offre aujourd'hui de multiples onglets et liens organisés par thèmes (contacts, aide au signalement, alertes, textes réglementaires...) qui permettent de trouver rapidement une réponse aux questions que peuvent se poser les internautes. Prochainement, le site sera enrichi avec la mise en ligne d'un « kit de formation à la réactovigilance » destiné aux correspondants locaux de réactovigilance et aux responsables de laboratoire.



Le contrôle de qualité

Le contrôle de qualité externe des dispositifs médicaux

Engagé en 2003, le chantier de mise en place du contrôle de qualité des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants s'est poursuivi en 2007 avec la publication de deux nouvelles décisions fixant, d'une part, les modalités du contrôle des installations de radiodiagnostic et, d'autre part, celui des scanograpes.

2007 aura également vu la publication des dispositions réglementaires adoptées en 2001 pour l'agrément des organismes de contrôle de qualité externe des dispositifs médicaux en rendant obligatoire l'accréditation préalable par le COFRAC des organismes de contrôle candidats à l'agrément par l'Afssaps. Le programme d'accréditation est opérationnel depuis la fin de l'année 2006.

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Le contrôle national de qualité est un contrôle réglementaire qui repose sur une évaluation externe de la qualité des analyses de biologie médicale exécutées par chacun des laboratoires en les comparant aux résultats de l'ensemble des laboratoires. 5 200 laboratoires d'analyses de biologie médicale qu'ils soient privés et publics sont concernés. Au total, plus de trente opérations de contrôle national de qualité sont lancées chaque année et environ 80 analyses contrôlées 1 ou 2 fois dans l'année.

Le nombre de laboratoires est resté stable par rapport à l'année 2006. Néanmoins, le nombre de mises à jour reste élevé, atteignant plus de 1 000 mouvements concernant des restructurations, créations et fermetures.

Parallèlement, la mise à jour du fichier des « activités » a été continue. 2 181 mises à jour ont été effectuées à partir des déclarations des laboratoires. Ces informations permettent d'optimiser l'organisation des opérations du contrôle national de qualité.

En 2007, l'Affsaps a conduit 34 opérations thématiques correspondant au traitement informatique et statistique de plus de 46 000 dossiers, chaque dossier donnant lieu à l'édition d'un compte rendu individuel d'évaluation de performance. Ces opérations ont porté sur environ 80 analyses. Ces analyses se répartissent en quatre groupes, les analyses permettant d'évaluer la performance des laboratoires représentatives de l'activité

quotidienne des laboratoires, les analyses intervenant dans des programmes du ministère de la Justice et du ministère du Travail, les analyses permettant de mesurer l'état de l'art pour permettre des actions éducatives sur des thèmes de santé publique et les analyses proposées par la Commission du Contrôle de Qualité. Ainsi le dépistage néonatal de la mucoviscidose (dosage de la trypsine IR) et la recherche des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (diagnostic des vascularites) ont été programmés pour la première fois en 2007.

Chaque opération de contrôle donne lieu à un rapport de synthèse intitulé « Annales du contrôle national de qualité ».

En 2007, 14 Annales ont été mises en ligne sur le site internet de l'Agence. Parallèlement, l'Affsaps édite un bulletin directement expédié à tous les laboratoires d'analyses de biologie médicale.

<i>Laboratoires participant au Contrôle national de qualité</i>	<i>Nombre</i>
Laboratoires privés ou assimilés	4 006
Laboratoires hospitaliers	901
Laboratoires de l'EFS	170
Laboratoires des centres de lutte contre le cancer	30
Laboratoires des armées	21
Laboratoires «empreintes génétiques»	56
TOTAL	5 184

<i>Domaine biologique des opérations</i>	<i>Nombre d'opérations en 2007</i>	<i>Paramètres contrôlés</i>	<i>Nombre maxi de laboratoires contrôlés par opération</i>
Allergie	1	D. Pteronyssinus, Olivier, Blé, Blanc oeuf	7 26
Bactériologie	2	Identification bactérienne, antibiogramme Chamydia trachomatis : examen direct, sérologie	3 793
Biochimie	2	Ac. urique, Calcium, Cholestérol, Créatinine, Glucose, Potassium, Sodium, HbA1c	3 826
Blot VIH	1	Blot-VIH	167
Caractéristiques génétiques à des fins médicales	1	Recherche de mutations CFTR, Prothrombine et F5, HFE	112
Dépistage néo-natal	2	Phénylalanine, TSH, 17 OH progestérone, Trypsine IR	27
Dosage des médicaments	1	Digoxine, Lithium, Ac.valproïque, Gentamicine, Teicoplanine	2 000
Empreintes génétiques à des fins judiciaires	2	Empreintes génétiques	55
Gazométrie sanguine	1	pH, PO2, PCO2	870
Hématologie	2	Formule leucocytaire, Fibrinogène, D-Dimères, Groupe ABO RH1, Phénotype RH-K, RAI, Hémogramme	4 239
Histocompatibilité	4	Recherche et identification d'anticorps anti-HLA, Typage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ,-DP, Cross-match HLA	44
Hormone de croissance	1	hGH	93
Hormones-Marq. tumoraux	2	hCG, TSH, T4L, FSH, LH, Testostérone, PSA, ACE, CA15-3, CA19-9	3 422
Immunopathologie	2	Anticorps antinucléaire, Electrophorèse des protéines, Recherche Immunoglobuline monoclonale, Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	2 330
Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21	2	AFP, Estriol, hCG, beta hCG libre	74
Parasitologie	1	Recherche et identification de parasite, Sérologie paludisme, Sérologie, Toxoplasmose IgG IgM	4 035
Plombémie	4	Plombémie	57
Sérologie virale	3	Ac anti-VIH, Ac anti-VHC, Ag HBs (dépistage et confirmation), Ac anti-rubéole, Ac anti-CMV, Ac anti-HBc (IgG), ac anti-HBs(titrage)	3 006
TOTAL	34		

Les produits cosmétiques



La réglementation sur les produits cosmétiques ne prévoit pas d'autorisation préalable à la mise sur le marché mais impose aux fabricants de garantir l'innocuité de leur produit. En particulier, l'évaluation de la sécurité des produits finis nécessite de la part du fabricant de tenir compte du profil toxicologique des ingrédients. En complément, des listes de substances positives, interdites et autorisées sous certaines conditions, sont établies et régulièrement mises à jour.

En France, deux organismes sont chargés de la surveillance du marché des produits cosmétiques : l'Afssaps, au titre de ses missions de santé publique, et la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF), au titre de ses missions générales de surveillance de la sécurité des produits.

La surveillance du marché national s'opère en vue d'assurer une meilleure protection du consommateur par la détection, la prévention et la gestion des risques.

Elle porte à la fois sur :

- 】 la veille et l'expertise de nouvelles données toxicologiques récemment apparues pour des substances susceptibles d'être utilisées en cosmétologie. Ainsi plusieurs familles de substances font l'objet d'expertises approfondies, et dans certains cas étendues à une réflexion globale de santé publique (parabens, nanoparticules, éthanol)
- 】 la gestion et l'évaluation des déclarations d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques. À titre d'exemple, un produit anti-adhésif a fait l'objet d'un retrait de tous les lots en raison de la déclaration de 4 effets indésirables ayant consisté en des brûlures de second degré au niveau des zones d'application du produit.

Évaluation de la sécurité d'emploi

Dans ce domaine, l'Afssaps formule des avis sur des ingrédients cosmétiques et pour certains fait valoir son expertise au niveau européen.

En 2007, elle s'est particulièrement investie sur :

- 】 certains terpénoïdes (camphre, menthol, eucalyptol) aboutissant à des recommandations sur l'évaluation de la sécurité d'emploi de produits cosmétiques en contenant destinés aux nourrissons et jeunes enfants
- 】 le formaldéhyde
- 】 certains actifs (palmitate de rétinol, L-carnitine)
- 】 des substances nouvelles (Corapan, L-glutamyl tryptamine, Tégudorphine)
- 】 le glyoxal, substance classée cancérigène, mutagène, reprotoxique de catégorie 3 pour laquelle une opinion du SCCP, favorable à son utilisation dans les produits cosmétiques a été rendue
- 】 le diéthylène glycol dans les dentifrices, les travaux de l'Agence sur le sujet ayant abouti à une proposition de limitation au niveau européen du diéthylène glycol dans les produits d'hygiène buccale.

Plus généralement, l'Afssaps a participé à l'élaboration d'un document européen sur la sécurité des ingrédients actifs utilisés dans les produits cosmétiques dont la parution est attendue pour 2008.

<i>Bilan de l'évaluation des produits cosmétiques</i>	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Décisions de police sanitaire (DPS)	1	1	2	1	1	1	5	3
Déclarations des effets indésirables	19	15	11	96	104	119	128	126
Arrêtés/textes élaborés	6	6	-	7	17	19	19	9
Commissions de cosmétologie et ses groupes de travail	4	20	25	27	21	29	41	20
Dossiers d'essais cliniques	109	80	72	73	74	47	39	13
Réunions de la commission européenne	2	2	6	8	10	19	12	10
Réunions du conseil de l'Europe/accord partiel	2	1	2	5	7	6	7	3
Groupes de travail de l'Afssaps (participation)	36	39	39	60	62	20	69	66
Demandes de dérogation							10	3
Demandes d'administrés							471	380
Présentations externes							18	12
Présentations internes								15
communications (articles ou présentations ext.)								172



ACTUALITÉ 2007

Alerte sur les dentifrices contenant du diéthylène glycol

Depuis le mois de mai 2007, plusieurs autorités sanitaires européennes (Espagne, Grande Bretagne) et américaines (Canada, États-Unis) ont retiré de leur marché des dentifrices contenant du diéthylène glycol (dont certains étaient contaminés par des entérobactéries) en raison d'un risque de toxicité aiguë lié à l'ingestion accidentelle du dentifrice par des jeunes enfants. Le diéthylène glycol (DEG) est une substance utilisée comme solvant ou comme antigel. Il a été introduit dans les dentifrices pour ses propriétés épaississantes en remplacement de la glycérine.

Après une première communication d'urgence à destination des consommateurs, un contrôle du marché français a été réalisé conjointement avec la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). La direction des laboratoires et des contrôles de l'Afssaps a analysé 123 dentifrices prélevés sur le sol français par les inspecteurs de l'Afssaps et de la DGCCRF. Les résultats du contrôle ont montré que 10% des dentifrices contenaient des taux en diéthylène glycol allant jusqu'à 9%. Parallèlement, une évaluation du risque lié à l'utilisation du DEG dans les dentifrices a été menée par la direction de l'évaluation des produits cosmétiques (DEPPCB).

Devant cette situation à risque élevé pour le consommateur, une décision de police sanitaire a été prise par le Directeur général en vue d'interdire la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché, la détention et l'utilisation de dentifrices auxquels a été incorporé du DEG.

Cette décision a été reprise au niveau européen et a abouti à une proposition de limitation du diéthylène glycol dans les produits d'hygiène buccale. Les dentifrices contaminés par des bactéries ont été retirés du marché.

Plusieurs actions de communication ont été menées par l'Afssaps et la DGCCRF, dont la mise en place d'une plate-forme téléphonique afin de répondre aux interrogations des consommateurs, et la mise à disposition d'informations régulièrement actualisées sur le site internet de l'Afssaps.



Le système de cosmétovigilance

La mise en place du système de cosmétovigilance a été officialisée par la parution de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Ces nouvelles dispositions législatives définissent l'effet indésirable grave en cosmétologie, ainsi que les obligations de déclaration pour les professionnels de santé et pour les industriels. Le dispositif réglementaire national sera achevé après publication du décret d'application notifié auprès de la Commission européenne.

Actuellement, le système repose sur :

- ▮ la déclaration des effets indésirables consécutifs à l'utilisation d'un produit cosmétique, qu'ils relèvent d'un mésusage ou pas
- ▮ le recueil de toute information les concernant, ainsi que leur enregistrement
- ▮ l'évaluation de leur imputabilité, de leur gravité et de leur impact en termes de santé publique
- ▮ la prise de décision qui peut conduire, à une inspection, à des contrôles en laboratoire, à des recommandations ou encore à une décision de police sanitaire.

126 effets indésirables ont été déclarés à l'Afssaps en 2007. Les principaux déclarants sont les médecins et en particulier les dermatologues-allergologues du REVIDAL (Réseau de Vigilance en Dermatologie Allergologie) dans 36,5% des cas. Les médecins autres que ceux du REVIDAL, les CRPV (Centre régionaux de pharmacovigilance), les consommateurs, les pharmaciens et les industriels arrivent ensuite respectivement avec 28,5%, 21%, 7%, 6% et 1%.

30% des effets indésirables ont été considérés comme non graves, 40% ont été considérés comme graves et 27% se sont avérés graves. Parmi ces derniers, 8 ont entraîné une hospitalisation, 6 un arrêt de travail et 2 une probable inaptitude ou une inaptitude professionnelle. Les conséquences de l'effet indésirable sur le consommateur n'ont pas été précisées dans 3% des cas.

66% des effets indésirables sont de nature allergique avec 4% de réactions immédiates (urticaire de contact et rhino-conjonctivite) et 96% de réactions retardées (eczéma de contact). 34% sont de nature non allergique dont 40% de réactions d'irritation cutanée et dans 60% des réactions autres (convulsions, atrophie cutanée avec vergetures, douleurs angineuses, péricardite immunoallergique, pigmentation du poil, alopecie, ...).

Parmi les réactions allergiques explorées, les différents tests réalisés avec le détail de chaque produit ont mis en évidence les allergènes suivants : la benzophénone 2, un extrait d'avoine, l'acide benzoïque, le persulfate d'ammonium, le sodium lauryl sarcosinate, les hydrolysats de protéines de blé, la paraphénylènediamine et la paratoluènediamine.

Les produits cosmétiques les plus souvent impliqués, par ordre décroissant, dans la survenue des effets indésirables sont de nature :

- ▮ allergique : tatouages éphémères noirs, teintures capillaires, produits de soin pour le visage, produits de soin pour le corps, produits d'hygiène
- ▮ irritative : crèmes de soin pour le visage, produits antiadhésifs, crèmes de soin pour le corps, produits solaires et produits de défrisage.

Les produits de tatouage



L'article 149 de la loi de santé publique définit, pour les produits de tatouage, des obligations similaires à celles prévues pour les produits cosmétiques : obligation de déclaration des établissements, exigences de qualification du personnel, obligation de conformité aux listes qui restent à définir, obligation de conformité à l'étiquetage et mise à disposition des autorités de contrôle d'un dossier technique comportant notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine.

Dans le cadre du conseil de l'Europe, la France fait partie des États membres de l'Accord partiel dans le domaine social et de la santé publique. À ce titre, l'Afssaps a participé à la rédaction du Projet de résolution sur les exigences et les critères d'innocuité des tatouages et des maquillages permanents dont la parution officielle est attendue en 2008.

Ce texte donne notamment les spécifications et les données requises pour l'évaluation de la sécurité des produits servant au tatouage et au maquillage permanent.

Ainsi, des listes de substances ne devant pas être présentes dans les produits servant au tatouage et au maquillage permanent ont été présentées.

Les biocides



Dans le cadre de la transposition en droit interne de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides, le Directeur général de l'Afssaps a créé, par décision du 21 juin 2004, un groupe d'experts sur l'évaluation des risques et de l'efficacité de substances et produits biocides. Ses missions sont de donner un avis sur l'évaluation des risques et de l'efficacité de ces substances et produits, relevant de la compétence de l'Afssaps.

En vertu de l'article 9 de l'arrêté du 19 mai 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'autorisation de mise sur le marché des produits biocides, l'Afssaps évalue l'efficacité et la sécurité :

- ▮ des biocides destinés à la désinfection des locaux et véhicules
- ▮ des répulsifs sans action thérapeutique sur la peau saine et destinés à repousser les insectes et les acariens.

Cette législation européenne sur les produits biocides n'accordera les AMM aux produits répulsifs qu'à partir de 2009. Ainsi, pendant la période transitoire, le groupe d'experts sur les substances et produits biocides est chargé d'évaluer les dossiers de produits répulsifs corporels disponibles sur le marché dans le cadre des épidémies de chikyngunya et de dengue. Les travaux ont donné lieu à une évaluation des données bibliographiques et des études fournies par les industriels en termes d'efficacité vis-à-vis du moustique du genre *Aedes* et du risque chez l'utilisateur. Une substance active biocide (KBR 3023) et 19 dossiers de produits répulsifs corporels ont été examinés. Les conclusions ont permis à la Direction générale de la santé d'émettre des recommandations reprises dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'Institut national de veille sanitaire du 12 juin 2007. En parallèle, un suivi hebdomadaire des stocks en répulsifs a été réalisé sur plusieurs mois.

Le groupe d'experts a également poursuivi ses réflexions sur le cadre réglementaire relatif à l'agrément des appareils destinés à la désinfection obligatoire, notamment des locaux en cas de maladies transmissibles. De même, l'enquête lancée en 2005 pour évaluer l'efficacité des désinfectants présents sur le marché national s'est poursuivie avec l'examen de 8 dossiers techniques de produits désinfectants. Les dossiers jugés recevables ont été transmis à la direction des laboratoires et des contrôles qui est chargée de tester l'efficacité microbiologique de ces procédés de désinfection des surfaces.

Enfin, la procédure d'évaluation des substances actives biocides désinfectantes des locaux et véhicules hospitaliers ainsi que les substances actives biocides désinfectantes pour l'hygiène humaine (comme les savons désinfectants pour les mains) a débuté en 2007. Six dossiers de substances actives ont été examinés pour leur recevabilité notamment en ce qui concerne l'efficacité microbiologique.

Un guichet unique pour la sécurité virale



Prévenir le risque de transmission des virus ou des agents transmissibles non conventionnels



La sécurité virale consiste à évaluer le risque de transmission des virus, et le cas échéant des agents transmissibles non conventionnels (prions), pour tout produit d'origine biologique, ou faisant intervenir au cours de son procédé de fabrication des produits d'origine biologique. L'évaluation se fait dans le cadre des procédures nationales (demandes d'autorisation de mise sur le marché, demandes d'importation, demandes d'essais cliniques...) et européennes.

Le champ de compétence du groupe d'experts sur la sécurité virale s'étend à l'ensemble des produits de santé, médicaments (médicaments dérivés du sang, vaccins, produits issus des biotechnologies...), produits de thérapie cellulaire, produits sanguins labiles, greffons tissulaires, produits de thérapie génique, produits thérapeutiques annexes, mais aussi dispositifs médicaux et produits cosmétiques.

Des groupes *ad hoc* sont parfois mis en place pour traiter de sujets plus spécifiques. C'est le cas du groupe d'experts sur la sécurité microbiologique des greffons tissulaires d'origine humaine mais aussi du groupe sur les « marqueurs virologiques » chargé de la qualification virologique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules, et de l'évaluation de la place des techniques de biologie moléculaire.

Au titre de ses missions générales, le groupe de sécurité virale a évalué en 2007, dans le cadre des procédures européennes d'autorisation des médicaments, 22 nouvelles demandes (dont 1 en tant que France rapporteur) et 32 compléments de dossiers (dont 5 en tant que France rapporteur).

Sécurité virale : nombre de dossiers évalués en 2007

	Nouvelles demandes ou actualisations de dossier	Compléments de dossiers (réponses aux questions, variations)	TOTAL
Médicaments			
- Procédures nationales	11	32	43
- Procédures européennes	22	32	54
Allergènes/Homéopathie	4	12	16
Dispositifs médicaux	4	6	10
Produits de Thérapie Cellulaire/PSL	46	16	62
Produits de Thérapie Génique	6	10	16
PTA	40	10	50

Sécurité microbiologique : nombre de dossiers évalués en 2007

	Nouvelles demandes	Compléments de dossiers	TOTAL
Membranes amniotiques	2	4	6
Os cryoconservés (têtes fémorales)	20	3	23
Produits en demande d'inscription sur la LPP	19	3	22

L'évaluation de la sécurité microbiologique des greffons tissulaires d'origine humaine

L'évaluation de la sécurité microbiologique des greffons tissulaires d'origine humaine se déroule sur la base d'un processus transversal, tissu par tissu, par le groupe de sécurité microbiologique, groupe *ad hoc* du groupe de sécurité virale. Les travaux du groupe ont démarré par l'évaluation des cornées, des membranes amniotiques et des os viro-inactivés. En 2007 l'évaluation a porté essentiellement sur les os cryoconservés.

Par ailleurs, dans le cadre des demandes d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPP), des avis ont été rendus sur 22 dossiers, essentiellement des artères, vaisseaux et valves cardiaques.

En plus de l'évaluation technique des dossiers, le groupe d'experts échange sur des sujets généraux de sécurité virale. En 2007 il a notamment examiné l'efficacité des différents filtres utilisés dans les étapes de nano-filtration des médicaments dérivés du sang et issus de biotechnologie.



La coordination des vigilances, une approche coordonnée de l'évaluation du risque



La coordination des vigilances a pour objectif de développer et renforcer la communication au sein et entre les réseaux de vigilances. À l'Afssaps, un comité de la coordination réunit l'ensemble des responsables internes des vigilances ainsi que ceux de la veille toxicologique, des alertes, des enquêtes spéciales et de la communication. Des partenaires extérieurs comme l'Institut national de veille sanitaire (InVS), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), la Direction Générale de la Santé (DGS), et plus récemment, la Haute Autorité de Santé (HAS) siègent également à ce comité compte tenu de leur implication et de leur expertise dans le domaine de la vigilance.

Ces deux dernières années, la coordination des vigilances a développé des axes de travail allant vers la promotion de la transversalité comme la mise en place d'un système d'échanges sur des sujets techniques mais aussi méthodologiques comme la mise en place de nouveaux outils de travail, l'émergence de nouvelles vigilances, les expérimentations en cours au sein des agences sanitaires, le retour d'expérience sur des dossiers transversaux.

Ainsi, les débats au sein du comité de coordination des vigilances ont porté en 2007 sur :

- 】 la mise en place du portail internet dédié à la coordination des vigilances
- 】 la mise en place d'une réflexion sur l'imputabilité dans les vigilances
- 】 le retour d'expérience sur le dossier « parabens »
- 】 la publication du glossaire des termes relatifs aux vigilances. Ce document s'adresse en priorité aux professionnels de santé et constitue un outil pratique permettant d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité de l'information. Il peut aussi être destiné au grand public pour faciliter sa compréhension des vigilances des produits de santé et lui permettre de retrouver plus aisément les informations qu'il recherche, notamment sur le site internet de l'Agence.

Pendant cette année 2007, la coordination des vigilances a été fortement impliquée dans la mise en place d'outils méthodologiques avec la rédaction d'une procédure sur la gestion des signaux de sécurité sanitaire destinée à harmoniser la gestion des signaux d'alertes transversaux et susceptibles de conduire à une crise. Par ailleurs, dans le cadre du système de management de la qualité de l'Afssaps, le comité de la coordination des vigilances a mis en place un processus qualité portant sur le fonctionnement transversal de chaque vigilance et détaillant les procédures correspondantes.

Comme chaque année, le comité a poursuivi son action d'information à destination des réseaux de vigilances en publiant 4 bulletins des vigilances sur le site internet de l'Afssaps. En janvier 2007, l'ensemble des responsables de vigilances de l'Afssaps ont mis à profit leur expérience dans le cadre de formations de 3^{ème} cycle pour des facultés de pharmacie, de médecine et de droit.

Chiffres clés de l'évaluation



】 Autorisation de mise sur le marché

Procédure nationale	Nouvelles demandes	1 345
	AMM délivrées	704
Procédure centralisée	Dossiers examinés	90
	dont France rapporteur ou co-rapporteur	10
	dont France destinataire	80
Procédure de reconnaissance mutuelle	Dossiers examinés	160
	dont France État de référence	23
	dont France État concerné	137

】 Autorisation d'emploi licite de stupéfiants et psychotropes

Commerce intérieur	1 897
Import/export	11 199

】 Importation et exportation de médicaments

Autorisations d'importation de médicaments	7 321
Déclarations d'exportation de médicaments	10 360

】 Pharmacovigilance

Médicaments	Effets transmis par les CRPV	20 913
	dont graves	10 842
	Effets indésirables graves transmis par les industriels	147 751
	dont France	22 097
	dont zone Europe	3 817
Médicaments dérivés du sang	Observations	524
Pharmacodépendance	Enquêtes	30
Hémovigilance	Déclarations d'incident	9 137
Biovigilance	Déclarations d'incident	183
Matérovigilance	Déclarations d'incident et risque d'incident	7 444
Réactovigilance	Déclarations d'incident et risque d'incident	2 443
Cosmétovigilance	Signalements	126



Contrôler la qualité des produits de santé



- 84** Les contrôles techniques en laboratoire
- 89** La mise au point de méthodes et de référentiels de contrôle
- 91** La participation à l'élaboration de la pharmacopée
- 92** Chiffres clés

Les contrôles techniques en laboratoire



Contrôler la qualité des produits de santé pour garantir la sécurité des patients et des consommateurs

L'Afssaps est dotée de laboratoires de contrôle situés sur trois sites, Lyon, Montpellier et Saint-Denis. Les contrôles sont effectués dans un contexte national, ou dans un contexte de coordination européenne. Ils peuvent être réalisés en urgence ou de manière programmée et concernent l'ensemble des produits de santé.

Les paramètres de contrôle figurent dans les « guidelines » élaborés par la Direction européenne de la Qualité du Médicament (DEQM), avec l'appui du Réseau Européen des Laboratoires officiels de Contrôle des Médicaments (réseau des OMCLs). Le résultat conforme donne lieu à l'émission d'un « certificat » de libération de lot permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen.

Une procédure similaire, dite de certification de lot, s'applique également pour les vaccins et MDS exportés hors Union européenne. Elle suit les recommandations techniques de l'OMS : produits pré-qualifiés et achetés par l'OMS pour les programmes des Agences des Nations Unies ou produits importés par des fournisseurs locaux.

La libération de lots des vaccins et médicaments dérivés du sang (MDS)

La libération de lots est une disposition réglementaire issue de la directive européenne 2001/83/CE. Son objectif est de garantir que tous les lots de vaccins ou MDS circulant en Europe ont fait au préalable l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale indépendante : revue complète du dossier de fabrication des lots et contrôles techniques lot par lot en laboratoire, avant toute libération par le fabricant sur le marché.

Bilan 2007 (libérations Europe et OMS)

	Vaccins (pilote : site de Lyon)	MDS (pilote : site de Saint-Denis)
Spécialités	50	33
Fabricants	5	5
Lots contrôlés	2 089 produits finis	430 produits finis 584 pools plasma
	104 produits vrac	
	164 matières premières	
	21 sérums	
Lots libérés Europe	1 555	260 produits finis
Lots libérés OMS et export	677	170 produits finis
Refus de libération	6 lots	0
Lots contrôlés en surveillance de marché complémentaire nationale	0	64 (Albumines ; Ig ; Facteurs de coagulation)

La forte implication de l’Afssaps dans le domaine de la libération de lots des médicaments.

La libération de lots européenne a fait l’objet de fortes évolutions entre 2005 et 2007 avec une augmentation de 75% pour les vaccins et de 15% pour les MDS.

- ▶ L’Afssaps est le 1^{er} centre libérateur de lots de vaccins et le 4^{ème} centre libérateur de lots de MDS au niveau européen.
- ▶ Dans le cadre des débats nationaux et européens initiés sur l’évolution future des procédures de libération de lots, notamment dans une vision orientée vers le risque, l’Afssaps a décidé en 2007 d’appliquer la libération de lots des MDS en France aux pools de plasma matière première entrant dans la composition des produits finis, lesquels font donc systématiquement l’objet de contrôles virologiques par les laboratoires préalablement à la mise sur le marché par le fabricant des produits finis correspondants.
- ▶ L’Afssaps est très présente dans le domaine du contrôle des vaccins polio oral avec d’une part la contribution à la mise en place d’un stock mondial de vaccins polio oral sous la coordination de l’OMS dans le cadre de l’éradication de la polio dans les pays en développement, et d’autre part l’implantation de la souris transgénique en alternative au test de neurovirulence chez le singe pour les contrôles de sécurité (deux scientifiques ont été formés à ce modèle par le NIBSC sous la coordination OMS-EDQM).
- ▶ Elle prend en charge la campagne de contrôle du stock stratégique national des vaccins antivarioliques : l’activité *in vitro* et la sécurité micro-biologique des 79 lots constituant le stock ont été recontrôlées en 2007.
- ▶ Elle suit et contrôle les nouvelles productions vaccinales en prévention de la pandémie grippale.

- ▶ Elle s’est investie dans le suivi de la mise à disposition du vaccin contre le Méningocoque B (MenBvac) dans le contexte de la situation épidémique en Seine-Maritime.
- ▶ Elle participe à la validation de la recherche du génome viral de l’hépatite A par PCR sur les pools de plasma matière première des MDS, venant s’ajouter à celle déjà en vigueur pour l’hépatite C et le parvovirus B19.
- ▶ Elle a entamé de nouveaux aménagements immobiliers dans les laboratoires du site de Lyon, destinés au contrôle des vaccins.

La surveillance du marché

La surveillance du marché concerne l’ensemble des produits de santé : elle consiste en des contrôles en laboratoire de nature diverse (biochimiques, immunologiques, physico-chimiques, biologiques, microbiologiques, immuno-hématologiques) effectués, plus particulièrement par les laboratoires des sites de Montpellier et Saint-Denis. Ces contrôles interviennent sur des lots de produits finis et/ou de leurs matières premières, déjà mis sur le marché par le fabricant et sélectionnés au hasard par l’Afssaps.

Cette surveillance s’effectue suivant deux grands principes : des enquêtes thématiques programmées en début d’année et des contrôles en situation d’urgence.

La surveillance du marché des médicaments a concerné en 2007, 422 médicaments chimiques, 31 matières premières chimiques et 85 médicaments biologiques. Ceci a représenté le contrôle d’un total de 1 044 lots différents (800 chimiques et 244 biologiques). Les contrôles des médicaments chimiques ont porté sur des demandes diverses urgentes (17,3% des contrôles), des suspicions de contrefaçons (10%), des génériques (22%), des médicaments ayant une AMM centralisée ou de reconnaissance mutuelle (20%) et des médicaments ayant une AMM nationale (30%). Les contrôles des médicaments biologiques ont porté sur des produits protéiques et biotechnologiques (32%), des plantes et des produits de nutrition (27%), des MDS (26%) et des allergènes (15%).

La surveillance du marché des autres produits de santé a concerné en 2007 217 cosmétiques (291 lots), 40 dispositifs médicaux et produits biocides (10 lots), 1 088 poches de produits sanguins labiles, 446 lots de produits de thérapie cellulaire, de tissus et de produits thérapeutiques annexes.

Taux de détection de non-conformité

Nombre de détections de non-conformités / nombre de contrôles (en surveillance du marché)	Chimique (800 lots)	Cosmétiques (291 lots)	Dispositifs médicaux (50 lots)	Produits biologiques (690 lots)	Produits sanguins labiles (1 088 poches)
Contrôles d’urgence	12,7%	15,4%	100%	82%	0
Contrôles programmés	7,6%	31%	5%	2,9%	0,2%

Les médicaments

2^{ème} rang pour le contrôle des AMM centralisées dans le cadre du programme CAP de l'EDQM

Quatre médicaments biotechnologiques et 2 médicaments chimiques (1 en totalité ; 1 partiellement) ont été contrôlés en 2007 par les laboratoires de l'Afssaps. Le site de Montpellier a également contrôlé 4 autres produits ayant une AMM centralisée (Plavix[®] ; Zyprexa[®] ; Casodex[®] et Viracept[®]) mais dans un contexte national non coordonné par l'EDQM du fait de problématiques spécifiques ne consistant pas à se prononcer sur la conformité aux spécifications du dossier d'AMM : contrefaçons d'une part, détection d'une impureté non attendue d'autre part.

Sur les 36 médicaments en cours d'AMM contrôlés au niveau européen en 2007, 61 ont été par l'Afssaps. Il s'agit de Benefix[®] (2 dosages) – Erbitux[®] – Recludan[®] – Mabthera[®] (Saint-Denis) – Taxotère[®] – Litak[®] (Montpellier). La détection d'un résultat hors spécification a amené le pays rapporteur à demander une révision de la procédure de contrôle par le fabricant.

Fin 2007, les laboratoires de l'Afssaps occupaient le 2^{ème} rang dans le programme coordonné de contrôle des produits ayant une AMM centralisée avec 50 médicaments à usage humain contrôlés depuis 2001.

Bilan 2007 du contrôle des médicaments en procédure d'autorisation en reconnaissance mutuelle

Données 2007	Montpellier (chimique)	Saint-Denis (Biotechnologie)
Produits MRP contrôlés	34	9
Lots correspondant	51	24
Lots venant d'un autre État européen	13 (25%)	5 (21%)
Lots adressés à un autre État européen	4 (correspondant à 4 produits) (Suède)	7 (correspondant à 5 produits) (Suède)



Contrôle des médicaments ayant une AMM de reconnaissance mutuelle dans le cadre du programme « MRP de l'EDQM »

Ce programme, relativement nouveau, fondé sur les échanges volontaires entre les laboratoires officiels des différents États européens repose sur la reconnaissance mutuelle des contrôles entre les États.

Contrôle national des médicaments génériques

252 médicaments génériques ont été contrôlés en 2007 dont 10 en urgence, avec un taux de non-conformité détecté de 3% sur l'année : sécabilité et impuretés.

Bilan cumulé des contrôles réalisés depuis 1999 sur 2050 spécialités génériques

Contrôles systématiques	Nombre de spécialités contrôlées	Non conformités détectées
Principes	354	19 (5%)
Génériques	1 308	108 (8,2%)

Contrôles motivés	Nombre de spécialités contrôlées	Non conformités détectées
Principes	80	16 (20%)
Génériques	308	45 (14,6%)



ACTUALITÉ 2007

Élaboration d'une méthode de contrôle pour la détection de mésilates d'éthyle

En juin 2007, des lots de Viracept® ont été retirés du marché mondial à titre conservatoire à la suite de la détection par le fabricant d'une contamination du principe actif par des mésilates d'éthyle, substances génotoxiques. Les laboratoires de l'Afssaps ont développé en urgence une méthode permettant l'identification et la quantification d'esters de mésilates dans le produit fini puis contrôlé 24 lots de comprimés de Viracept® retirés du marché. Huit étaient contaminés par des esters de mésilates.

Des mesures correctives mises en place par le fabricant ont permis de lever de la suspension de l'AMM. Toutefois, les laboratoires de l'Afssaps ont poursuivi leur action de suivi de la qualité pharmaceutique des produits incluant un mésilate en tant que principe actif :

- en mettant à disposition des autres laboratoires la méthode développée par les laboratoires de Montpellier,
- en s'impliquant dans un groupe de travail de la Pharmacopée européenne relatif à la méthode de détection/quantification,
- en devenant laboratoire de référence sur la surveillance européenne du marché par le biais de contrôles portant sur les produits incluant un mésilate en tant que principe actif. Fin 2007, 13 laboratoires européens avaient donné leur accord pour participer à cette surveillance.



Les produits sanguins labiles (PSL) (site de Saint-Denis)

Dans le cadre de la surveillance du marché des produits préparés par l'Etablissement Français du Sang (EFS), 1 088 poches de PSL ont été contrôlées en campagnes pluriannuelles aléatoires comprenant des concentrés de globules rouges, de plaquettes, des plasmas frais congelés, ainsi que 140 plasmas viro atténué et 517 pools de plasma matière première correspondants préparés par l'EFS de Bordeaux (médicaments en Europe et PSL en France).

Dans une approche fondée sur le risque, les produits ayant subi des traitements d'inactivation virale (concentrés de plaquettes et plasma) ont été contrôlés au plan du taux des inactivants résiduels et de la qualité des produits, au fur et à mesure de la mise en place des procédés. Il s'agit d'Intercept et du bleu de méthylène.

En 2007, 2 contaminations bactériennes de PSL ont été observées. Ces observations ont entraîné des enquêtes auprès des EFS concernés. De plus, les laboratoires de Saint-Denis détiennent une souchothèque des IBTT (Incidents Bactériens transmis par transfusion). 33 souches y sont référencées, les appareils scientifiques équipant les laboratoires permettent de vérifier l'imputabilité des infections à la transfusion.

Les produits de thérapie cellulaire (site de Saint-Denis)

Le contrôle de qualité externe des produits de thérapie cellulaire organisé en 2007 concerne essentiellement les cellules souches hématopoïétiques périphériques mobilisées, avant et après congélation. Elles constituent la source de cellules la plus utilisée aujourd'hui dans le cadre des greffes à visée de reconstitution hématopoïétique, les essais cliniques visant à utiliser d'autres types cellulaires étant pour la plupart interrompus. 141 produits ont été contrôlés en 2007.

Trois contaminations bactériennes ont été détectées dont 2 confirmées sur un deuxième prélèvement. Ces 2 produits ayant déjà été administrés, le suivi des receveurs n'a révélé aucun effet indésirable. Le troisième greffon n'a pas été utilisé.

Pour ce qui concerne les autres paramètres contrôlés : CD34, CFU-GM, tests fonctionnels, la conclusion est à ce stade essentiellement fondée sur les données comparatives entre les laboratoires de l'Afssaps et les producteurs. Les corrélations restent difficiles à établir pour le test CFU-GM et pour les produits décongelés.

Les tissus et produits thérapeutiques annexes associés (site de Saint-Denis)

En 2007, le contrôle des milieux cornéens localisés dans les banques de cornées et accueillant directement les cornées s'est poursuivi avec la participation des banques de cornées. 246 échantillons ont été analysés par les laboratoires de l'Afssaps au plan de la microbiologie et de la qualité, en fonction des conditions de transport. Suite au contrôle bactériologique, 8 milieux ont été détectés positifs dont 6 étaient négatifs dans les banques : 3 cornées ayant été en contact avec ces milieux ont été détruites et 3 avaient déjà été greffées, ce qui a entraîné un suivi des receveurs. À ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé chez les receveurs.

En parallèle du contrôle des milieux cornéens ayant été en contact avec les cornées, une campagne de contrôle des milieux d'organoculture (PTA localisés chez les fabricants) utilisés pour la conservation des cornées a été conduite en 2007. 59 milieux provenant des deux fabricants français (Eurobio et Stem alpha) ont été contrôlés au plan de la stérilité, du dosage d'endotoxines, du pH, de l'osmolalité, du sodium, du calcium, du potassium, du chlore et du glucose. Tous les lots contrôlés ont été retrouvés conformes aux spécifications des fabricants.



ACTUALITÉ 2007

Les milieux de conservation des cornées

Pour mettre en place le contrôle de qualité des tissus, les laboratoires de l'Afssaps ont effectué un inventaire des pratiques au moyen d'un questionnaire adressé fin 2002 à toutes les banques autorisées à exercer les activités de transformation, conservation, distribution et cession des tissus. La confrontation des méthodes utilisées par toutes les banques a permis de constater une grande hétérogénéité tant au niveau des modes de conservation des produits que du contrôle de qualité ou du contrôle microbiologique. Ce constat a conduit l'Afssaps à lancer des contrôles thématiques de tissus et PTA, à commencer par le contrôle des cornées, dont les conditions de prélèvement post-mortem conduisaient à la destruction de nombreux greffons suite à des contaminations bactériennes.

Après validation de l'utilisation de l'automate d'hémoculture BacAlert pour sa capacité à détecter des contaminations dans les milieux de transport, de conservation et de déturgescence des cornées, le contrôle de ces milieux cornéens a démarré en 2005.

Trois campagnes de contrôle aléatoires ont été depuis effectuées chaque année : les banques de cornées adressent des échantillons de milieux de transport, de conservation, de déturgescence des cornées qui sont contrôlés au plan microbiologique en parallèle à l'Agence et au laboratoire de bactériologie de la banque.

À ce jour, 720 échantillons ont été contrôlés, 3% des milieux ont été trouvés contaminés à l'Afssaps et négatifs en banques. Les divergences portent sur les milieux de transport. Suite à la transmission des résultats, les cornées encore en banque ont été détruites, les cornées greffées ont fait l'objet de suivi des receveurs.

L'objectif de ce contrôle est de produire un référentiel de contrôle microbiologique des milieux cornéens prenant en compte :

- ▶ l'analyse des discordances entre les laboratoires de l'Agence et les banques
- ▶ les résultats de deux études inter laboratoires annuelles organisées par les laboratoires de Saint-Denis sur des échantillons volontairement contaminés par des germes d'intérêt déterminés à partir du recueil des incidents bactériens observés par les banques et qu'elles déclarent à l'Agence.

L'année 2008 sera de plus consacrée au contrôle de l'intégrité de la membrane cornéenne par des observations microscopiques couplées à un analyseur d'images faites sur des cornées prélevées auprès des banques afin d'élargir les champs des contrôles de qualité appliqués à ces produits.



Les dispositifs médicaux et les biocides (site de Montpellier)

En 2007, la principale thématique de contrôle a porté sur une enquête microbiologique de surveillance de marché des gels d'échographie : 35 lots de gels d'échographie ont été contrôlés représentant 27 produits présents sur le marché. Cette enquête a montré une qualité microbiologique satisfaisante.

Dans un contexte urgent, les laboratoires ont aussi vérifié la qualité d'un produit destiné au comblement des dépressions cutanées, suite à la suspension de sa commercialisation (11 lots). Les contrôles effectués, de stérilité notamment, ont éclairé la décision de poursuivre le traitement chez certains patients inclus dans une recherche biomédicale et pour lesquels il n'existait pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Par ailleurs, trois lots de solutions multifonctions pour lentilles de contact ont fait l'objet d'un contrôle microbiologique, dans le contexte des suites de l'enquête 2005-2006.

Enfin, la surveillance du marché des biocides, initiée en 2006, s'est poursuivie en 2007 avec le contrôle de l'efficacité microbiologique de 10 produits : 3 procédés automatiques se sont révélés non conformes selon la norme NF T72-281.

Les cosmétiques (site de Montpellier)

217 produits cosmétiques représentant 291 lots ont été contrôlés en 2007 dont 156 (54%) dans un contexte d'urgence.

En contexte programmé, 135 lots de cosmétiques (124 produits) ont été contrôlés. Il s'agit :

- 】 de la poursuite de l'enquête Afssaps-DGCCRF sur les produits solaires : mesure *in vitro* de l'indice de protection solaire
- 】 du dosage des substances allergisantes dans les parfums
- 】 de la poursuite de l'enquête sur la qualité microbiologique de produits cosmétiques affichant une absence de conservateur dans la formule
- 】 de la poursuite de l'enquête portant sur le dosage de l'iopropynyl butyl carbamate.

Au total, sur les 135 lots contrôlés, 42 non conformités ont été constatées (31%). Le taux de non-conformités est particulièrement élevé pour les substances allergisantes dans les parfums : 28 sur 48 lots contrôlés soit 58%.

En urgence, les laboratoires de l'Afssaps ont été amenés à contrôler 73 dentifrices (134 lots) dans le cadre de l'alerte diéthylène glycol (DEG).

Les autres produits de santé

Le contrôle a porté sur :

- 】 38 extraits d'allergènes à visée diagnostique ou thérapeutique (bouleau – acariens – venins)
- 】 le dosage de l'aluminium dans les produits de nutrition clinique. Les résultats du contrôle ont amené la commission d'AMM à proposer des teneurs maximales dans les solutions de nutrition parentérale selon leur volume
- 】 39 lots de produits à base de plantes médicinales.

La mise au point de méthodes et de référentiels de contrôle



Cette activité de recherche et développement complète l'activité de contrôle. Elle n'est pas faite dans une perspective de recherche académique mais, compte tenu des missions propres des laboratoires de l'Agence, dans le but de produire des référentiels de contrôle consensuels entre autorités et fabricants, et qui deviendront réglementairement opposables. Elle concerne toutes les catégories de produits.

Création d'une plateforme nationale sur le développement de méthodes alternatives à l'animal

En novembre 2007, Messieurs Gilles Bloch, Directeur général de la Recherche et de l'Innovation au ministère de la Recherche et Jean Marimbert, Directeur général de l'Afssaps, ont conjointement présidé, avec le concours de la Direction européenne de la Qualité du Médicament (DEQM), le lancement

d'une plateforme nationale pour le développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animale, constituée d'un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) réunissant douze partenaires représentant les autorités nationales, les instances académiques, les instances industrielles agissant dans le domaine du médicament, des produits cosmétiques, des substances chimiques et les organisations de défense de l'animal.

Cette plateforme a pour ambition de fédérer tous les partenaires autour de la volonté commune d'optimiser le développement de méthodes alternatives permettant de réduire le recours à l'animal de laboratoire dans l'évaluation des produits de santé et des substances chimiques, quel que soit le contexte de cette évaluation. Les projets émanant de cette structure auront vocation à rejoindre la plateforme européenne ECOPA (European Consensus Platform on Alternatives) afin de pouvoir entrer dans le processus de validation via l'ECVAM (European Center for Validation of Alternative Methods).

Au niveau européen, la plupart des pays ont mis en place de telles plateformes.

D'un point de vue réglementaire, l'évaluation des médicaments suit la règle des « 3Rs » (réduire, raffiner, remplacer). Pour les cosmétiques le 7^{ème} amendement de la Directive 76/768/CE doit conduire en 2009 à l'interdiction de l'utilisation des animaux pour l'évaluation de la toxicité des ingrédients cosmétiques, cette interdiction étant déjà effective pour les produits finis. Pour les produits chimiques, le programme européen REACH, vise à modifier l'évaluation des substances chimiques, ce qui devrait conduire à des actions incitatives concernant le développement de nouvelles méthodes alternatives.

La nouvelle plateforme nationale sera structurée en deux sous-comités, le premier piloté par l'AFSSAPS prendra en charge le domaine des produits de santé, le deuxième piloté par l'INERIS prendra en charge les substances chimiques.

L'intérêt global de l'AFSSAPS dans cette démarche est non seulement lié à ses missions propres dans le domaine des produits de santé, mais aussi à la problématique de l'évaluation des substances chimiques dans le contexte de la réglementation REACH.

Création d'un réseau d'expertise spécialisée dans la thérapie génique (site de Montpellier)

La création d'un réseau d'expertise de laboratoires nationaux européens spécialisés dans le contrôle des produits de thérapie génique a été proposée et présentée par les laboratoires de l'AFSSAPS à la réunion annuelle des OMCLs (Official Medicines Control Laboratories) en mai 2007.

Cinq pays ont manifesté leur intérêt pour participer aux travaux de ce réseau sous la coordination de l'EDQM. La première réunion de ce réseau devrait avoir lieu sur le site de Montpellier-Vendargues en 2008.

Des travaux d'aménagement d'un laboratoire protégé L3 dédié à la manipulation des vecteurs viraux de thérapie génique ont débuté en 2007 pour une mise à disposition en février 2008. Ce laboratoire permettra de développer le contrôle qualité des vecteurs AAV dès 2008 et celui des vecteurs lentiviraux en 2009.

Deux nouvelles monographies pharmacopées, proposées par la France, portant sur les vecteurs rétroviraux/lentiviraux et dérivés de l'AAV, ont été étudiées au niveau du groupe de travail TG de la Pharmacopée européenne et seront publiées en janvier 2008 dans Pharmeuropa pour enquête publique.

Mise au point d'une méthode d'analyse des incidents bactériens par transfusion sanguine

Une souchothèque a été mise en place à l'AFSSAPS dans les laboratoires du site de Saint-Denis en 2005 pour centraliser les souches bactériennes incriminées dans les incidents bactériens d'origine transfusionnelle. À réception, est vérifiée la pureté des souches et sont comparées les bactéries isolées chez le receveur, dans le PSL, et parfois chez le donneur ou dans un prélèvement effectué lors de l'enquête post-transfusionnelle. Cette comparaison est réalisée à l'aide d'un automate d'identification qui étudie le phénotype bactérien à partir de 64 tests enzymatiques, et par analyse des profils de restriction enzymatique par électrophorèse en champs pulsé.

La centralisation permet de confirmer l'imputabilité de l'infection à la transfusion et présente aussi un intérêt scientifique puisque ces souches constituent du matériel utilisé dans les validations de méthodes analytiques. Fin 2007, la souchothèque renfermait 33 souches ; 10 autres sont attendues au premier trimestre 2008.

Elle est également utilisée pour la conservation des bactéries d'intérêt isolées lors des contrôles de qualité réalisés dans le cadre de la surveillance de marché des produits biologiques. À l'heure actuelle, cette collection compte 81 souches bactériennes et fongiques. En 2008, elle sera étendue à des bactéries isolées par les laboratoires de bactériologie des banques de tissus et des sites préparateurs de produits de thérapie cellulaire et répertoriées dans le recueil des contaminations mises en évidence par ces laboratoires. Il est en effet apparu important de disposer de certaines de ces souches pour les études collaboratives réalisées dans le cadre de l'élaboration des référentiels de contrôles bactériologique de ces produits.

Enfin, la souchothèque comprend une cinquantaine de souches de référence provenant de collections internationales.

Ces bactéries sont conservées par cryoconservation à -80°C et par lyophilisation. Le suivi de la conservation est assuré par un contrôle régulier de viabilité et d'intégrité. La gestion de cette collection sera informatisée début 2008.

Participation aux activités de normalisation des cosmétiques et des dispositifs médicaux

En 2007, l'Afssaps s'est particulièrement investie dans cette activité de mise au point de référentiels de contrôle tant au niveau national qu'europpéen et mondial. Elle a participé à 21 réunions AFNOR et 6 réunions ISO. Les thématiques abordées ont été les suivantes :

- ▶ dans le domaine des produits cosmétiques : microbiologie, méthodes analytiques, facteur de protection solaire, dosage des allergènes
- ▶ dans le domaine des dispositifs médicaux : produits d'entretien pour lentilles de contact, désinfectants chimiques, cytotoxicité.

De plus, les laboratoires du site de Montpellier ont développé :

- ▶ une méthode de détection et dosage de l'acrylamide dans les produits cosmétiques (ingrédient limité à 0,1 ppm pour les produits non rincés et 0,5 ppm pour les produits rincés)
- ▶ une méthode de dosage du peroxyde d'hydrogène dans les produits de blanchiment des dents (une teneur inférieure à 6% va être instaurée).

La participation à l'élaboration de la pharmacopée



La pharmacopée est un ouvrage réglementaire qui définit, par le biais de monographies ou de chapitres généraux, les critères de qualité et pureté des matières premières à usage pharmaceutique ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle en laboratoire. La Pharmacopée française est élaborée et publiée par l'Afssaps et la Pharmacopée européenne par le Conseil de l'Europe, avec la contribution d'experts des différents États membres.

Pharmacopée française

En 2007, la commission nationale de Pharmacopée a été renouvelée et les modalités d'organisation des séances revues. La nouvelle commission, installée en juillet 2007 a pu se réunir à deux reprises et les relevés d'avis seront publiés début 2008 sur le site de l'Afssaps. Les groupes de travail rattachés à la commission nationale se sont réunis à 55 reprises.

Dans ce contexte, 187 monographies nationales ont été étudiées et 28 ont été adoptées pour publication dans la Pharmacopée française qui couvre les domaines : des plantes, des huiles essentielles, des allergènes et de l'homéopathie, inclut les tableaux de posologie et est complétée par un Formulaire national.

En 2007, sont à noter les avancées dans les domaines suivants :

- ▶ huiles essentielles : finalisation de la révision du décret D4211-13 relatif au monopole pharmaceutique
- ▶ formulaire national : poursuite des travaux de refonte dans l'objectif de produire un référentiel de qualité pour l'ensemble des préparations en petite série, notamment hospitalières et officielles.

Par ailleurs, 10 vérifications expérimentales de monographies nationales ont été effectuées par les laboratoires de l'Afssaps.

Pharmacopée européenne

En 2007, les groupes de travail nationaux qui contribuent à l'élaboration de la Pharmacopée européenne ont étudié 216 textes au cours de 79 séances. L'étude de ces textes a inclus des activités de vérification expérimentale de monographies par les laboratoires de l'Afssaps : 37 projets de monographies européennes ont ainsi été vérifiés. Il faut relever la réactualisation de 12 monographies afin de les adapter aux nouvelles exigences concernant les profils d'impureté des substances chimiques.

De plus la contribution de l'Afssaps à la procédure de certification CEP (Conformité des matières premières aux monographies de la Pharmacopée européenne) a représenté 18 journées d'évaluation dans les locaux de la Direction européenne de la qualité du médicament à Strasbourg.



Chiffres clés



Contrôles en laboratoire

Catégorie	Procédure	Nombre de bulletins d'analyse
Médicaments chimiques	Surveillance marché et AMM	624
Matières premières chimiques	Surveillance marché et AMM	176
Médicaments biologiques (vaccins-sérum-MDS)	Surveillance marché	64
Médicaments et MP biotechnologiques/prot	Surveillance marché	77
Médicaments biologiques (vaccins-sérum-MDS)	Libération de lots	2 783
Matières premières biologiques (vaccins-sérum-MDS)	Libération de lots	748
Produits sanguins labiles	Surveillance marché	1 088
Tissus et PTA associés	Surveillance marché	305
Cosmétiques et tatouages	Surveillance marché	293
Dispositifs médicaux et Biocides	Surveillance marché	60
Plantes - Nutrition - Homéopathie - Allergènes - Non classés	Surveillance marché	106
Thérapie Cellulaire	Contrôle de qualité des centres	141
Matières premières chimiques	Pharmacopée	35
Plantes - Homéopathie - Allergènes - Biotech	Pharmacopée	12
SOUS-TOTAL 1		6 512



Recherche et Développement

<i>Catégorie</i>	<i>Procédure</i>	<i>Nombre de rapports</i>
Thérapie génique	Recherche/ Développement	47
Thérapie cellulaire	Recherche/ Développement	66
Médicaments / Préparations magistrales	Recherche/ Développement	59
Contrefaçons	Recherche/ Développement	2
Allergènes	Recherche/ Développement	3
Grippe pandémie	Recherche/ Développement	3
Vaccins	Recherche/ Développement	103
DM	Recherche/ Développement	36
Cosmétiques et tatouages	Recherche/ Développement	142
Ricine	Recherche/ Développement	13
Tissus et PTA	Recherche/ Développement	121
SOUS-TOTAL 2		595

Études collaboratives

<i>Catégorie</i>	<i>Procédure</i>	<i>Nombre</i>
Études collaboratives	Standardisation	15
Études collaboratives	PTS (études de performance)	14
Études collaboratives	CNQ (contrôle national de qualité)	4
SOUS-TOTAL 3		33

Contrôles d'environnement

<i>Catégorie</i>	<i>Procédure</i>	<i>Nombre</i>
Matériel et milieux	Contrôles environnement (eau - air - surfaces - locaux - PSM)	2 718
Matériel et milieux	Qualification - Calibration - Maintenance	1 957
SOUS-TOTAL 4		4 675

Contribution à l'évaluation

<i>Catégorie</i>	<i>Procédure</i>	<i>Nombre</i>
Évaluation (dossiers, monographies)	Essais cliniques, AMM, Pharmacopée, dossiers de lots	2 836
SOUS-TOTAL 5		2 836

État des lieux par site

Site de Montpellier

Contrôles et activités en laboratoire

Bulletins d'analyse de lots	Nombre
Médicaments chimiques	621
dont AMM centralisées	10
dont AMM en reconnaissance mutuelle	51
Matières premières chimiques	176
Pharmacopée ; standardisation	15
Études collaboratives ; Études de performances (14 études)	36
Produits divers	3
Cosmétiques et tatouages	293
Dispositifs médicaux et biocides	60
TOTAL	1 204

Certificats d'analyse de lots (pour les 2 autres sites)	Nombre
Médicaments immunologiques	1 053
Plantes	19
TOTAL	1 072

Recherche et Développement appliquée

Rapports d'essais en laboratoire	Nombre
Thérapie génique	46
Médicaments (dont « pyrogènes ») / Préparations magistrales	59
DM et biocides	36
Cosmétiques et tatouages	142
Ricine	11
Vaccins	5
Contrefaçons	2
TOTAL	301

Activité hors laboratoires

Évaluations dossiers, compositions cosmétiques, notes de synthèse, rapports, protocoles	210
---	-----

Qualité : contrôles faits en interne

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	166
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)	123
Contrôles PSM (postes de sécurité microbiologiques)	25

Site de Lyon

Activités réglementaires

Activités technico-réglementaires (suite à contrôles en laboratoire)	Nombre
Certificats de libération de lots Europe (EBRP)	1 555
Agréments OMS	623
Attestations pour l'export	54
Certificats de non conformité au format européen	6
TOTAL	2 238

Contrôles et activités en laboratoire

Bulletins d'analyse de lots	Nombre
Médicaments biologiques (vaccins et sérums)	2 353
dont expertise OMS (convention Afssaps-OMS)	85
Matières premières biologiques	164
Études collaboratives ; Études de performance (3 études)	18
TOTAL	2 535

Recherche et Développement appliquée

Rapports d'essai en laboratoire	Nombre
Thérapie génique	1
Grippe pandémie - Immunoglobulines	101
TOTAL	102

Activité hors laboratoires

Évaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	2 390
--	-------

Qualité : contrôles faits en interne

Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)	707
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)/ PSM	1 343

Site de Saint-Denis
Contrôles et activités en laboratoire

<i>Bulletins d'analyse de lots (contrôles en laboratoire)</i>	<i>Nombre</i>
Médicaments et matière première issus des biotechnologies / protéines	77
dont AMM centralisées	19
dont AMM en reconnaissance mutuelle	24
Médicaments dérivés du sang (MDS)	494
dont libération de lot	430
Matières premières (plasmas pour fractionnement)	584
Produits sanguins labiles	1 088
Médicaments et MP chimiques	3
Allergènes	38
Produits de thérapie cellulaire	141
Tissus et PTA associés	305
Plantes/Nutrition/Homéopathie	65
Vaccins (contrôles physico-chimiques) (certificats d'analyse pour le site de Lyon)	72
Pharmacopée ; Standardisation ;	33
Études collaboratives ; Études de performance (18 études)	26
TOTAL	2 926

<i>Activités technico-réglementaires</i>	<i>Nombre</i>
Certificats de libération de lots Europe EBRP (MDS)	260
Agréments OMS (MDS)	21
Attestations pour l'export	149
TOTAL	430

Recherche et Développement appliquée

<i>Rapports d'essais en laboratoire</i>	<i>Nombre</i>
Thérapie cellulaire	66
Tissus	121
Allergènes	3
Ricine	2
TOTAL	192

Activité hors laboratoires

Évaluations dossiers, notes de synthèse, rapports, protocoles...	430
--	-----

Qualité : contrôles faits en interne

<i>Interventions matériel (qualification, calibration, maintenance)</i>	1 084
Contrôles environnement (eau-air-surfaces)	1 098
Contrôles PSM	129

Pharmacopée

<i>Étude de monographies pour la Pharmacopée française*</i>	187 dont 28 adaptées
Étude de monographies pour la Pharmacopée européenne*	216
Coordination essais inter-laboratoires*	16
Réunions et groupes de travail Pharmacopée européenne	79
Réunions commission nationale de Pharmacopée et ses groupes de travail	55
Réunion Commission européenne de Pharmacopée	3 (8 jours)
Arrêtés élaborés	4
Participations aux groupes de travail Afssaps (suivi des non-conformités, groupe qualification...)	110
Rapports d'experts français fournis (en nombre de vacations)	68

*Activités conduites en collaboration avec les laboratoires de Lyon et de Montpellier.



Inspecter les produits de santé sur le terrain



98	Les enjeux de l'inspection
100	La gestion des défauts de qualité
101	Le rôle actif des enquêtes spéciales
102	L'inspection sur le terrain
108	L'inspection des essais

Les enjeux de l'inspection



Veiller au respect des bonnes pratiques de préparation, fabrication et distribution des produits de santé

L'Afssaps est chargée de l'ensemble des inspections pour tous les produits de santé relevant de sa compétence, y compris au plan international. Ces inspections concernent les opérateurs, industriels ou institutionnels, qui exercent des activités de fabrication, d'importation ou de distribution des produits de santé, ou mènent des essais cliniques ou non cliniques ou qui exercent des activités de pharmacovigilance. Elles portent sur le contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires. L'Agence peut également solliciter l'inspection des services déconcentrés de l'État selon des modalités institutionnelles, programmées ou ponctuelles.

Certaines de ces activités ne nécessitent qu'une déclaration à l'Agence, voire sont libres. D'autres ne peuvent être réalisées que dans des établissements préalablement autorisés.

L'Afssaps est chargée d'enregistrer ces déclarations ou de délivrer ces autorisations, qu'elles portent sur une ouverture ou une modification d'établissement.

Et, lorsque les établissements sont soumis à autorisation préalable, les résultats des inspections peuvent influencer directement sur leur statut. Pour les autres établissements, les inspections peuvent conduire, en cas de risque pour la santé publique, à une mesure de suspension ou d'interdiction de l'activité à l'origine du risque. D'autres enjeux dépendent également des résultats des inspections, notamment la délivrance d'autorisations de mise sur le marché ou encore la délivrance de certificats de bonnes pratiques.

L'Afssaps reçoit et gère les signalements portant sur les défauts de qualité des produits de santé. Ces défauts sont gérés au sein de la direction en charge de l'inspection car ils s'accompagnent souvent d'inspection sur les sites de fabrication. Ils sont de nature très variable et peuvent concerner les propriétés intrinsèques du produit ou son emballage. Le cas échéant, ils donnent lieu à la mise en place de mesures de rappel d'un ou plusieurs lots de produit et à la diffusion de messages d'alerte.

Les métiers de l'inspection, du suivi des établissements et des alertes sont étroitement imbriqués et permettent de maintenir la qualité des produits de santé et la sécurité des patients. Mais l'action de l'inspection va bien au-delà et se double notamment d'une forte implication internationale et réglementaire. Au plan international, l'Afssaps est engagée dans de multiples structures officielles ou informelles de niveaux communautaire ou plus large, dont la finalité est le renforcement permanent et collectif des systèmes d'inspection nationaux, l'échange d'informations sur des sujets communs en vue d'harmoniser les pratiques et la mutualisation des moyens. Au plan réglementaire, l'inspection contribue fortement, par sa connaissance du terrain, à l'élaboration et l'évolution de la réglementation, aussi bien communautaire et internationale que nationale.

L'année 2007 a été marquée par la mise en place d'une nouvelle organisation de la direction faisant suite à la réflexion interne engagée en 2006 pour faire face aux exigences nouvelles et aux défis prochains : évolutions scientifiques et technologiques, nouveau comportement des opérateurs économiques.

2007 est une année de stabilisation du volume des inspections avec un total proche de 840, dont 70 hors de France. 168 opérations de retraits de lots ont été organisées dont 51 sur des médicaments et 104 sur des dispositifs médicaux. L'activité de police sanitaire est demeurée élevée mais a conduit à 52 mises en demeure de respecter la réglementation, contre 48 en 2006. Elles ont abouti à 5 décisions de police sanitaire portant sur des produits ou des activités autorisées.

Chiffre clés

Type de produits de santé	Nombre d'inspections 2007
Médicaments chimiques	290
Médicaments biologiques	62
Matières premières	89
Essais cliniques	48
Essais non cliniques	31
Pharmacovigilance	8
Dispositifs médicaux	69
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	32
Produits sanguins labiles	74
Organes, tissus, cellules	43
Sécurité biologique et biosécurité	19
Produits cosmétiques	60
Enquêtes spéciales	11



ACTUALITÉ 2007

L'inspection des systèmes de pharmacovigilance

Cette activité s'inscrit dans un contexte européen qui se renforce notamment en termes d'inspection, l'EMA mettant en place un groupe de travail des inspecteurs de pharmacovigilance. Ce groupe de travail élabore des référentiels d'inspection commune et a adopté un programme selon lequel les activités de pharmacovigilance des titulaires d'AMM enregistrées en procédure centralisée seront inspectées au moins tous les quatre ans.

Dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, une cellule d'inspection de pharmacovigilance a été mise en place en avril 2007 en vue de conduire un programme spécifique d'inspection de pharmacovigilance approfondie en complément et en coordination avec le programme de routine d'inspection des établissements exploitants. Cette cellule travaille en collaboration étroite avec le département de surveillance du risque et du bon usage des médicaments et les unités d'inspection des exploitants de médicaments de l'Afssaps.

Huit inspections ont été réalisées en 2007 :

- » 7 pour le compte de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques dont 3 établissements avec le responsable européen de la pharmacovigilance localisé en France, 1 prestataire de service, 1 établissement situé en pays tiers avec le responsable européen de la pharmacovigilance localisé en France et 2 filiales françaises
- » 1 pour le compte de l'EMA.

L'élaboration des bonnes pratiques depuis septembre 2005

En 2007, l'Afssaps au travers de sa direction de l'inspection et des établissements a continué à s'impliquer fortement dans l'élaboration des textes de Bonnes Pratiques, qui constituent des référentiels opposables aux industriels, aux organismes et aux responsables chargés de les appliquer.

Bonnes Pratiques

- Bonnes Pratiques de Fabrication de substances actives
- Décision Afssaps du 6 juillet 2007
- JO du 1er août 2007
- Bonnes Pratiques de préparation
- Décision Afssaps du 5 novembre 2007
- JO du 21 novembre 2007
- Bonnes Pratiques lactariums,
- Décision Afssaps du 3 décembre 2007
- JO du 5 janvier 2008

Participation aux travaux

Sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des produits cosmétiques publiées en novembre 2007 sous la norme EN - ISO - 22716

Poursuite des travaux sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments

(Sur les chapitres 1, 6 et 8 et annexes 1, 2, 16 et 19) sur la base des travaux de l'EMA et dans la continuité de la décision Afssaps du 11 décembre 2006 (JO du 28 décembre 2006)

Travaux en cours

- Bonnes Pratiques de préparation, de transport et conservation des tissus et cellules
- Bonnes Pratiques de biosécurité et de sécurité biologique
- Bonnes Pratiques de fabrication des produits de tatouage



La gestion des défauts de qualité



Retirer du marché les produits de santé défectueux pour garantir la sécurité des patients et des consommateurs



L'Afssaps instruit l'ensemble des signalements de défaut de qualité portant sur les produits de santé, mis en évidence sur le territoire national ou à l'étranger par le biais de réseaux d'alerte développés dans le cadre de l'Union européenne et de la convention sur l'inspection pharmaceutique (convention PIC) ou encore d'accords de reconnaissance mutuelle des systèmes d'inspection. L'instruction peut parfois se poursuivre par une inspection accidents dans les jours qui suivent.

L'Afssaps organise la mise en œuvre de tous les retraits de lots par les exploitants après évaluation interne des signalements reçus, et de tous les rappels de produits à la demande d'un autre service de l'Agence (pour des questions de vigilance par exemple). Dans ce deuxième cas, les signalements sont évalués en étroite collaboration avec la vigilance concernée afin d'en mesurer l'impact et de proposer les mesures adaptées.

Pour le médicament, le dispositif de mise en œuvre des retraits utilise principalement deux canaux de diffusion en fonction de la distribution : le circuit des grossistes-répartiteurs pour les officines et le circuit d'alerte par télécopies pour les établissements de santé (Première Global Services, ex : I-média). Depuis juin 2004, les établissements de santé sont systématiquement informés même si le médicament a été distribué uniquement en officine. L'information est également diffusée aux partenaires institutionnels, sur le site internet de l'Agence et, selon les cas, aux autorités compétentes étrangères.

Bilan 2007

Médicaments

930 signalements

51 retraits et alertes

Dispositifs médicaux

165 signalements

36 retraits *a posteriori*

69 retraits *a priori*
(validation du message avec l'industriel)

11 alertes

Cosmétiques

17 signalements

13 retraits et alertes

Organes-Tissus-Cellules/Produits thérapeutiques annexes

3 signalements

0 retrait

Matières premières

6 signalements

0 retrait

Lait maternel collecté

1 signalement

0 retrait



ACTUALITÉ 2007

Retrait de tous les lots de Viracept® poudre et comprimés.

Viracept® est un médicament antirétroviral indiqué dans le traitement du sida chez les adultes et les enfants âgés de plus de 3 ans.

En juin 2007, l'Afssaps a été informée par le laboratoire Roche d'une contamination par impureté chimique de son médicament Viracept® due à la présence d'ester d'éthyl de l'acide méthanesulfonique, connue pour être génotoxique (EMS) survenue lors de la production de la substance active.

Immédiatement, en accord avec l'Agence européenne du médicament, l'Afssaps a demandé au laboratoire de retirer du marché mondial à titre conservatoire tous les lots susceptibles d'être contaminés. Le même jour, adressait un communiqué de presse recommandant aux patients de consulter au plus vite leur médecin pour modifier leur traitement. Les professionnels de santé ont été également informés sur la nécessité d'arrêter tout traitement par Viracept®. En complément, l'Afssaps mettait à disposition sur son site internet un volet questions/réponses pouvant aider les médecins et les pharmaciens à relayer l'information auprès de leurs patients.

En parallèle, la direction de l'inspection et des établissements s'est attachée à identifier tous les lots distribués en France (lots de comprimés et lots de poudre), à obtenir les informations sur les taux de contamination de ces différents lots (matière première et produits finis), à rechercher les causes et à suivre le bilan des retours des lots retirés.

Une inspection réalisée par les autorités suisses et espagnoles a été diligentée sur le site Roche de Bâle.

Les laboratoires de l'Afssaps ont développé en urgence une méthode permettant l'identification et la quantification d'esters de mésilates dans le produit fini puis contrôlé dans l'immédiat 24 lots de comprimés de Viracept® retirés du marché.

Un groupe de « crise Viracept® » a été mis en place en interne Afssaps regroupant la communication, la direction de l'inspection et des établissements, le département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information et le département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM et la direction des laboratoires et des contrôles. Des conférences téléphoniques ont été organisées avec la Direction générale de la santé, et des contacts instaurés avec les représentants des associations de patients et des spécialistes de ce traitement. Des groupes d'experts toxicologiques, pharmacovigilants et cliniciens se sont réunis à l'EMA à plusieurs reprises afin de réfléchir aux mesures de suivi des patients exposés à cet agent contaminant.

L'Afssaps a continué à informer régulièrement les professionnels de santé et les patients.

Au total, 3 888 boîtes de 300 comprimés de Viracept® 250 mg soit 59 lots ont été retournées, et 539 boîtes de 1 flacon de poudre de Viracept® 50 mg/g soit 10 lots.



Le rôle actif des enquêtes spéciales



L'unité des enquêtes spéciales est chargée du traitement et du suivi administratif, disciplinaire et pénal des affaires relatives à des produits de santé mis sur le marché illégalement et/ou susceptibles de présenter un danger pour la santé publique et/ou à des entreprises ayant une activité dans le domaine des produits de santé en infraction avec la réglementation.

En 2007, l'unité des enquêtes spéciales a ouvert 302 nouveaux dossiers contre 262 nouveaux dossiers en 2006 et 225 en 2005. Elle a effectué 11 inspections sur le terrain, transmis 6 dossiers à des parquets et poursuivi le traitement de dossiers antérieurs. Des copies de dossiers ont également été adressées aux pôles santé auprès des parquets de Paris ou de Marseille, dans le cadre d'une politique pénale mise au point en lien avec le Ministère de la Justice en mars 2005.

L'Afssaps est également chargée du traitement et du suivi administratif, disciplinaire et pénal des affaires relatives à des produits de santé mis sur le marché illégalement et/ou susceptibles de présenter un danger pour la santé publique, et à des entreprises ayant une activité en infraction avec la réglementation.

En 2007, 10 mises en demeure de se conformer à la législation ont été adressées à des opérateurs français ou étrangers.

L'inspection sur le terrain



Les sites de fabrication et de distribution des médicaments

Le suivi administratif des établissements pharmaceutiques

L'Afssaps est chargée de la gestion administrative des établissements pharmaceutiques qu'ils soient fabricant, exploitant, importateur ou distributeur en gros de médicaments à usage humain.

En 2007, l'activité d'autorisation d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques est demeurée soutenue. Le nombre de décisions de police sanitaire (mises en demeure et suspensions) s'est stabilisé en 2007.

L'année a notamment été marquée par l'entrée en vigueur d'un nouveau format d'autorisation d'ouverture, commun à tous les pays de l'Union européenne. Ce format unique permettra, courant 2008, de renseigner une base de données dénommée EUDRA-GMP, regroupant les informations relatives aux établissements pharmaceutiques inspectés par les autorités compétentes des pays de

l'Union européenne (activités autorisées et conformité aux bonnes pratiques de fabrication). Ce nouveau format fait l'objet d'une note explicative mise en ligne sur le site internet de l'Afssaps.

Bilan 2007

Nombre de demandes	2005	2006	2007
Ouvertures	102	118	120
Modifications techniques	404	362	402
Modifications administratives	212	213	220
Certificats BPF	139	191	187

Nombre de décisions	2005	2006	2007
Ouvertures	67	62	51
Modifications techniques	313	269	249
Modifications administratives	188	164	199
Suspensions ou abrogations	4	1	1
Mises en demeure	29	19	19
Mises à jour	173	148	130
Certificats BPF délivrés	4 573	4 781	4 291

L'inspection de la fabrication et de la distribution des médicaments, des matières premières à usage pharmaceutique et des produits biologiques transformés

Le mode d'inspection des médicaments, des matières premières à usage pharmaceutique et des produits biologiques transformés est proche, et participe au développement d'une approche sanitaire commune.

D'ailleurs, l'un des points forts de la réorganisation de la direction de l'inspection et des établissements a été notamment d'intégrer l'unité d'inspection des médicaments biologiques dans le département d'inspection des produits chimiques et cosmétiques pour développer de meilleures synergies.

Les inspections se déroulent selon un schéma actualisé en fonction des évolutions réglementaires européennes. Elles sont menées sur la base d'un programme annuel visant la ré-inspection régulière des établissements, et intégrant les signalements recueillis par les vigilances ou les alertes, les demandes d'inspection dans le cadre d'autorisations d'établissements ou d'autorisation de mise sur le marché,

ou encore les demandes formulées par des organismes internationaux (OMS ou DEQM pour les matières premières) ou par des pays signataires d'accords avec l'Union européenne.

En 2007, les unités d'inspection des médicaments ont accordé une large place à la mise en œuvre progressive des nouveaux concepts venant d'ICH (International Conference on Harmonization) notamment la norme ICH Q9 relative au management du risque qualité.

Concernant les médicaments biologiques, l'année 2007 a été marquée par une implication directe de l'inspection dans des affaires de santé publique majeures comme la campagne de vaccination contre la méningite à méningocoque B en Haute-Normandie, l'expertise apportée sur le vaccin pré-pandémique (grippe aviaire) ou la participation aux inspections des fabricants d'APSI (allergènes préparés spécialement pour un seul individu).

Dans le domaine des vaccins, l'Afssaps a été appelée à participer à une mission OMS en Inde et à une inspection conjointe avec l'OMS dans le cadre de la pré-qualification des vaccins.



ACTUALITÉ 2007

Création d'une cellule dédiée à l'inspection de la sécurité biologique et la biosécurité

L'année 2007 aura été consacrée au démarrage de l'activité d'inspection de la sécurité biologique et de la biosécurité, avec la création de la cellule d'inspection de la sécurité biologique et de la biosécurité (SBBS), le recrutement de deux inspecteurs et la mise en place d'un groupe d'experts pour l'élaboration des textes réglementaires. À la demande de la DHOS, le programme d'audits de laboratoires NSB3 des centres hospitaliers a été poursuivi et un bilan établi.

Au plan réglementaire, la cellule SBBS a démarré la rédaction des bonnes pratiques de fonctionnement des établissements dans lesquels sont effectuées des activités relatives aux micro-organismes et toxines (MOT) et a participé à la rédaction de l'arrêté du 16 juillet 2007 sur le confinement et les mesures de protection des travaux exposés aux agents biologiques pathogènes dans les laboratoires L4, L3 et L2. La cellule SBBS a également collaboré à la rédaction de l'arrêté relatif aux mesures techniques de prévention et de confinement pour la protection des travailleurs exposés aux agents biologiques pathogènes publié au Journal officiel en juillet 2007. Elle s'est aussi investie dans l'élaboration du décret relatif aux conditions d'autorisation pour toutes les opérations relatives aux MOT.

Au plan international, la cellule a participé aux réunions de travail de la « Biosafety Europe Association » pour l'élaboration d'un guide européen de sécurité biologique et biosécurité. Elle a poursuivi sa coopération avec l'OCDE sur les centres de ressources biologiques, dans le domaine des micro-organismes.



Bilan des inspections réalisées par la cellule SBBS

Type d'inspection	Nombre
Audit de laboratoires hospitaliers NSB3	10
Inspections inter-unités	8
Laboratoire P4	1
TOTAL	19

Inspection des médicaments chimiques

Types de mission	2005	2006	2007
NOMBRE TOTAL D'INSPECTIONS	332	309	307
Inspections de routine « BPF »	247	241	223
Inspections pour modifications	18	21	25
Inspections pour ouvertures	32	22	20
Inspections « Accidents »	17	11	18
Inspections à l'étranger (EMEA)	4	5	6
Autres inspections à l'étranger	10	5	12
Prélèvements EDQM	4	4	3

Inspection des matières premières à usage pharmaceutique

Types de mission	2005	2006	2007
NOMBRE TOTAL D'INSPECTIONS	58	77	89
France	43	54	67
- Fabricant substances actives	36	45	54
- Fabricant excipient	2	1	1
- Distributeurs	5	8	12
- Avertissement	NA	2	2
- Mise en demeure	NA	1	2
Pays tiers	15	23	22
Certificats BPF délivrés			86

Inspection des médicaments biologiques

Nombre total d'inspections	62
Réglementaires sur site :	
- Ouvertures	2
- Modifications	1
Prélèvements EDQM	3
Inspections accidents	1
Inspections à l'étranger (EMEA)	3
Inspections à l'étranger (demande OMS+Suède)	2
Inspections PTA	3
Inspections de routine BPF :	
- fabricants	32
- exploitants	10
Inspection pharmacovigilance approfondie	1
Accompagnement d'une mission canadienne	1
Inspection à la demande de la DGS (vérification du stock de vaccin Ménomune®)	1
Inspection vaccin Joint Visit® PIC/S	1
Inspection vaccin conjointe OMS	1

Nombre total d'instructions	69
Nb d'instructions de demandes d'ouverture	8
Nb d'instructions de demandes de modification	61

Suivi administratif d'inspections	4
Avertissements	1
Mises en demeure	3

Les sites de fabrication et de distribution des produits biologiques

L'autorisation et l'inspection des banques de tissus et des banques de cellules

L'Afssaps a poursuivi la délivrance des renouvellements des autorisations de banques de tissus ainsi que l'exercice d'autorisation des activités d'importation et/ou d'exportation pour les banques de tissus. Elle a également continué à délivrer les autorisations d'activité de banques de cellules.

L'année 2007 a été consacrée à la réinspection des banques de tissus et de cellules qui ont fait l'objet de modifications d'activités en cours d'année. Le programme d'inspection relatif aux demandes de renouvellement des autorisations import/export de produits tissulaires a été poursuivi en application du décret du 23 février 2000 ainsi que les inspections de fournisseurs étrangers de greffons. Parallèlement, en vue d'anticiper la nouvelle réglementation applicable aux banques de tissus et cellules (transposant la directive 2004/23/CE), un programme d'inspections des dépôts de greffons situés dans des établissements de santé a été réalisé.

Au niveau international, un site étranger de production de produits cellulaires pour essai clinique a également été inspecté et deux inspections conjointes en France et en République Tchèque ont été organisées dans le cadre du jumelage entre la SUKL (autorité compétente Tchèque dans le domaine des tissus et cellules).

Suivi administratif des banques de tissus

Nombres de demandes de banques de tissus	2005	2006	2007
Ouvertures	1	0	1
Modifications	3	5	4
Renouvellements	22	13	1

Nombre de décisions d'autorisation de banques de tissus	2005	2006	2007
Ouvertures	0	1	0
Modifications	8	2	5
Renouvellements	10	22	7
Fermetures	3	2	1

Suivi administratif d'inspection	2005	2006	2007
Nombre de mises en demeure	3	0	0
Nombre de suspensions	0	0	0

Nombre de demandes relatives aux activités d'importation et/ou d'exportation pour des banques de tissus	2005	2006	2007
Demandes d'activité	2	0	0
Demandes de modifications	2	6	4
Renouvellements	0	15	1

Nombre de décisions d'autorisation des activités d'importation et/ou d'exportation pour des banques de tissus	2005	2006	2007
Activités	1	1	0
Modifications	0	2	3
Renouvellements	0	2	11

Importation et/ou d'exportation exceptionnelle pour des banques de tissus	2005	2006	2007
Nombre de demandes	15	3	0
Nombre d'autorisations	14	4	0

Suivi administratif des banques de cellules

Nombres de demandes	2005	2006	2007
Ouvertures	2	0	0
Modifications	0	5	1

Nombre de décisions d'autorisation	2005	2006	2007
Ouvertures	20	16	4
Modifications	1	3	2

Suivi administratif d'inspection	2005	2006	2007
Nombre de mises en demeure	1	0	0
Nombre de suspensions	1	0	0

Bilan des inspections des banques de tissus et de cellules

Types d'inspection	Nombre
Banques de tissus en France	9
Banques de cellules en France	8
Autorisation d'import/export	4
Banques de tissus et cellules à l'étranger	7
Banque de cellule dans le cadre d'un essai clinique	1
Dépôt de tissus dans les établissements de santé	20
TOTAL	49

Le secteur transfusionnel

Sur le terrain, l'Afssaps a procédé à la vérification de la conformité aux textes réglementaires, notamment à la décision du Directeur général de l'Afssaps du 6 novembre 2006 portant sur les principes de bonnes pratiques transfusionnelles, de 125 activités transfusionnelles réparties sur 72 sites de transfusion sanguine, avec une nouvelle approche conduisant à une hiérarchisation des observations, écarts ou remarques, en fonction des risques perçus. Ces inspections ont notamment conduit à 1 mise en demeure et à 3 avertissements.

De plus, dans le cadre du renouvellement des agréments des établissements de transfusion sanguine, 17 dossiers de demandes de renouvellement concernant l'ensemble des 218 sites transfusionnels ont été instruits.

En ce qui concerne le suivi administratif des établissements de transfusion sanguine, l'Afssaps avait proposé la prolongation des agréments actuels des établissements de transfusion sanguine au 30 septembre 2007 compte tenu du retard pris à la réactualisation des SOTS. Ce processus de renouvellement des agréments s'est effectivement conclu le 30 septembre 2007.

Bilan du suivi administratif du secteur transfusionnel

Nombres de demandes	2005	2006	2007
Agréments	1	5	1
Modifications	15	20	12
Renouvellements	0	0	17

Nombre de décisions	2005	2006	2007
Agréments	2	3	2
Modifications	29	15	8
Renouvellements	0	0	17
Fermetures	0	0	1

Suivi administratif d'inspection	2005	2006	2007
Nombre de mises en demeure	7	4	1
Nombre de suspensions d'agrément	1	0	0

Bilan de l'inspection du secteur transfusionnel

Type de mission	Nombre
Inspection	69
Enquête	3
Inter unités	2
Suivi administratif d'inspection	
Avertissement ou maintien d'avertissement	3
Mise en demeure	1
Avis technique demande d'autorisation des dépôts	21*
Avis technique demande de modification d'agrément des ETS	10
Instruction et avis technique des dossiers de demande de renouvellement des ETS	17 (218 sites)

*L'avis de l'Afssaps n'est plus requis conformément aux dispositions du décret n° 2007-132 du 7 septembre 2007.



Les sites de fabrication et de distribution des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV)

Le principe de la « nouvelle approche » suppose une surveillance efficace du marché. Les inspections dans ce domaine contribuent à l'efficacité de la surveillance du marché et s'exercent à plusieurs niveaux : le contrôle des conditions de mise sur le marché des produits sur le site des opérateurs industriels, l'habilitation et le contrôle de l'organisme notifié, la vérification des conditions permettant l'agrément des organismes de contrôle qualité externe.

L'inspection des établissements

En 2007, l'activité d'inspection des dispositifs médicaux a concerné 69 établissements fabricants, distributeurs et sous-traitants. En forte progression par rapport aux années précédentes, 76 % de cette activité s'est déroulée dans le cadre de campagnes thématiques : *gels d'échographie* (36 %), *inspections de suivi* (22 %), *stérilisation* (8 %) et démarrage d'une campagne *sets de soins* (10 %) qui se poursuit en 2008. Le reste de l'activité a porté sur des inspections dans des établissements ciblés en fonction notamment de la criticité des dispositifs fabriqués (18 % de l'activité) et sur des inspections effectuées à la demande de la direction de l'évaluation des dispositifs médicaux de l'Afssaps (6 %).

Les principales non conformités observées portent principalement sur l'insuffisance du système de management de la qualité, sur l'absence ou le défaut des déclarations CE de conformité, des dossiers techniques incomplets ou absents, des conditions de stockage et de production, de contrôle, de traçabilité et de matériovigilance inadéquates. Par ailleurs, de nombreux établissements inspectés ne disposent pas encore de certification normative.

L'activité d'inspection des DMDIV a principalement porté sur les établissements non encore connus de l'inspection ou n'ayant pas fait l'objet d'une déclaration de leur activité en conformité avec l'arrêté du 25 février 2005. Elle s'est également intéressée aux conditions de mise sur le marché de DMDIV par les associations de biologistes (contrôles de qualité) et des techniques de dépistage de certains cancers. Les principaux écarts observés portent sur l'insuffisance des procédures d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles, la non maîtrise des conditions de fabrication et de stockage, l'absence de qualification ou de suivi du fournisseur en particulier lorsque les opérations de fabrication sont sous-traitées, l'absence de traçabilité. Des demandes de mise en conformité sont alors adressées à l'industriel. Dans la très grande majorité des cas, les établissements ont apporté des actions correctives suffisantes ou se sont engagés à les apporter dans le cadre d'un échéancier contractuel.

Par ailleurs, deux inspections ont été réalisées en coopération avec l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) suite aux accidents de radiothérapie survenus en 2007.

Forte activité en matière de suivi des établissements

Fin 2007, l'Agence recensait 236 établissements déclarés appartenant juridiquement à 182 entreprises différentes, soit plus de 30% qu'en 2006. Cette forte augmentation est à mettre sur le compte de l'arrêté du 25 février 2005 qui prévoit la déclaration de toute personne physique ou morale se livrant à la fabrication, à la mise sur le marché, à la distribution ou à l'exportation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Les établissements en activité sont géographiquement très concentrés, avec 90 établissements en Ile de France (38 %), 26 en région Provence-Alpes Côte-d'Azur et 25 en région Rhône-Alpes (11% pour les deux régions).

Bilan 2007

Nombre d'inspections réalisées	établissements
Dispositifs médicaux	69
Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	32

Nombre d'avertissements	
Dispositifs médicaux	41
Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	2

Nombre de demandes de mise en conformité	
Dispositifs médicaux	9
Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	13

Nombre de décisions de police sanitaire	
Dispositifs médicaux	1
Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	0

Les sites de fabrication des produits cosmétiques

L'inspection des établissements

En 2007, 60 inspections ont été réalisées sur des sites de fabrication ou d'importation de produits cosmétiques ainsi que chez des responsables de la mise sur le marché. La priorité a été donnée, comme les années précédentes, aux signalements reçus dans le cadre de la cosmétovigilance ou aux demandes des laboratoires de contrôle de l'Afssaps. La conformité réglementaire du fonctionnement des établissements a été systématiquement vérifiée, notamment la régularité des éléments figurant dans la déclaration d'établissement, le contenu de quelques dossiers ainsi que les étiquetages des produits correspondants. De plus, plusieurs enquêtes ont été effectuées dans le cadre de la coopération administrative entre les différents États membres de l'Union européenne.

Les écarts constatés concernent plus particulièrement l'absence de personnes qualifiées responsables. L'étude des dossiers réglementaires a permis également de constater une absence fréquente de l'évaluation de la stabilité du produit, ou une absence de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine, ou encore des cas d'étiquetage non conformes sur la composition inexacte du produit ou sur l'adresse du lieu de détention des dossiers. Les mentions de la période après ouverture ou « PAO » ainsi que celle des 26 allergènes susceptibles de figurer dans la composition du produit ont été aussi plus particulièrement vérifiées. Dans la très grande majorité des cas, les établissements ont apporté des actions correctives suffisantes ou se sont engagés à les apporter dans le cadre d'un échéancier raisonnable.

Le suivi administratif

Dans le cadre du suivi administratif des établissements de fabrication, de conditionnement et d'importation de produits cosmétiques, l'Agence recensait, en 2007, 1 400 établissements de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques, contre 1 275 en 2006 et 1 225 en 2005. Cette augmentation rend compte du dynamisme du secteur. En effet en 2007, 66 dossiers ont été fermés (contre 200 en 2006) tandis que l'Agence enregistrait parallèlement 125 dossiers nouveaux et 166 modifications de contenu de dossier.

Ce dynamisme concerne toutes les régions sans toutefois modifier en profondeur la répartition des établissements sur le territoire. C'est toujours en Ile-de-France où l'on compte le plus d'établissements (327 et 23,5%). 186 de ces établissements ont une activité d'importation, soit 51,50 %. La région Provence-Alpes Côte-d'Azur vient en seconde position avec 216 établissements déclarés.

Les établissements se destinant uniquement à l'importation sont en constante augmentation avec 26 % des établissements déclarés.

L'inspection des essais



Inspection des essais de laboratoire

L'Afssaps inspecte les installations en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain et les produits cosmétiques. En 2007, 31 inspections ont été conduites selon deux programmes :

- 5 inspections d'installations dans le domaine des produits cosmétiques
- 24 inspections de routine sur la base d'examen d'études achevées dans le domaine des médicaments à usage humain
- 2 inspections de routine sur la base d'examen d'études achevées dans le domaine des produits cosmétiques.

Une des installations inspectées a été classée comme non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). La Commission européenne et l'OCDE en ont été informées.

Les examens d'études de sécurité comportent très souvent des phases de bio-analyse des fluides biologiques des animaux de laboratoire ou des analyses de formulations de l'élément à l'essai destinées à être administrées aux systèmes d'essai *in vivo* ou *in vitro*. Certains écarts – rares mais importants – ont été relevés, ce qui a conduit à la mise en place d'une rencontre à l'Afssaps avec les responsables et les opérationnels des installations d'essai pour clarifier l'origine de ces observations et expliquer la nécessaire vigilance des responsables des installations et des opérateurs directement confrontés à ce type d'expérimentations. Ces échanges avec la profession se poursuivront en 2008 sur ce sujet notamment.

Inspection des essais cliniques

En 2007, l'Afssaps a conduit des inspections selon trois programmes :

- ▮ contrôle de la conduite et des données d'essais cliniques de médicaments présentés à l'appui de demandes d'autorisations de mise sur le marché déposées à l'Afssaps ou à l'EMA
- ▮ contrôle de l'organisation et des moyens mis en œuvre par les acteurs en France des recherches biomédicales sur les produits de santé, notamment les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques
- ▮ recueil des données cliniques sur des produits de santé mis sur le marché en France, dont des données de pharmacovigilance.

De plus, deux inspections d'essais de bioéquivalence concernant des médicaments génériques ont été conduites pour le compte de l'OMS.

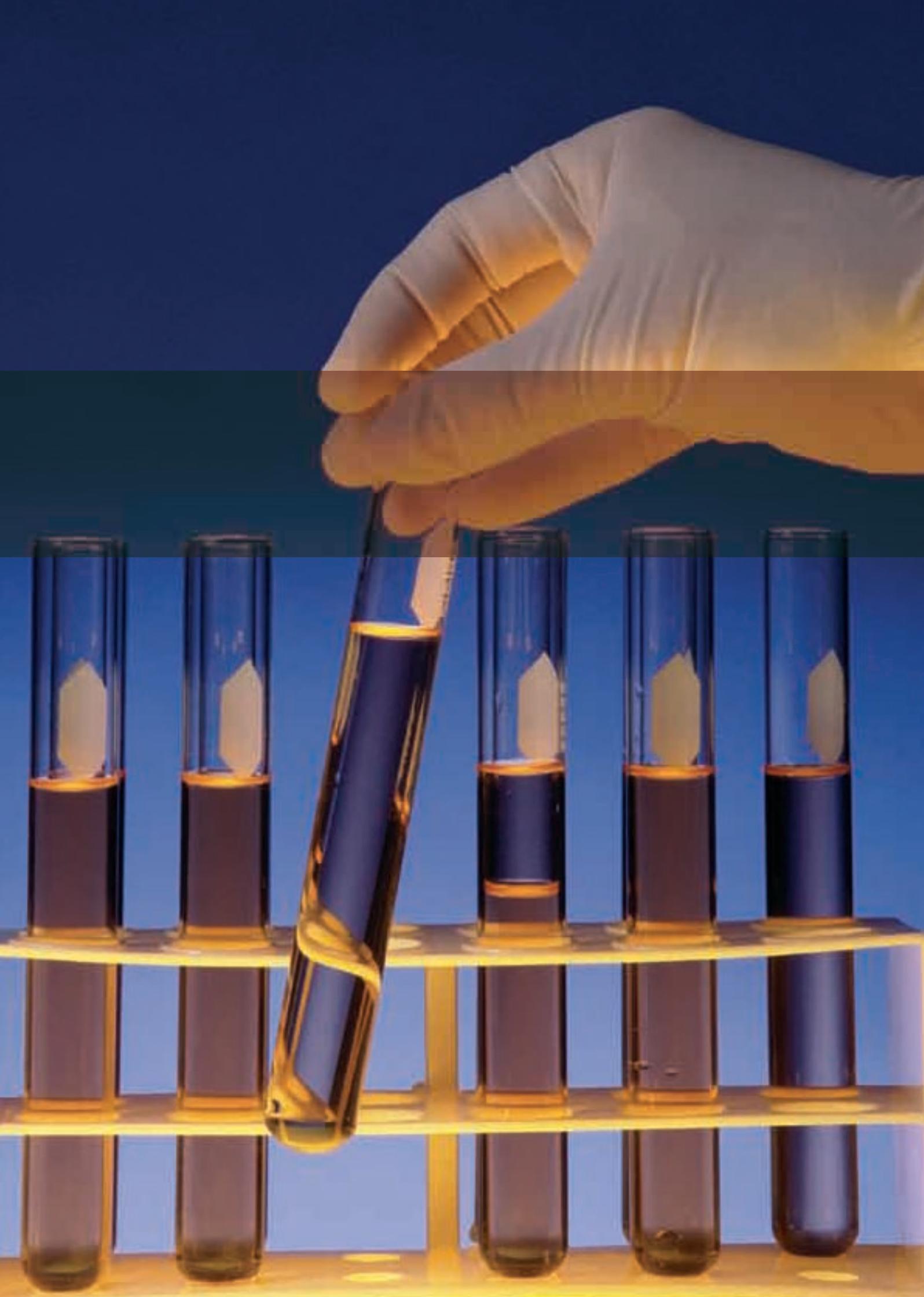
Enfin, une rencontre de l'Afssaps avec près de 180 professionnels de la recherche clinique en France a été organisée en septembre 2007 pour échanger sur les bonnes pratiques cliniques françaises neuf mois après leur publication.



Bilan des inspections essais cliniques 2007

Nombre total d'inspections, dont inspections réalisées à l'étranger (26)	50
Inspections d'essais dans le cadre de l'évaluation de demandes d'AMM	28*
Inspections d'essais de bioéquivalence pour le compte de l'OMS	2
Inspections d'acteurs des recherches de médicaments en France	16
Inspections d'acteurs des recherches de cosmétiques en France	1
Inspections d'acteurs des recherches de dispositifs médicaux en France	3
Nombre d'inspections avec conséquences administratives, dont :	6
- refus des données de l'essai pour la demande AMM	5
- demande de corrections	1
Nombre d'inspections avec conséquences pénales	3

*Dont cinq dossiers EMA en procédure centralisée.



Promouvoir le bon usage des produits de santé



112

L'information pour le bon usage

118

La publicité, vecteur de bon usage

L'information pour le bon usage



La sécurité des produits dépend non seulement de leur qualité mais aussi de leurs conditions d'utilisation. Le bon usage repose sur une information utile à la pratique professionnelle et reflétant l'évolution des connaissances. Aujourd'hui, plus que jamais, la promotion du bon usage des produits de santé revêt une importance primordiale qui conditionne les « bonnes pratiques de prescription » et rend le patient acteur de sa santé, en donnant les repères nécessaires pour maîtriser au mieux les bénéfices et les risques des produits.

L'information sur les produits de santé est un enjeu clef pour l'Agence dans la bonne conduite de sa mission de promotion du bon usage. En vue de guider les comportements de prescription et d'utilisation vers le bon usage, l'Afssaps s'implique dans le développement soutenu de l'information des professionnels de santé et du public.

Ainsi, elle produit et diffuse des recommandations et des messages pour éclairer la pratique professionnelle des prescripteurs et pour introduire une approche pédagogique de bonne utilisation des produits de santé auprès du grand public.

La promotion du bon usage passe également par le contrôle exercé par l'Agence en matière de publicité sur les produits de santé, destinée au public et aux professionnels de santé. Quel que soit le public visé, la publicité doit répondre à des exigences d'objectivité, de respect de l'autorisation de mise sur le marché, d'absence d'atteinte à la santé publique et de promotion du bon usage. Le respect de ces objectifs permet d'assurer que la publicité diffusée au professionnel de santé préconise la prescription ou la dispensation des médicaments de manière à gérer au mieux la balance des bénéfices et des risques pour le patient et que la publicité destinée au patient lui-même lui permette au mieux de gérer son automédication dans le cadre des produits de prescription médicale facultative.



ACTUALITÉ

Démarche de transparence

Le développement de la transparence est un enjeu fort pour l'Afssaps qui doit non seulement démontrer sa capacité à produire des informations claires sur les résultats de ses travaux, mais aussi son aptitude à expliquer et faire comprendre sa manière de travailler. La démarche de transparence répond également à l'attente de plus en plus forte des professionnels, des patients et de la société dans son ensemble pour comprendre dans quelles conditions et sur quelles bases sont évalués les bénéfices et les risques des produits, et en conséquence les décisions qui en découlent.

L'Afssaps a été la première agence en Europe à publier des comptes rendus des séances de la commission nationale de pharmacovigilance, puis de la commission d'autorisation de mise sur le marché. Cette démarche s'est prolongée en 2007 par la publication des comptes rendus de la commission de contrôle de la publicité et sera étendue dès 2008 à plusieurs autres commissions dont l'activité d'évaluation concerne d'autres catégories de produits de santé.



Éclairer les professionnels de santé dans leur pratique

Des informations sont régulièrement relayées aux professionnels de santé (prescripteurs, pharmaciens, correspondants locaux de vigilance, utilisateurs...) afin d'actualiser les données sur la sécurité d'emploi et la bonne utilisation des produits de santé. Cette activité se traduit par l'élaboration et la diffusion de recommandations (lettres et mises au point, recommandations de bonne pratique pour le médicament ou d'utilisation pour le dispositif médical,...) et de bulletins d'informations destinés principalement aux équipes exerçant une activité de vigilance. L'ensemble de ces informations est disponible sur le site internet de l'Agence.

Les lettres et mises au point

Les lettres diffusées aux prescripteurs fournissent des données concises et actualisées sur les conditions de prescription et de suivi des patients. Elles sont, dans la plupart des cas, élaborées dans un contexte de signalement sur la sécurité d'emploi des médicaments. En 2007, près de 45 lettres ont été diffusées aux prescripteurs et une dizaine de recommandations d'utilisation mise à la disposition des professionnels utilisateurs de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Les mises au point définissent une stratégie thérapeutique à partir de la synthèse des données scientifiques les plus récentes et d'un consensus recueilli auprès d'experts externes, tout en prenant en compte les référentiels de l'Agence. Elles constituent un mode de communication réactif, en phase avec l'actualité et permettent de définir rapidement des recommandations pratiques face à un problème de santé publique.

Mises au point publiées en 2007 sur le bon usage des médicaments

Maladie de Fabry

Utilisation et bon usage d'Acomplia®

Utilisation et bon usage de Tysabri®

Utilisation des préparations hospitalières utilisées dans la décontamination digestive sélective

Les rapports publics d'évaluation

Depuis juin 2004, l'Afssaps met en ligne sur son site internet des rapports publics d'évaluation (Rappe) pour toutes les AMM de nouvelles molécules ou lorsque des modifications majeures interviennent sur le médicament. Le Rappe fait état des principales données scientifiques du dossier d'AMM pour en extraire les points majeurs. Il rapporte les éléments de discussion et les conclusions qui ont amené l'Afssaps à accorder une AMM. Pour rappel, les spécialités ayant fait l'objet d'une évaluation européenne centralisée bénéficient d'un rapport d'évaluation appelé EPAR (European Public Assessment Report) disponible en langues anglaise et française sur le site de l'EMA. 60 Rappes sont aujourd'hui disponibles sur le site de l'Agence dont 11 ont été produits en 2007.

Les recommandations de bonne pratique

L'Afssaps a pour mission de préparer, d'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 font le point sur l'état des connaissances scientifiques en matière de soins et de prescriptions des produits de santé. Elles ont pour objectif d'identifier les pratiques utiles et inutiles, voire dangereuses, dans une situation clinique donnée.

Les RBP 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) ou des organismes nationaux de l'Assurance maladie. Elles peuvent également être initiées par l'Afssaps, qui a compétence pour s'autosaisir. Elles s'appuient sur un argumentaire référencé élaboré par un groupe d'experts *ad hoc*, à partir des données scientifiques publiées et des évaluations du rapport bénéfice/risque, réalisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des produits de santé. Elles sont soumises à l'approbation d'un comité de validation. La diffusion des recommandations de bonne pratique élaborées par l'Afssaps s'effectue par le biais de publications dans des revues scientifiques spécialisées ou non, par leur mise à disposition sur le site internet de l'Afssaps et leur présentation lors de congrès scientifiques.

Recommandations de bonne pratique (RBP) publiées en 2007

Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant

Les médicaments inducteurs de l'ovulation : actualisation sur les gonadotrophines

Antisécrotroies gastriques chez l'adulte

Traitement de l'acné par voie locale et générale

Traitement de l'acné par voie locale et générale

Le traitement médicamenteux est généralement long, alternant traitement d'attaque (au moins 3 mois) et d'entretien. Les acnés minimales à modérées seront traitées en fonction de leur présentation clinique, soit à prédominance rétentionnelle, soit à prédominance inflammatoire. La composante rétentionnelle relève principalement d'un traitement local alors que les acnés sévères nécessitent une approche thérapeutique spécifique. En fonction du type d'acné, les médicaments recommandés sont :

- Pour l'acné à prédominance rétentionnelle : adapalène (voie locale)
- Pour l'acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse) :
 - forme localisée : en première intention : peroxyde de benzoyle (voie locale). En cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle, soit l'adapalène (voie locale), soit un antibiotique local (érythromycine ou clindamycine) associé à un rétinoïde local (trétinoïne ou adapalène).
 - forme étendue et/ou d'évolution prolongée : en première intention : cyclines (doxycycline ou lymécycline) par voie orale (≤ 3 mois de traitement continu). En cas de contre-indication aux cyclines : érythromycine.

Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant

Les signes et symptômes des infections urinaires (cystite et pyélonéphrite) sont souvent non spécifiques, en particulier chez le nourrisson. Le dépistage repose sur les bandelettes réactives (recherche de leucocytes et de nitrites dans l'urine), sauf avant 3 mois (valeur prédictive négative de l'ordre de 97%), le diagnostic sur la clinique et l'examen cytobactériologique des urines. Les antibiotiques recommandés dans le traitement de ces infections sont :

- Pour les cystites aiguës chez la fillette à partir de 3 ans :

Cotrimoxazole ou céfixime, notamment en cas de résistance, d'intolérance ou de contre-indication au cotrimoxazole. Une durée de traitement de 3 à 5 jours est recommandée chez l'enfant.

- Pour les pyélonéphrites aiguës :

Le traitement comprend un traitement d'attaque par voie injectable suivi par un traitement oral de relais. La durée totale de traitement est de 10 à 14 jours.

- Traitement d'attaque pendant 2 à 4 jours :

En première intention ceftriaxone (IV ou IM) ou céfotaxime (IV) uniquement chez les patients hospitalisés.

Les aminosides peuvent également être utilisés en association aux céphalosporines de 3^{ème} génération injectables dans les pyélonéphrites sévères ou en monothérapie dans les pyélonéphrites notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines chez le sujet à fonction rénale normale, ou en association à l'amoxicilline en cas d'infection à entérocoques.

- Traitement oral de relais :

Cotrimoxazole ou céfixime, en fonction des résultats de l'antibiogramme

En cas de résistance aux autres familles d'antibiotiques, la ciprofloxacine peut être envisagée chez l'enfant pré-pubère. Chez l'adolescent pubère, les fluoroquinolones peuvent être utilisées comme chez l'adulte.

Concernant l'antibioprophylaxie dans les infections récidivantes, il n'existe pas de consensus sur l'intérêt et la durée de l'antibioprophylaxie de l'IU.

Il est recommandé d'associer un traitement local à l'antibiothérapie générale : peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde local, ou l'association des deux. En revanche, l'association d'une antibiothérapie locale à une antibiothérapie générale n'est pas recommandée.

- En cas d'échec des traitements précédents : isotrétinoïne orale.
- En cas de contre-indication, d'inefficacité ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux, le gluconate de zinc peut être prescrit dans une acné inflammatoire minimale à modérée.

- Pour l'acné nodulaire et autres formes sévères : isotrétinoïne orale.

- En traitement d'entretien :

- rétinoïdes locaux, notamment adapalène, éventuellement en association avec le gluconate de zinc oral,

- chez la femme souhaitant une contraception : hormonothérapie non androgénique.

- Dans tous les cas, des soins d'hygiène quotidiens sont recommandés :

- toilette avec des gels ou pains dermatologiques sans savon,

- application d'une crème hydratante adaptée à la peau acnéique.

Les référentiels de bon usage des médicaments coûteux et innovants

L'utilisation des médicaments s'appuie en premier lieu sur les termes de l'autorisation de mise sur le marché, qui fixent le cadre, les limites et les modalités d'un usage assurant un rapport bénéfice/risque positif, sur la base d'une méthodologie rigoureuse d'évaluation des données – pharmaceutiques et biologiques, précliniques, cliniques – fournies par le fabricant au moment de la mise sur le marché et ultérieurement à partir des données issues de l'usage en condition réelle.

Pour autant, l'utilisation de médicaments en dehors du cadre de l'AMM existe. Prévues par le code de déontologie médicale, elle tient dans la pratique clinique une place importante, parfois très étendue dans le traitement de certaines pathologies qui n'ont pas fait l'objet de développement thérapeutique menant à l'AMM.

La tarification à l'activité (T2A) définit des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) pour lesquels l'Assurance maladie attribue aux établissements hospitaliers, un remboursement forfaitaire, dont le montant est spécifique à chaque GHS. Cette prise en charge forfaitaire inclut l'ensemble des prestations nécessaires à la réalisation des soins. Dans ce cadre, le décret du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations précise que la prise en charge des produits chers et innovants facturables en supplément des prestations d'hospitalisation, ne peut s'envisager que dans le respect du *bon usage* du produit.

Cette notion de *bon usage* recouvre :

- › les indications prévues dans l'AMM pour les médicaments
- › les indications de la liste LPP pour les dispositifs médicaux
- › la référence à des protocoles thérapeutiques établis par l'Afssaps, la HAS et l'Inca pour les médicaments et les dispositifs médicaux qui seraient utilisés en dehors des indications mentionnées ci-dessus.

En outre, le décret prévoit la possibilité pour le prescripteur à défaut et par exception, lorsqu'il ne se conforme pas aux indications précédentes, de justifier sa prescription, en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Sur cette base, une méthodologie commune d'élaboration de protocoles thérapeutiques a été établie par l'Inca (médicaments anti-cancéreux), l'Afssaps (autres médicaments), et la HAS (dispositifs médicaux). Ainsi, des référentiels de bon usage identifient les situations acceptables pouvant donner lieu à l'élaboration des protocoles thérapeutiques temporaires ainsi que les situations non acceptables.

Référentiels de bon usage publiés en 2007

Anti-TNF : Enbrel®, Humira®, Remicade®

Médicaments prescrits dans le cadre de l'hypertension artérielle pulmonaire : Flolan®, Remodulin®, Ventavis®

Médicaments prescrits dans le cadre de maladies génétiques rares : Aldurazyme®, Cerezyme®, Fabrazyme®, Replagal®



Les bulletins d'information

Principalement destinés aux réseaux de vigilances, ces périodiques permettent d'assurer un retour d'information aux professionnels de santé qui notifient à l'Afssaps les effets indésirables liés à l'utilisation des produits de santé. Les bulletins rendent compte des actions menées et des décisions prises par l'Agence, à partir des informations fournies par ces réseaux. En 2007, l'Afssaps a édité 4 numéros du bulletin Vigilances et 2 numéros du bulletin HémoVigilance accessibles sur le site internet de l'Afssaps.

Dans le même esprit, l'Afssaps édite le bulletin du Contrôle national de qualité pour les 5300 laboratoires d'analyses de biologie médicale qui se prêtent à l'exercice d'un contrôle de qualité externe. Elle fait ainsi le point sur les erreurs dénotées dans le cadre de ce contrôle à des fins d'amélioration. En 2007, 2 bulletins ont été adressés aux laboratoires d'analyses.

Accompagner les patients et le public

Au regard de l'importance de sa mission d'information du grand public, l'Afssaps entend rendre plus visible son identité et amplifier l'accès à l'information produite. Ce développement est un des axes majeurs du Projet d'établissement de l'Agence et une des orientations essentielles du contrat de performance signé en octobre 2007 entre l'État et l'Afssaps. Elle a formalisé pour cela un plan d'information incluant une production spécifiquement adaptée aux besoins des usagers, tout en améliorant, en termes d'accessibilité, les documents existants.

Cette approche coïncide avec les besoins exprimés par les associations représentatives de personnes malades, de patients, de victimes, de personnes en situation de handicap et, d'une façon générale, de tous les usagers effectifs ou potentiels des produits de santé.



ACTUALITÉ

Améliorer la lisibilité des notices des médicaments

Parmi les moyens mis à la disposition du public pour l'informer sur le médicament, la notice garde un rôle déterminant. Elle fait partie du dossier que soumettent les laboratoires pharmaceutiques aux autorités de santé avant la mise sur le marché d'un médicament. Comme les autres éléments de ce dossier, elle est évaluée par l'Afssaps et résume le bilan détaillé des bénéfices et des risques liés à l'utilisation du produit. C'est donc plus qu'un simple « mode d'emploi » qui est mis à la disposition du patient. Néanmoins, il est reconnu que les usagers ne la consultent pas systématiquement, notamment parce qu'ils la jugent peu compréhensible, voire même parfois inquiétante. Il est donc apparu nécessaire que l'information contenue dans la notice soit, non seulement complète, mais aussi compréhensible pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments.

Dans un contexte de forte volonté d'information du public sur les produits de santé, des tests de lisibilité des notices sont inclus dans les dossiers d'AMM soumis à l'Agence dans le cadre d'une procédure européenne, depuis octobre 2005.

Réalisés sur une vingtaine de participants correspondant à la population cible du médicament, ces tests permettent d'identifier les faiblesses de la notice en utilisant un questionnaire portant sur les points-clés de sécurité d'emploi du médicament et sur l'appréciation générale de la notice. L'objectif est d'une part de s'assurer que la mise en page de la notice permet une présentation claire et facilement lisible et d'autre part de vérifier que le vocabulaire utilisé est aisément compréhensible, quel que soit l'utilisateur. En 2006, 41 dossiers avaient été évalués, dont 25 pour lesquels la France était État rapporteur. Témoin de la mise en route effective de ces nouvelles dispositions, le nombre de tests évalués a triplé en 2007, passant à 126 dossiers, dont 45 pour lesquels la France était État rapporteur. Le nombre de tests refusés est en revanche resté stable, ce qui traduit une amélioration sensible de la qualité des notices, tant au niveau de la présentation que de la facilité de compréhension.

Parallèlement aux efforts déployés pour améliorer la qualité des notices, il est apparu nécessaire de mener des actions pédagogiques, afin de sensibiliser le grand public à leur lecture. C'est pourquoi, l'Afssaps, en partenariat avec les associations, a élaboré un dépliant informatif afin d'inciter les patients et les consommateurs à la lecture de la notice pour, *in fine*, améliorer le bon usage des médicaments. Le dépliant « Toujours lire la notice de votre médicament » a été mis en ligne sur le site internet de l'Afssaps au mois de mai 2007 et diffusé auprès des patients dans les pharmacies d'officine grâce à une collaboration établie avec le Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la Pharmacie française (Cespharm). Le document rappelle les bons réflexes à acquérir lors de l'utilisation d'un médicament, précise que la notice est actualisée de manière officielle et régulière et indique quelques règles d'or sur l'emplacement des informations essentielles dans la notice et sur la conduite à adopter après sa lecture.

Des publications pour informer mais aussi éduquer

Dans une double perspective de transparence et de diffusion des messages de sécurité sanitaire au plus grand nombre, l'Afssaps s'efforce d'éditer un document adapté aux besoins du grand public à chaque fois qu'une information est diffusée aux professionnels de santé. Des documents sous forme de questions-réponses ou sous l'adage « Vous et votre traitement... » ont été réalisés sur des thématiques aussi diversifiées que les risques liés à l'échographie à usage non médical, la réévaluation du rapport bénéfices/risques du Ketek®, le traitement par Viracept®, le renforcement des informations portant sur la sécurité d'emploi d'Acomplia®.

Ces documents correspondent souvent à des besoins d'information faisant suite à des publications récentes, des modifications réglementaires, des retraits de produits du marché, en réalité toutes situations auxquelles il convient de répondre rapidement aux patients.

Soucieuse de ne pas se limiter à une communication de crise et de contribuer à l'éducation du grand public pour le bon usage des produits de santé, l'Afssaps a également réalisé des documents sur des sujets plus généraux : bons réflexes avec vos médicaments en cas de départ à l'étranger, bien choisir son produit solaire, dépliant sur la contrefaçon des produits de santé, affichette de mise en garde sur les tatouages éphémères au henné...





ACTUALITÉ

Mon enfant a été vacciné par le BCG

La vaccination par le BCG n'est plus obligatoire depuis juillet 2007, mais elle reste fortement recommandée chez les enfants appartenant à des groupes à risque. Un grand nombre de vaccinations sera donc encore nécessaire dans les années à venir. Or, depuis décembre 2005, le vaccin BCG est administré uniquement par voie intradermique. Ce changement de pratique a coïncidé avec une augmentation du nombre de réactions indésirables graves, notamment d'abcès locaux. En très grande majorité, les réactions observées se limitent à une induration ou une ulcération superficielle, qui guérissent spontanément en quelques semaines. Dans ce contexte et en parallèle à l'envoi d'une lettre d'information et d'une brochure descriptive sur la technique d'injection intradermique aux professionnels de santé, l'Afssaps a mis à la disposition des parents des documents visant à prévenir et à prendre en charge les éventuels effets indésirables de la vaccination.

Un dépliant ainsi qu'une affichette expliquent que la survenue de réactions locales est une conséquence prévisible du geste vaccinal, indiquent aux parents que l'évolution de ces réactions se fait dans la quasi-totalité des cas vers la guérison spontanée au bout de quelques mois, et rappellent les règles d'hygiène simples à respecter.

Bien choisir son produit solaire

Dans le cadre d'une démarche globale coordonnée par la Commission européenne, l'Afssaps a

relancé en 2007 une campagne d'information destinée à favoriser le bon choix des produits solaires.

À cette occasion, elle a mis à disposition des professionnels de santé et du public sur son site internet, un portail d'information regroupant l'ensemble des données publiées sur ce thème.

Cette campagne reprend le contenu des recommandations européennes publiées en septembre 2006. Ces recommandations, qui dressent l'état des lieux des connaissances scientifiques sur les produits de protection solaire, avaient pour objectif de faire le point sur l'efficacité des filtres solaires, les indices de protection, les méthodes permettant d'évaluer ces indices, afin d'en préciser les bénéfices pour le consommateur.

Les recommandations encouragent les industriels à commercialiser des produits solaires offrant une double protection contre les UVA et les UVB, et définissent quatre niveaux de protection solaire :

- ▶ Faible Protection (indices de protection solaires (FPS) 6 ou 10)
- ▶ Moyenne Protection (indices FPS 15, 20 ou 25)
- ▶ Haute Protection (indices FPS 30 ou 50)
- ▶ Très Haute Protection (indice FPS 50+).

Ces travaux s'intègrent pleinement dans la politique de prévention vis-à-vis des risques résultant de l'exposition solaire, notamment la survenue de cancers cutanés (carcinomes et mélanomes).

En résumé, l'Afssaps recommande une exposition mesurée au soleil et l'utilisation d'un produit solaire adapté. Elle rappelle les dangers d'une exposition au soleil pour les bébés et les jeunes enfants et qu'il est conseillé d'appliquer un produit de protection solaire avant toute exposition au soleil et d'en renouveler fréquemment l'application surtout après avoir transpiré, nagé ou s'être essuyé.

Elle attire l'attention du consommateur sur le fait que le niveau de protection diminue nettement si la quantité de produit appliqué est insuffisante. Enfin, elle rappelle que l'utilisation d'un produit de protection solaire ne représente qu'un élément de l'ensemble des moyens capables de s'opposer aux dommages cutanés induits par les rayons UV solaires et ne doit pas faire négliger l'importance de l'utilisation des protections vestimentaires : chapeau à larges bords, lunettes, tee-shirt, ...

Toutes ces informations sont contenues dans un « guide » à l'usage du consommateur destiné à identifier le niveau de protection qui lui est adapté, en fonction de son type de peau et des conditions d'ensoleillement.



Rencontrer les professionnels des produits de santé

L'Agence organise activement depuis trois ans, dans ses locaux, des réunions d'information destinées à accompagner les opérateurs et les professionnels de santé sur l'évolution de la réglementation et les changements induits par la mise en œuvre de nouveaux textes législatifs et réglementaires. En 2007, 5 réunions ont été organisées dans cet esprit sur les essais cliniques, les bonnes pratiques cliniques, les bonnes pratiques de laboratoire, les produits thérapeutiques annexes et les résultats de l'enquête de soumission chimique.

Par ailleurs, l'Afssaps a été présente dans des salons professionnels comme le MEDEC, Forme et santé, les journées françaises de radiologie, les journées internationales de biologie et le SOFCOT.



La publicité, vecteur de bon usage



La promotion du bon usage d'un médicament au travers de la publicité veille au respect de l'autorisation de mise sur le marché notamment au regard de son indication et de ses conditions d'utilisation. Elle s'appuie notamment sur les éléments qui figurent dans les référentiels comme les avis de la commission de la transparence (HAS) et les recommandations de bonnes pratiques (Afssaps et HAS), les conférences de consensus françaises, européennes, ou internationales et les avis du Haut Conseil de Santé Publique. La vocation de ces référentiels est de situer le médicament dans la stratégie thérapeutique afin de préserver au maximum les chances, pour le patient, de recevoir un traitement adapté à sa situation particulière.

Pour remplir cet objectif, et au delà du contrôle exercé *a posteriori* pour la publicité visant les professionnels de santé et *a priori* pour la publicité visant le grand public, des recommandations sur le bon usage du médicament sont diffusées aux industriels pour les aider à élaborer des publicités constituant un vecteur de bon usage.

Bilan d'activité

La publicité destinée aux professionnels de santé

En 2007, 9 160 documents promotionnels à destination des professionnels de santé ont été déposés. Les supports les plus utilisés sont les documents légers d'information (26%), les objets de mémorisation (objets divers, bloc : 14%), les fiches signalétiques (11%), les aides de visite (14%), les supports presse (8%), les mailings (7%), les affiches (5%), etc.

L'activité de contrôle a ainsi généré :

- » 15 courriers d'avertissement portant sur l'examen de 88 dossiers
- » 205 mises en demeure prononcées concernant 745 dossiers, dont 196 mises en demeure directes et 9 mises en demeure après passage en Commission chargée du contrôle de la publicité
- » 15 interdictions prononcées portant sur l'examen de 53 dossiers.

Par ailleurs, la Commission de publicité a fait évoluer la recommandation sur les « Antibiotiques ».

La publicité destinée au grand public

La publicité auprès du grand public n'est autorisée que pour les médicaments non soumis à prescription et non remboursés. Il existe cependant deux exceptions : les vaccins et les substituts nicotiques considérés comme axes de communication prioritaires en santé publique. La publicité fait l'objet d'un contrôle *a priori* et se traduit par la délivrance d'un visa. Elle concerne les médicaments (visa GP), les préservatifs (visa PR), les produits présentés comme bénéfiques pour la santé (visa PP) comme les produits cosmétiques par exemple.

Publicité médicaments vers les professionnels de santé	dossiers examinés	9 160
	dont décisions de mise en demeure	205 (745 dossiers)
	dont décisions d'interdiction	15 (53 dossiers)
	dont courriers d'avertissements	15 (88 dossiers)
Publicité médicaments et préservatifs vers le grand public	dossiers examinés	970
	dont refus	24
	dont visas de publicité assortis de modifications	521
	dont visas de publicité sans modifications	375
Publicité autres produits	dossiers examinés	108
	dont refus	13
	dont visas assortis de modification	61
	dont visas sans modification	33

Visa GP

Il s'agit d'un contrôle a priori des publicités pour les médicaments destinées au public. Les projets examinés font l'objet d'une expertise interne et le cas échéant, d'une expertise externe, par des spécialistes du domaine intéressé. La commission de publicité propose au Directeur général l'attribution du visa GP assorti ou non de modification(s), ou le refus de la publicité.

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 délivre ou refuse, après avis de la commission de publicité, le visa PP.

En 2007, 970 dossiers de demande de visa GP et PR ont été examinés, parmi lesquels 375 publicités ont reçu un visa sans modifications, 521 un visa assorti de modifications et 24 un refus. En outre, 45 demandes de visa ont fait l'objet d'un sursis à statuer et 5 demandes erronées n'entraient pas dans le champ du visa GP.

Enfin, sur 108 dossiers de demande de visa PP examinés en 2007, 33 publicités ont reçu un visa sans modifications, 61 un visa assorti de modifications, et 13 un refus.

Par ailleurs, la Commission a adopté une nouvelle recommandation relative à la publicité auprès du public pour les médicaments veinotoniques.

Recommandations de bon usage en matière de publicité

Les recommandations sur le bon usage des médicaments dans le cadre du contrôle de la publicité sont émises par la commission chargée du contrôle de la publicité et rendues publiques par le Directeur général de l'Afssaps. Elles visent à aider les entreprises pharmaceutiques à élaborer des documents promotionnels qui répondent aux exigences réglementaires et favorisent le bon usage. Le chantier de révision des recommandations en publicité grand public et à destination des professionnels de santé entamé en 2003 a été finalisé en 2006 pour l'ensemble des recommandations générales. L'intégralité figure sur le site internet de l'Afssaps.

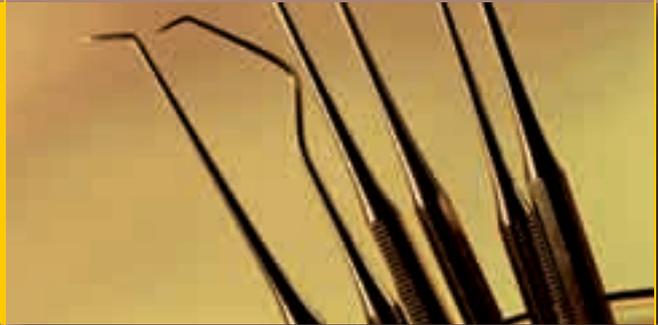
Charte pour la communication sur internet des entreprises pharmaceutiques

internet occupe une place croissante dans les activités des entreprises et joue un rôle de plus en plus important dans leur politique de communication. Les entreprises pharmaceutiques doivent utiliser ce support dans le respect du code de la santé publique, et plus particulièrement des dispositions régissant la publicité en faveur des médicaments. Pour les accompagner et les inciter à concevoir des sites internet dans le respect des contraintes réglementaires adaptées aux particularités techniques liées à ce nouveau média, l'Afssaps a mis en place une réflexion sur la communication des entreprises pharmaceutiques sur internet ayant abouti à la co-signature d'une charte par son Directeur général et le président du LEEM.

En 2007, 108 documents promotionnels à destination des professionnels de santé et 88 dossiers de demande de visa GP avaient pour support internet.



Affirmer l'engagement européen et international



122

L'engagement multiforme dans l'Europe
des produits de santé

127

La coopération internationale

L'engagement européen et international de l'Afssaps est la résultante d'activités diverses et multiformes, menées au niveau européen dans le cadre de sa représentation et sa participation à des groupes de travail dans tous les domaines relevant de sa compétence et au niveau international dans les champs d'investigation propres de l'Agence mais aussi plus largement dans le cadre d'activités de coopération visant à aider les nouveaux et futurs adhérents de l'Union européenne, ou encore à promouvoir la santé publique dans les pays en développement. Cette coopération est menée en liaison avec le ministère des Affaires étrangères, avec les organismes internationaux ou de façon bilatérale d'un pays à l'autre, d'une autorité de santé à l'autre.

Cet engagement concerne des domaines variés comme la participation à l'élaboration des textes européens, les travaux d'évaluation, de contrôle et d'inspection dans le cadre des procédures européennes d'autorisation des médicaments, les travaux d'harmonisation des normes et des bonnes pratiques dans le domaine des dispositifs médicaux, du contrôle en laboratoire et de l'inspection.

L'investissement européen et international de l'Afssaps évolue d'année en année. Il est mené soit directement par les services concernés, soit en liaison avec la mission internationale et des relations européennes (MIRE) qui joue un rôle important de coordination interne et d'interface avec les correspondants extérieurs de l'Agence. En 2007, une réflexion a été engagée en vue de définir une stratégie collective d'investissement européen et international sur des domaines d'activités technico-scientifiques ciblés, en direction de zones géographiques déterminées. Cette réflexion donnera lieu à l'élaboration d'une politique européenne et internationale forte déclinée sous la forme de plans d'actions issus du Projet d'établissement 2008-2010.

L'engagement multiforme dans l'Europe des produits de santé



Par nature, l'Afssaps est fortement impliquée dans les travaux européens au travers de sa présence dans les groupes de travail et comités de l'Agence européenne du médicament et de la Commission européenne ou du Conseil de l'Europe. Aujourd'hui, elle prend une part de plus en plus active à la conception et à la mise en œuvre des réglementations et des normes mais également au plus haut niveau dans le cadre de la stratégie concertée des chefs d'agence nationaux. En interne, tous ces travaux sont coordonnés par un Comité Europe du Médicament (CEM) créé en 2004 pour échanger sur les sujets traités au niveau européen et bénéficier d'une vision partagée de son engagement.

L'Afssaps est fortement représentée au niveau européen par sa contribution dans le cadre des procédures d'autorisation des médicaments et son implication dans les groupes de travail associés. De plus, c'est un responsable scientifique de l'Afssaps, le Dr. Éric Abadie, qui a été élu en juin 2007 par ses pairs pour assurer pendant trois ans la présidence du Comité des médicaments à usage humain de l'Union européenne (CHMP).

Comme toute agence nationale, elle est aussi membre actif en la personne de son Directeur général du réseau européen des autorités compétentes nationales dans le domaine du médicament. Ce réseau, chargé de coordonner l'action des agences, en développant des plans stratégiques y compris dans les domaines du contrôle en laboratoire et de l'inspection, a mis en place depuis 2005 une politique stratégique coordonnée, laquelle a été amendée en 2007 pour tenir compte des observations issues d'une consultation publique menée sur l'année 2006.

L'Afssaps est également partie prenante dans l'élaboration de la réglementation européenne dans le domaine des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux et des produits cosmétiques. Elle apporte à la fois son expertise juridique et technique et porte parfois devant la Commission européenne des positions françaises qui font évoluer la réglementation européenne. Citons à titre d'exemple le travail accompli en matière de médicaments pédiatriques, l'évolution de la réglementation sur le produit cosmétique et l'aboutissement des travaux dans le domaine des dispositifs médicaux avec la publication en novembre 2007 de la directive 2007/47/CE révisant les directives 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux et 90/385/CEE sur les dispositifs médicaux implantables actifs.

Vers une simplification de la réglementation européenne des produits cosmétiques

2007 est l'année préparatoire des travaux de refonte de la directive des produits cosmétiques. Avec ses 55 amendements, la directive européenne de 1976 était devenue un véritable catalogue sans terminologie cohérente. C'est pourquoi, la Commission européenne a annoncé qu'elle engagerait des travaux de simplification de l'environnement réglementaire du produit cosmétique pour trois raisons majeures.

- **Objectif 1.** Éliminer les incertitudes juridiques et les incohérences. Ces incohérences s'expliquent par le grand nombre d'amendements mais aussi par l'absence complète de définitions. Cet objectif inclut également différentes mesures visant à faciliter la mise en œuvre de la directive «Cosmétiques».
- **Objectif 2.** Éviter les divergences au niveau de la transposition nationale qui alourdissent la charge réglementaire et les frais administratifs et vont à l'encontre de la sécurité du produit.
- **Objectif 3.** S'assurer que les produits cosmétiques mis sur le marché dans l'Union européenne soient sans danger compte tenu de l'innovation dans ce secteur.

Dans le cadre de cette simplification, l'Afssaps a été très impliquée, ayant à cœur la sécurité du produit cosmétique et *in fine* la sécurité du consommateur. Elle a ainsi transmis en 2007 trois contributions de nature technico-réglementaire en réponse aux diverses consultations publiques et analyses d'impact de la Commission européenne. Elle a également participé en tant qu'autorité compétente à un vaste questionnaire de la commission.

Contribution active en matière de normalisation

L'Afssaps est présente dans tous les travaux visant l'harmonisation des normes : ICH pour le médicament, GHTF pour le dispositif médical.

Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont réglementés au niveau européen sur la base des directives dites de nouvelle approche qui autorisent la libre circulation des dispositifs après marquage CE. Ce marquage CE s'appuie sur un ensemble cohérent de normes harmonisées et de documents de consensus qui dessinent l'armature de l'environnement réglementaire des dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en Europe. L'Afssaps participe de façon très active à l'élaboration de ces documents qui sont utilisés à tous les niveaux de la chaîne de mise sur le marché et de la surveillance des dispositifs.

Les fabricants, les organismes notifiés et les autorités compétentes sont les destinataires de ces documents. En 2007, les travaux ont abouti à la rédaction de guides et de consensus publiés (ou en cours de publication) sur le site internet de la Commission de Bruxelles. À titre d'exemple on peut citer :

- › manuel de consensus sur les cas frontières de classification
- › MEDDEV sur les procédures européennes de vigilance
- › MEDDEV sur les dispositifs médicaux sur mesure
- › MEDDEV sur les dispositifs médicaux de classe I
- › la révision des Spécifications Techniques Communes pour les DMDIV
- › guidelines sur les investigations cliniques
- › guideline sur l'évaluation clinique des stents coronaires.

Dans le domaine de l'inspection, l'Afssaps a poursuivi son action de représentation et d'implication dans la mise en œuvre harmonisée et intégrée des documents ICH Q8 sur le développement pharmaceutique, ICH Q9 sur la gestion du risque et ICH Q10 sur la qualité pharmaceutique applicables aux trois régions Europe, États-Unis et Japon. Ces travaux contribuent entièrement au projet de la Commission européenne visant une modification de la réglementation des modifications d'AMM. L'Afssaps a par ailleurs maintenu sa participation aux travaux de déclinaison des principes européens de gestion du risque dans l'élaboration des Bonnes Pratiques de Fabrication et les procédures relatives à l'inspection.

Enfin, l'Afssaps a également été présente au niveau d'ICH par sa contribution aux travaux de normalisation et de mise en œuvre du dossier électronique de demande d'AMM (eCTD) en pilotant notamment le groupe de travail européen responsable des spécifications régionales.

Une présence significative dans l'évaluation européenne des dossiers d'AMM

Au niveau européen, il existe trois procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

La procédure centralisée coordonnée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) repose sur l'évaluation scientifique d'un dossier unique par des experts nationaux issus du groupe désigné comme rapporteur ou co-rapporteur pour chaque produit concerné.

La procédure aboutit à une seule autorisation de mise sur le marché, valable pour l'ensemble des États de la Communauté européenne. L'autorisation de mise sur le marché, délivrée par la Commission européenne confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités nationales compétentes. Elle est obligatoire pour les médicaments désignés comme orphelins, les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et maladies virales). Pour les autres affections, elle reste optionnelle pour tout médicament présentant une innovation significative au plan thérapeutique ou technique. L'octroi d'une AMM par la procédure centralisée peut également être envisagé si celle-ci présente un intérêt pour les patients de la Communauté européenne.

La procédure de reconnaissance mutuelle est fondée, comme son nom l'indique, sur la reconnaissance par les autorités nationales d'autres États membres de la Communauté européenne désignés par le titulaire d'une première AMM déjà existante dans un État membre, appelée « État de référence ». Dans le cadre de cette procédure, les AMM sont délivrées par les autorités nationales compétentes, en France l'Afssaps. Conformément à la nouvelle directive, les résumés des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage doivent être harmonisés entre tous les États impliqués dans la procédure.

L'Afssaps à l'origine de la promotion du développement des médicaments pédiatriques

Le Règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique impose de nouvelles obligations aux titulaires d'AMM. En particulier, les articles 45 et 46 de ce règlement prévoient l'obligation pour les titulaires d'AMM de soumettre aux autorités compétentes des États membres toutes les études pédiatriques réalisées concernant leurs spécialités autorisées dans ces États membres. Afin d'optimiser l'évaluation de ces études pédiatriques par les autorités nationales compétentes et de simplifier les modalités de soumission par les laboratoires pharmaceutiques, une procédure dite de « worksharing » a été adoptée par les États membres. Après réception des informations relatives aux études pédiatriques conduites par les laboratoires pharmaceutiques sur un médicament, un État membre rapporteur sera désigné pour assurer l'évaluation de ces études pédiatriques, évaluation qui pourra aboutir à une modification de l'AMM en vue d'introduire une information concernant l'utilisation de ce médicament par la population pédiatrique.

L'Afssaps participe activement à la mise en place de cette procédure de « worksharing », notamment en tant que rapporteur pour la rédaction de l'une des recommandations européennes. Elle figure parmi les trois premières agences nationales pour le nombre de rapports d'évaluation des plans d'investigation pédiatrique au sein du nouveau comité pédiatrique constitué auprès de l'EMA. Elle compte jouer un rôle important dans l'évaluation communautaire de ces études en vue de faciliter la mise à disposition de médicaments à usage pédiatrique.

La procédure décentralisée s'applique uniquement pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans la Communauté européenne. Si le titulaire souhaite que son médicament soit autorisé dans plus d'un État membre de la Communauté européenne ou État partie de l'Espace économique européen, il devra suivre cette procédure. Pour ce faire, il désigne un des États dans lesquels il souhaite obtenir une AMM comme État de référence. Ce dernier aura en charge l'étude du dossier d'AMM.

En 2007, l'Afssaps figure parmi les agences les plus sollicitées en Europe. Elle occupe le 6^{ème} rang des États désignés comme rapporteurs ou co-rapporteurs dans l'évaluation des dossiers d'AMM en procédure centralisée et le 7^{ème} rang des États cités comme État de référence dans l'évaluation de médicaments en procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Toutefois, son action va au-delà et l'Afssaps reste fortement impliquée dans l'évaluation des dossiers d'AMM même si elle n'est ni rapporteur, ni État de référence en transmettant des observations sur la plupart des dossiers évalués au niveau européen.



Harmonisation des essais multicentriques portant sur le médicament : forte contribution de la France dans le but de promouvoir l'échange au niveau européen

Les principaux objectifs de la directive 2001/20/CE relative aux essais cliniques (EC) de médicaments sont d'assurer un bon niveau de protection des personnes se prêtant à ces essais et de veiller à la qualité des résultats des essais, notamment en rendant obligatoires les bonnes pratiques cliniques. Elle prévoit aussi de fixer des procédures de début et de déroulement des essais communes à tous les États membres et de mettre en œuvre des échanges d'information sur les essais cliniques entre les différentes autorités compétentes nationales, par le biais de bases de données européennes.

Ces objectifs semblent globalement atteints si l'on se réfère à l'hétérogénéité des réglementations nationales antérieures à la directive. Il reste toutefois à améliorer le dispositif en termes de cohésion réglementaire et de coordination scientifique entre les États membres. C'est dans ce contexte que les Heads of Agencies (HMA) ont établi un groupe de travail dédié aux essais cliniques, intitulé « Clinical Trial Facilitation Group » (CTFG), dont la mission principale est de rechercher cette cohésion réglementaire et scientifique.

L'Afssaps est un membre très actif du CTFG, non seulement par les initiatives qu'elle entreprend au niveau de la réflexion sur l'harmonisation des dossiers et des procédures de vigilance des essais mais aussi par le rôle moteur qu'elle joue dans la mise en place d'échanges scientifiques pendant la phase d'évaluation de certaines demandes d'autorisation d'essais cliniques multinationaux.

Ainsi, elle a fortement soutenu la création d'un réseau européen d'évaluateurs scientifiques des essais cliniques. Elle organise tous les mois, depuis octobre 2007, des téléconférences avec les évaluateurs du réseau européen. Au cours de ces réunions, les objections soulevées lors de l'évaluation de certains essais multinationaux par les autorités des États membres concernés, sont partagées et débattues. Enfin, l'Agence soutient fortement le nouveau mandat du CTFG pour 2008 qui accroît son rôle de coordination et d'arbitrage scientifique notamment par la mise en œuvre de procédures standardisées de coopération scientifique. Le Dr. Chantal Belorgey, responsable du département de l'Afssaps en charge notamment des essais cliniques des médicaments, a été élue présidente du CTFG pour l'année 2008.

Outre cette participation très active aux travaux du CTFG, l'Afssaps est également fortement impliquée dans les travaux du groupe d'experts sur les essais cliniques placé auprès de la Commission, à Bruxelles. Ce groupe a notamment pour mission d'établir et de réviser les indications détaillées ou les recommandations appelées par la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques. Dans ce cadre, l'Afssaps est rapporteur sur les recommandations relatives au contenu du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique et aux recommandations relatives à la déclaration des effets indésirables graves au cours des essais cliniques. L'Afssaps participe également activement aux travaux du groupe de travail sur la base de données EudraCT, base européenne des essais cliniques, placé auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA).

En 2007, l'Afssaps a été particulièrement impliquée dans l'élaboration de la recommandation européenne sur les essais cliniques de 1^{ère} administration à l'Homme [« Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products » (Ref : EMA/CHMP/SWP/294648/2007)].

Inspection et Europe

L'Afssaps participe de façon très active aux travaux communautaires dans le domaine de l'inspection des systèmes de fabrication, de pharmacovigilance et des essais cliniques. Cette contribution se traduit par une participation aux groupes de travail de l'EMA et de la Commission européenne, le pilotage de certains groupes de réflexion ou de certaines recommandations communautaires.

Dans le domaine de la fabrication et de la distribution des médicaments et des principes actifs (API), l'Afssaps joue un rôle particulièrement moteur au niveau juridique dans la mise en œuvre de la nouvelle réglementation européenne sur les API, mais aussi au plan technique en apportant son savoir-faire dans la fabrication des produits stériles et la gestion du risque qualité des locaux dédiés pour la production de certains produits. En 2007, 17 inspections ont été réalisées à la demande de l'EMA, plaçant l'Afssaps parmi les agences les plus missionnées en Europe.

De plus, l'Afssaps a organisé ou collaboré à 5 inspections (sur 17) à la demande de l'EMA dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments en procédure centralisée, confirmant ainsi l'engagement très important de l'Agence dans ce domaine. L'Afssaps a également poursuivi son implication dans l'élaboration de doctrines européennes et de textes réglementaires sur les médicaments expérimentaux, avec notamment la publication en mai 2007 du guide communautaire relatif à la définition du médicament expérimental, pour lequel la France était rapporteur, et la révision de l'annexe des bonnes pratiques relative à la fabrication des médicaments expérimentaux, dont la publication est attendue pour 2008.

L'apport de l'Afssaps dans le domaine de l'inspection des établissements manipulant des produits tissulaires et cellulaires

L'Afssaps a mis au profit de ses homologues européens son savoir faire et son expertise technique dans le domaine des tissus et des cellules. Elle s'est particulièrement illustrée par sa contribution à la rédaction d'un guide d'inspection, dont la première version a été éditée en décembre 2007, à la rédaction d'un format standardisé européen de dossier de demande d'autorisation d'établissement/organisme, à la rédaction d'un format standardisé de rapport d'inspection et par la dispensation de formations aux inspecteurs européens dans le cadre du programme « EUSTITE- European Union Standards and Training for the Inspection of Tissue Establishments - consacré à la formation des inspecteurs européens.

Elle s'est par ailleurs impliquée dans les travaux du groupe sur le projet d'harmonisation des systèmes de codification des tissus et cellules et ceux du groupe piloté par le comité européen de normalisation (CEN) sur les tissus et cellules.

L'investissement européen des laboratoires de l'Afssaps

L'investissement européen des laboratoires est diverse et place l'Afssaps parmi les laboratoires de contrôle les plus influents en Europe. En 2007, cet investissement s'est concrétisé autour des axes suivants :

- le contrôle des médicaments chimiques et biotechnologiques ayant une AMM centralisée
- la libération de lots de vaccins et des médicaments dérivés du sang où l'Afssaps représente respectivement le 1^{er} centre européen et le 4^{ème} centre de libération
- la contribution volontaire au programme de contrôle coordonné des produits ayant une AMM de reconnaissance mutuelle avec 43 médicaments contrôlés en 2007 représentant 75 lots dont 29 dans le cadre d'échanges avec d'autres laboratoires européens

la contribution à la phase pilote de la mise en place d'une grille de cotation du risque pour la sélection des produits à contrôler, notamment dans le cadre des AMM centralisées et en reconnaissance mutuelle, dans un contexte collaboratif entre la Direction européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) et l'EMA. Cinq laboratoires européens se sont portés volontaires pour tester cette grille. Avec 65 produits chimiques et biotechnologiques cotés, les laboratoires de l'Afssaps ont été ainsi le plus important contributeur pour l'année 2007 (voir encadré)

le développement d'un pôle d'expertise contrefaçons pour les produits chimiques et biotechnologiques avec création de photothèques, échantillonnages, banques de spectres, et mise en place de techniques d'analyse d'images, l'Afssaps apportant ainsi son expertise au contrôle du marché national pour 3 produits ayant une AMM centralisée suite à une alerte européenne (Plavix® - Zyprexa® - Casodex®)

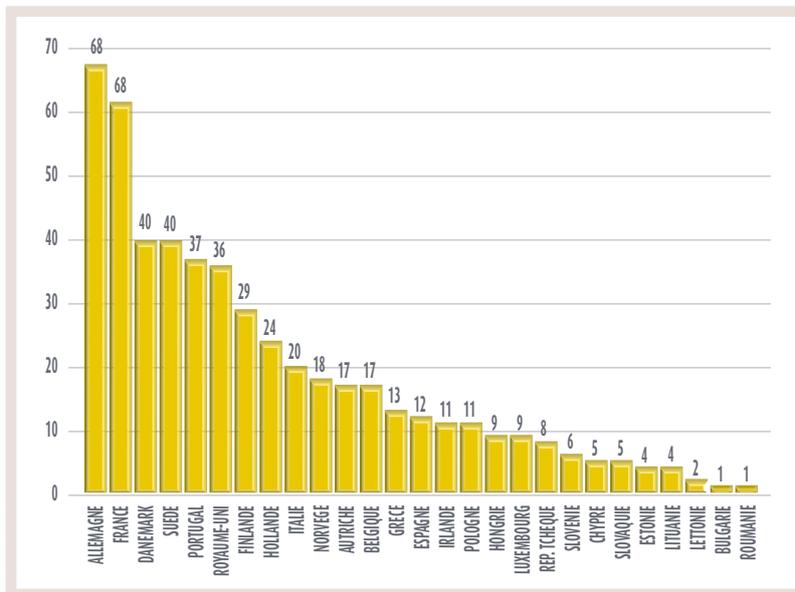
la mise en place d'un pôle d'expertise spécifique pour le contrôle des produits de thérapie génique réunissant 5 laboratoires européens : France, Allemagne, Suède, Hollande, Suisse. Réalisation d'un nouveau laboratoire BSL3 sur le site de Montpellier

le positionnement en qualité de chef de projet pour l'organisation d'une surveillance de marché européenne des produits contenant un mésilate en tant que principe actif

dans le domaine de la pharmacopée, la contribution à la nouvelle réflexion européenne sur les préparations en petite série, les tests en laboratoire de 37 projets de monographie issus de la pharmacopée européenne

la réalisation de 81 missions européennes représentant 220 jours de présence, dont 63 missions (78%) auprès de la Direction européenne de la Qualité du Médicament (DEQM).

Données chiffrées du bilan des contrôles européens des médicaments chimiques et issus des biotechnologies



Développement de stratégies de contrôle orientées sur le risque

Quelle que soit la procédure d'autorisation des médicaments (AMM nationale, AMM centralisée, AMM décentralisée, AMM de reconnaissance mutuelle), l'ensemble des laboratoires officiels de contrôle des médicaments en Europe s'oriente vers la sélection de produits ou de paramètres à contrôler une analyse de risque.

En 2007, au sein du réseau européen des DMCLs (Official Medicines Control Laboratories), un outil permettant de sélectionner les produits les plus pertinents pour le contrôle selon une analyse de risque a été testé. Les laboratoires de l'Afssaps se sont fortement impliqués dans l'élaboration et le test de la première grille de cotation du risque et ont coté à l'aide de cet outil plus de 65 médicaments chimiques et biotechnologiques.

Le caractère suffisamment discriminant a été établi pour disposer d'une grille de cotation du risque suivant un modèle en trois dimensions permettant pour chaque produit « candidat » d'établir un score à partir de trois catégories de facteurs : probabilité de survenue d'un défaut ; facteurs d'exposition ; facteurs de dangerosité. Cet outil est le premier signe d'une évolution des stratégies qui englobera des métiers autres que ceux des laboratoires. L'approche systématique ne sera pas pour autant abandonnée, mais l'orientation se fait vers un équilibre davantage axé sur la prise en compte du rapport bénéfice/risque. Ces orientations se retrouvent dans l'évolution des guidelines ICH, notamment Q8-Q9-Q10.

Au sein des laboratoires de l'Agence, la réflexion méthodologique est active et concerne aussi bien la surveillance de marché que la libération de lots et prend en compte toutes les catégories de produits de santé, même si le premier outil disponible est plus spécifiquement adapté au médicament et ne sera utilisé que pour des produits avec AMM européennes dans le cadre des futurs contrôles.

La coopération internationale



Les activités de l'Afssaps en matière de coopération internationale se traduisent par le soutien apporté aux pays tiers dans un cadre bilatéral ou multilatéral, le plus souvent sur sollicitation de l'OMS ou via des programmes de jumelage. La stratégie actuelle de l'Afssaps repose sur des priorités définies, en liaison avec les orientations du Gouvernement, plus particulièrement celles du ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports et du ministère des Affaires étrangères et européennes.

Les programmes de jumelages

L'Afssaps a apporté en 2007 son appui à deux jumelages institutionnels de la Commission européenne pour lesquels elle avait répondu à des appels à proposition en 2005 et dont les actions ont débuté en 2006. Le jumelage est fondé sur le partage d'expertise entre autorité de santé. Il contribue à faire élever le niveau de la sécurité sanitaire dans le pays bénéficiaire mais participe aussi au rayonnement de l'autorité chargée de dispenser son savoir-faire.

Le Jumelage avec le SUKL

L'Afssaps a participé de juillet 2006 à juillet 2007 au jumelage avec l'Agence de sécurité sanitaire tchèque du médicament et des dispositifs médicaux (SUKL) en étroite collaboration avec l'Agence britannique (MHRA). Ce jumelage portait sur le renforcement de la formation scientifique de ses experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments mais également dans celui des tissus, des cellules et des dispositifs médicaux. La MHRA a géré la composante « évaluation du médicament », l'Afssaps prenant en charge la composante « tissus & cellules », la troisième composante sur les dispositifs médicaux étant gérée en partage.

Le démarrage officiel du jumelage a eu lieu en juin 2006. Les premières missions des experts de l'Afssaps ont commencé dès le mois de juillet. Ainsi, entre juillet 2006 et juillet 2007, 18 missions scientifiques ou juridiques ont été organisées à Prague (58 jours) et 6 visites d'étude ont eu lieu à Saint-Denis ou sur des sites d'inspection (24 jours).

Le jumelage avec le SUKL a été la première expérience de jumelage de l'Afssaps. Elle s'y est engagée pleinement et avec beaucoup d'intérêts partagés.

Le Jumelage avec l'ALIMS et le ministère de la Santé en Serbie

L'Union européenne finance des jumelages dans la région des Balkans dans le cadre du programme de reconstruction de l'Agence européenne de Reconstruction à Belgrade. Le jumelage avec l'agence serbe ALIMS est organisé sous le pilotage du GIP-FCI du ministère des Affaires étrangères (Groupement d'Intérêt Public - France coopération Internationale) et du ministre serbe de la Santé. Il associe l'Afssaps mais aussi d'autres partenaires du système de veille sanitaire français comme l'EFS et l'Agence nationale du médicament vétérinaire.

Le bénéficiaire est l'Agence serbe des médicaments et des dispositifs médicaux (ALIMS). L'objectif recherché est le renforcement institutionnel de l'ALIMS afin de développer et consolider sa composante administrative (ressources humaines, plan de développement, aspects juridiques, aspects communication et information...) et sa composante scientifique (formation des experts internes à l'ALIMS dans les domaines de l'évaluation, du contrôle et de l'information pour les médicaments à usage humain et vétérinaire et pour les dispositifs médicaux).

Le jumelage a démarré en décembre 2006 avec l'installation à Belgrade d'un médecin évaluateur de l'Afssaps en tant que conseiller résident sur place pour deux ans. L'Afssaps a organisé en 2007 58 missions représentant 164 jours à Belgrade et impliquant plus d'une trentaine d'experts. Elle a également accueilli 27 visites d'études représentant 68 jours pour 25 experts serbes. Les activités vont se poursuivre en 2008.

Les activités de coopération bi-et multilatérale

D'une manière générale, les activités de coopération multilatérale avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et multi-pays sont privilégiées. La coopération se concrétise par des actions de différents types : diffusion et échange d'informations, réception de délégations, formations, missions d'expertise, participation à des séminaires, organisation d'ateliers, élaboration de programmes de travail, voire d'études collaboratives, mise en place de conventions, etc. L'ensemble des produits de santé est concerné. Tous les métiers sont également représentés.

Toutefois, des thèmes peuvent être traités plus spécifiquement dans la mesure où ils répondent à des besoins exprimés par les pays sollicitant (anti-rétroviraux indiqués dans le traitement du SIDA, vaccins, médicaments à base de plantes, matières premières à usage pharmaceutique, dispositifs médicaux, cosmétiques). Depuis peu, deux nouveaux thèmes de coopération sont devenus prioritaires, celui de la lutte contre la contrefaçon et celui de la lutte contre les maladies émergentes (actions menées en particulier avec la Chine).

En 2007, l'Afssaps a poursuivi ses actions continues de coopération avec l'Algérie, la Tunisie et le Canada.

Chiffres clés de la coopération internationale

- ▶ Réception de délégations en provenance de 27 pays représentant 72 visiteurs
- ▶ Dispensation de 45 formations à destination de stagiaires, en provenance des pays suivants : Algérie, Canada, Chine, Croatie, République Tchèque, Serbie, Tunisie
- ▶ Réalisation de 80 missions dans le monde (Afrique, Amérique latine, Asie, Amérique du Nord et Europe)

Coopération avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Les modalités de la coopération avec l'OMS sont définies par une convention signée en 2005 et rattachée à un accord-cadre France-OMS. Elles portent essentiellement sur les vaccins et les médicaments anti-rétroviraux indiqués dans le traitement du SIDA, les antipaludéens, les antituberculeux, mais peuvent aussi concerner d'autres thèmes d'intervention comme les produits sanguins, les sérums d'origine animale, les organes, tissus et cellules. Pour les médicaments et vaccins, l'expertise de l'Agence se concentre essentiellement au niveau du système de pré-qualification des produits et des fabricants fournisseurs des Nations Unies, dont l'objectif est l'inscription sur une liste de références des produits distribués par les Agences des Nations Unies dans les pays en développement.

En 2007, l'Afssaps a poursuivi ses actions de coopération par sa participation à différentes missions OMS dans le domaine de la pré-qualification :

- ▶ audits de fabricants de médicaments (Afrique du Sud, Inde, Vietnam)
- ▶ audits d'autorités nationales de réglementation dans le domaine de la pré-qualification des vaccins, (Allemagne, Canada, États-Unis)
- ▶ pré-audits de laboratoires de contrôle des médicaments (Burkina-Faso, Maroc, Sénégal) en synergie avec les visites d'état des lieux effectuées dans le cadre des activités du Réseau franco-africain.

Sous l'égide de l'OMS, l'Afssaps a dispensé des formations sur les essais cliniques (Afrique du Sud et Zimbabwe), sur l'assurance-qualité destinée aux personnels des laboratoires nationaux de contrôle (15 pays d'Afrique et Liban), organisée au Maroc en liaison avec l'EDQM, et sur la pharmacovigilance (14 pays d'Afrique).

En outre, l'Afssaps a contribué à l'élaboration de manuels de référence dans différents domaines (grilles d'évaluation des autorités nationales de réglementation, grilles d'inspection des essais de bioéquivalence, procédures d'enregistrement des génériques) et d'un module de formation dédié à la réglementation des essais cliniques des vaccins.

Au total, en 2007, 42 agents de l'Afssaps se sont déplacés, à Genève ou dans les pays, pour assurer ces actions.

Autres domaines de coopération avec l'OMS

L'Afssaps mène aussi des actions d'ordre technico-réglementaire ou scientifique avec l'OMS dans le domaine des stupéfiants (traitement de la douleur par les analgésiques opiacés), de la contrefaçon (représentation au groupe IMPACT), des produits biologiques et des produits sanguins (action de représentation à des groupes d'experts). Elle répond également à des sollicitations ponctuelles sur des thèmes spécifiques telles la bonne gouvernance ou encore la standardisation des tests de diagnostics pour la maladie de Chaggas.

Coopération avec la Polynésie française

Depuis 2004, l'Afssaps entretient des échanges avec les autorités de santé en Polynésie française. Une première convention a été signée en juin 2005, une seconde en juillet 2007 pour une durée de deux ans. Elle vise la mise en place et le renforcement d'organisations et de modes de fonctionnement permettant d'assurer une qualité et une sécurité sanitaire optimale pour l'ensemble des produits de santé entrant dans le champ de compétences législatives et réglementaires de l'Afssaps, fabriqués, distribués ou utilisés en Polynésie française. Dans ce cadre, plusieurs thèmes d'intervention sont prévus : échange d'informations et d'avis réglementaires, juridiques et scientifiques, missions d'experts de l'Afssaps en Polynésie française, formation initiale et continue par l'accueil de stagiaires, soutien technique en réponse à des demandes spécifiques formulées par l'Autorité sanitaire de la Polynésie française.

Coopération avec le Réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité du médicament

Créé en 2004, le Réseau franco-africain des Laboratoires Nationaux de Contrôle Qualité est composé des laboratoires de contrôle des pays suivants : Algérie, Bénin, Burkina-Faso, Cameroun, France, Mali, Madagascar, Maroc, Niger, Sénégal, République démocratique du Congo, Tunisie. Depuis l'origine, l'Afssaps demeure impliquée puisqu'elle en assure l'animation. Ce programme reçoit l'entier soutien de l'OMS.

En 2007, des contacts ont été établis avec le Département européen de la qualité du médicament (EDQM, Conseil de l'Europe, Strasbourg) pour étudier la faisabilité d'une assistance de l'EDQM.

La contribution qu'apporte l'Afssaps dans ce domaine du contrôle est majeure, et concourt à l'objectif d'amélioration de l'accès aux médicaments de qualité dans les pays africains. Un nouvel axe de coopération sur la qualité du médicament (dossier d'enregistrement) et la lutte contre la contrefaçon, notamment dans le cadre d'un Partenariat public privé, est en cours de réflexion.

En 2007, le programme a été très fourni grâce aux efforts conjoints de l'Afssaps et l'OMS. Il a abouti à :

- 】 la réalisation d'une étude collaborative sur les antirétroviraux
- 】 la dispensation d'une formation en assurance qualité
- 】 la tenue de 2 ateliers techniques (retour de l'étude collaborative et suivi d'une non-conformité)
- 】 l'organisation de trois visites d'état des lieux effectuées conjointement avec l'OMS au Burkina Faso, au Sénégal et au Maroc
- 】 la réalisation d'un inventaire des équipements scientifiques de l'ensemble des LNCQ du Réseau.



Coopération franco-russe

L'Afssaps est investie dans le suivi du laboratoire russe de contrôle de qualité des médicaments, en partenariat avec le ministère de la Santé de la jeunesse et des sports, le ministère des Affaires étrangères et européennes, et l'Apro-mediq qui regroupe les industriels français implantés en Russie.

Le laboratoire, inauguré en 2004, dépend du Service Fédéral russe Rosdravnadzor. L'arrivée à Moscou en 2007 de la Conseillère pour les affaires sociales auprès de l'ambassade de France à Moscou a permis de relancer la coopération interministérielle et un *Memorandum* d'intention relatif à la coopération franco-russe en matière sanitaire et sociale a été signé le 16 novembre 2007. Cette coopération trouve désormais son cadre d'intervention, notamment avec la création d'un groupe de travail franco-russe dans le domaine sanitaire et social qui devrait se réunir à Paris durant le 1^{er} semestre 2008.

Coopération franco-chinoise

L'Afssaps coopère dans le cadre de deux accords intergouvernementaux :

- 】 l'un en matière de médecine traditionnelle chinoise, piloté par le ministère des Affaires étrangères et européennes. L'Afssaps a participé à la 1^{ère} réunion à Pékin du Comité de pilotage en novembre 2007. Un appel d'offre à des projets de recherche et développement sera lancé début 2008. L'Afssaps sera impliquée dans des processus liés à l'innovation (biomarqueurs), dans l'aide à l'élaboration de monographies des plantes sélectionnées, et ultérieurement dans l'évaluation des dossier soumis à enregistrement.
- 】 l'autre en matière de lutte contre les maladies émergentes signé en 2004, et complété par un avenant en octobre 2006. Cet accord piloté par le ministère des Affaires étrangères et européennes précise le niveau d'expertise de l'Afssaps en matière de réglementation dans le domaine de la sécurité biologique et de la biosécurité, notamment pour l'implantation d'un laboratoire P4 à Wuhan. 2007 a été une année de réflexion et de relance du projet dont les actions devraient démarrer dès le début de l'année 2008.

L'Afssaps est également liée à son homologue chinoise, la State Food and Drug Administration (SFDA), par un Protocole de coopération qui a essentiellement porté en 2007 sur les plantes médicinales et l'inspection. Les travaux se concrétisent notamment par l'inscription, pour la première fois en Europe, d'une dizaine de monographies de plantes chinoises aux pharmacopées européenne et française. L'Afssaps a également participé à la Conférence sino-européenne de Rome en juin 2007 sur la médecine traditionnelle chinoise. Dans le domaine de l'inspection, des échanges ont eu lieu et des projets de formations sont en cours.

Coopération dans les domaines technico-réglementaires et scientifiques

L'Afssaps participe aux activités d'organisations internationales visant l'harmonisation des réglementations. Ces actions renforcent la présence française et confèrent à l'Agence une reconnaissance de son expertise au niveau mondial.

En matière de stupéfiants et psychotropes

En mars 2007, l'Afssaps a participé à la 50^{ème} session de la Commission des stupéfiants de l'ONU. Cette Commission soumet chaque année au Conseil économique et social des Nations Unies (ECOSOC) des propositions de modification du contrôle international des stupéfiants, des psychotropes et des précurseurs de drogues. Sur proposition de l'OMS, la Commission a examiné la possibilité d'assouplir les mesures de contrôle international du Delta-9 Tétrahydrocannabinol (DELTA-9 THC), principe actif du cannabis, en raison d'un intérêt thérapeutique potentiel.

Une majorité de pays, dont la France, a souhaité que cette question soit réexaminée ultérieurement au vu de données cliniques complémentaires. La commission a également adopté un certain nombre de résolutions visant à lutter contre l'émergence de problèmes mondiaux, invitant les pays à :

- ▶ placer la kétamine sous contrôle national et mettre en place un système de vigilance de détection rapide des importations non souhaitées. En France, la kétamine est inscrite sur la liste des stupéfiants en France depuis 1997.
- ▶ accroître la surveillance des échanges de la plante *éphédra*, d'où sont extraits des substances utilisées dans la fabrication illicite de méthamphétamine (consommation particulièrement importante en Amérique du Nord et en Asie), ainsi que de l'acide phénylacétique, utilisé pour obtenir de la phénylacetone, également précurseur de méthamphétamine et d'amphétamine.

Par ailleurs, dans le domaine du transport de médicaments par les voyageurs sous traitement médical par des substances placées sous contrôle international, et suite à une initiative française, l'ONU a demandé, aux autorités compétentes, de communiquer à l'OICS leurs dispositions nationales pour publication dans une base de données consultable par les voyageurs et les autorités.

En matière d'inspection

Le PICS (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) a pour missions :

- ▶ l'harmonisation des référentiels des bonnes pratiques de fabrication et des méthodologies d'inspection
- ▶ la formation des inspecteurs
- ▶ la conduite d'un programme d'inspections conjointes
- ▶ l'échange d'information en matière d'inspection.

Il associe 31 autorités compétentes (AC) en matière d'inspection des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments humains et vétérinaires, et des principes actifs à usage pharmaceutique. L'essentiel des autorités représentées sont européennes, mais l'Afrique du Sud, l'Australie, le Canada, la Malaisie et Singapour sont également présentes. Le PICS est dirigé par un Comité des Officiels soutenu dans son action par un secrétariat basé à Genève. Un président et deux vice-présidents pilotent l'association notamment *via* un bureau exécutif. Jacques Moréas, adjoint au directeur de l'inspection et des établissements, assure depuis 2006 la présidence du PICS. Depuis peu, sous l'influence de son président, le PICS s'ouvre aux associations internationales d'industriels comme l'ISPE (25 000 adhérents à travers le monde) et le PDA (10 000 adhérents). Il vise aussi l'élargissement en développant des liens avec la Chine, la Corée du Sud, et l'Indonésie notamment.

Dans ce domaine, l'Afssaps apporte son concours actif à l'élaboration des aides-mémoires d'inspection dans le domaine des principes actifs et de la gestion des risques qualité.

LETTER

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Poursuivre l'amélioration du pilotage et de la gestion de l'établissement



- 134** La valorisation des ressources humaines
- 136** Une direction de l'administration et des finances renouvelée
- 137** La poursuite du développement de la démarche qualité
- 138** Les premiers résultats du Plan de développement du système d'information

La valorisation des ressources humaines



Valoriser les individus et les équipes et appuyer la démarche de modernisation de l'Afssaps

L'année 2007 aura été marquée par l'aboutissement de la réforme statutaire des personnels scientifiques de laboratoire, et par l'évolution de l'offre de service de la direction des ressources humaines. Ces actions visent en particulier à permettre d'atteindre les objectifs du premier Projet d'établissement dans le domaine de la valorisation des individus et des équipes, mais également à appuyer la démarche de modernisation de l'Agence. Elles sont venues enrichir une production d'actes et de prestations réalisées au quotidien dans un souci de qualité de service pour les agents, les directions et les experts.

L'aboutissement de la réforme statutaire des personnels scientifiques de laboratoire et les autres réformes statutaires

Réactivée en 2005, la réforme statutaire des personnels scientifiques de laboratoire a connu son aboutissement avec la parution du décret n°2007-671 du 2 mai 2007 et de l'arrêté associé. Cette réforme permet une revalorisation de la grille de rémunération et des carrières de ces personnels, en contrepartie de la mise en extinction du corps, au terme d'une période transitoire de sept ans. Pour ces sept prochaines années, des principes de gestion du corps des scientifiques ont été construits.

Cet aboutissement fait suite à un important travail de collaboration entre la direction générale, la direction des ressources humaines et les directions qui emploient cette catégorie de personnel. De très nombreux échanges ont également eu lieu avec les organisations syndicales et avec les partenaires institutionnels externes de l'Agence (ministères chargés de la santé, du budget, de la fonction publique).

La réforme s'est traduite par un reclassement de tous les personnels concernés dans les nouvelles grilles (74 agents concernés), et par le versement d'une prime exceptionnelle visant à compenser le retard pris dans la parution des textes.

Parallèlement, les réformes statutaires pour les catégories B et C des corps de fonctionnaires de laboratoire de l'Afssaps ont également été appliquées :

- pour les catégories B, la direction des ressources humaines a mis en application au cours du 1^{er} semestre 2007 les textes parus fin 2006 portant revalorisation des grilles indiciaires (arrêté du 24 novembre 2006)
- pour la catégorie C, la direction des ressources humaines a mis en application au cours du 1^{er} semestre 2007 les textes parus pour la revalorisation des grilles indiciaires et la fusion en un seul corps des aides de laboratoire et aides techniques de laboratoire, intitulé corps des adjoints techniques de laboratoire (décret n°2006-1762 du 23 décembre 2006 et décret n°2006-1458 du 27 novembre 2006).

La poursuite du développement de la gestion des ressources humaines

La consolidation de la formation professionnelle continue

L'élaboration du plan de formation 2007 a prolongé la nouvelle démarche engagée l'année précédente par la construction d'un plan de formation qui s'articule autour des objectifs du premier Projet d'établissement et de l'évolution des métiers prenant en compte le contexte de changement et de modernisation de l'Agence. Il a ainsi été bâti sur la base d'entretiens avec chaque directeur afin de définir les orientations stratégiques du plan en adéquation avec les besoins en développement des compétences de chaque direction.

Le plan de formation 2007 comprend 4 grands axes de développement de compétences, ainsi que la mise en œuvre de projets de formation transverses en liaison avec les projets importants de l'Agence comme la démarche qualité ou le plan de développement des systèmes d'information.

Concernant l'exécution du plan de formation 2007, on note que pour la première fois, les formations dans le domaine scientifique et technique représentent 30% des formations réalisées, atteignant ainsi l'un des objectifs du premier Projet d'établissement.

L'engagement dans la gestion prévisionnelle des emplois, des effectifs et des compétences

Le déploiement progressif d'une gestion prévisionnelle des emplois, des effectifs et des compétences est un des objectifs convenus dans le contrat de performance signé par l'Agence avec l'État au cours de l'année 2007. Dans cette perspective, des projets visant une démarche de clarification des emplois et des compétences sont engagés, par métier.

Au cours de l'année 2007, un premier projet concernant les métiers du secrétariat a été lancé. Des démarches exploratoires ont également été conduites sur les métiers de l'inspection et sur les fonctions de management. Enfin, les travaux engagés sur le chantier *Articulation des compétences internes et externes pour l'évaluation* constituent une phase préparatoire à un projet d'évolution à venir sur les métiers de l'évaluation.

Intensification de la prestation d'accompagnement des directions

La démarche de modernisation de l'Agence conduit à la nécessité de renforcer la pratique du management et l'organisation même de l'Afssaps. Afin d'accompagner ce changement, la direction des ressources humaines a développé une prestation d'appui aux managers dans le cadre de leurs réflexions organisationnelles. Cette prestation s'est traduite en 2007 par de nombreuses actions de conseil au quotidien, mais aussi par un accompagnement des démarches de changement dans certains secteurs de l'Agence. On peut en particulier mentionner l'accompagnement de la réflexion organisationnelle du département SURBUM et de l'unité hémovigilance de la DEMEB, ainsi que l'accompagnement du projet de service de la DAF.

Un dialogue social dense

Dans un contexte marqué à la fois par la finalisation de la réforme statutaire des personnels de laboratoire, et par des élections visant le renouvellement du mandat des représentants du personnel siégeant au comité technique paritaire, à la commission consultative paritaire et à une des commissions administratives paritaires, le dialogue social a été particulièrement intense en 2007.

Ainsi, 69 réunions ont été organisées avec les organisations syndicales, dont 19 réunions d'instances paritaires et 50 réunions de travail, d'échange ou d'information. Le nombre d'organisations syndicales présentes dans l'établissement (6) est également un facteur d'explication de la densité des échanges liés au dialogue social.

L'ensemble de ces démarches de développement de la politique des ressources humaines vient enrichir une production de l'activité quotidienne de gestion des ressources humaines. Ainsi, environ 1 300 actes administratifs ont été réalisés. Environ 7 700 vacations d'experts ont fait l'objet d'une rémunération. Et 120 actions de recrutements ont été conduites.

Répartition réelle des effectifs en 2007

Emplois fonctionnels	8
Pharmaciens inspecteurs de santé publique	22
Personnels scientifiques de laboratoire	69
Personnels techniques de laboratoire	63
Personnels contractuels	822
TOTAL	984

Une direction de l'administration et des finances rénovée



En cohérence avec les orientations du Projet d'établissement, la direction de l'administration et des finances a développé en 2007, au travers de son projet de service, une réflexion approfondie sur ses missions, ses tâches et la qualité des prestations de services qu'elle propose.

Initié à l'automne 2006, le projet de service a abouti à quatre conclusions :

» une clarification du positionnement de la direction de l'administration et des finances. L'organigramme a été simplifié, notamment pour clarifier le périmètre de compétence des entités qui composent la direction

» la nécessité de développer une culture de service et une démarche « client-fournisseur »

» l'importance de la capacité de conduite de projets pour répondre au besoin de décroisement des services, et fédérer et responsabiliser les équipes. Plusieurs projets ont été mis en place dans cette optique :

- un projet de centre d'appel au niveau logistique afin d'offrir un guichet unique pour le traitement des demandes internes et externes

- le lancement d'un projet visant à créer un « Infocentre » dans le contexte de contrôle de la performance induit par la LOLF, où toutes les données de gestion administrative et financière seront stockées au sein d'une même base de données fiabilisée

- l'initialisation d'une réflexion sur le développement durable et les possibilités offertes d'intégrer la question environnementale dans les actions de la direction de l'administration et des finances

- la définition d'une stratégie immobilière dynamique visant à homogénéiser et regrouper les services de l'Afssaps. L'année 2007 aura aussi été marquée par l'installation d'une clôture pour l'ensemble du site de Saint-Denis pour rendre plus sûres et plus fluides les entrées et sorties du personnel et des visiteurs à l'Agence.

» la reconnaissance des métiers des agents de la direction au travers de l'adoption de nouvelles fiches de poste et l'élargissement des compétences aux nouvelles technologies.

La poursuite du développement de la démarche qualité



Mettre en place et coordonner les outils d'aide au pilotage des activités



En 2007, la construction d'un système de management qualité (SMQ) fondé sur la norme ISO-9001 s'est poursuivie via la réalisation de documents descriptifs indispensables à la démarche, la mise en place d'outils d'aide au pilotage des activités et la communication, essentielle au succès d'une telle démarche.

Les réalisations sont le fruit de l'investissement de toutes les directions de l'Afssaps. Le caractère transversal de la démarche qualité s'illustre d'ailleurs par les réunions mensuelles de son comité de pilotage auxquelles participent des représentants de toutes les directions.

Sur le plan descriptif, l'Agence, outre sa cartographie de 19 processus, est maintenant dotée :

- › d'un manuel qualité qui présente son SMQ et les grandes lignes de son fonctionnement
- › de 19 fiches processus qui synthétisent les modalités de réalisation de ses 19 missions essentielles, mais aussi leurs finalités et les mesures de performance associées. De même, les sous-processus, partie d'activités subordonnée au processus ont été en grande majorité définis. Leur description se poursuivra en 2008
- › des procédures essentielles exigées par la norme ISO 9001.

Sur le plan des outils d'aide au pilotage, l'Agence a développé :

- › des revues de processus, revues de management durant lesquelles sont examinées les performances des processus et leur adéquation aux besoins. Ces revues mettent l'accent sur l'amélioration continue et sur les actions ou projets qui en découlent. Tous les processus ont ainsi été revus au moins une première fois en 2007. Les mêmes revues appliquées aux sous-processus ont débuté en fin d'année
- › un réseau d'auditeurs internes composé d'agents de l'Afssaps formés à la fois à la norme ISO 9001 et à l'audit interne de SMQ. Ce réseau, composé de 24 auditeurs réalisera à partir de 2008 les audits internes du système de management, dans un esprit de service aux pilotes et acteurs des processus analysés
- › un portail sur le site Intranet à des fins de partage de l'information.

La mise en place du SMQ s'apparente à une évolution de type culturel. Cette mise en place doit s'accompagner d'actions de communication variées. C'est ainsi que l'année 2007 a été jalonnée de communications de sensibilisation utilisant tous les médias à disposition : communication via le journal interne, communication périodique dans le cadre de réunions du personnel encadrant, cycle de présentation au personnel des directions de l'Agence.

Les directions déjà en possession d'un système descriptif ont poursuivi leurs actions propres. C'est ainsi que la DIE a entamé les modifications nécessaires à son système documentaire pour tenir compte de sa réorganisation du printemps 2007. Un suivi régulier de son système a également été initié. La DLC s'est distinguée par un audit EDQM sur son site de Montpellier, aux conclusions particulièrement satisfaisantes. Cet audit, qui s'est déroulé en juin 2007, n'a détecté aucune non-conformité majeure et a souligné, entre autres, l'implication du personnel dans l'amélioration du système qualité mis en place.

Les premiers résultats du Plan de développement du système d'information



2007 confirme la tendance et la dynamique affichée en 2006. Elle aura été marquée par la poursuite et la montée en charge de la réalisation des projets visant à informatiser les processus de l'AMM, et le lancement d'autres projets tout aussi essentiels et structurants pour l'Afssaps. 2007 aura été également l'année de révision et d'actualisation du premier Plan de Développement des Systèmes d'Information avec un alignement sur les objectifs stratégiques de l'Agence. Une nouvelle feuille de route décrit à présent les projets à terminer ou à engager sur les années 2008-2012.

Côté médicaments

AMM

Plus de 7 000 AMM ont été reconstituées avec toutes leurs annexes au format électronique dans le cadre du projet REX. Le rythme se poursuit à raison de 800 à 1 000 reprises par mois en vue d'un achèvement d'ici la fin de l'année 2008. Le projet ATHENA outillant le processus d'évaluation des demandes d'AMM et d'aide à la rédaction de leurs annexes (RCP notamment), est entré dans sa phase de réalisation. Enfin, le projet de soumission électronique des AMM sera bientôt en production sur un premier périmètre : PSURS, nouvelles demandes hors génériques nationaux, extensions d'indications.

Essais cliniques

La base des essais cliniques des médicaments et l'outil de suivi ont été finalisés à l'automne 2007 et vont être mis en production durant le premier semestre 2008. Les promoteurs bénéficient aussi d'une application permettant le téléchargement du formulaire nécessaire au paiement de la taxe et au dépôt du dossier à l'Agence.



Données complémentaires



- 142** Cartographie des instances scientifiques consultatives
- 144** Installation de trois nouvelles commissions
- 146** Synthèse d'activité des commissions
- 154** Panorama des textes législatifs et réglementaires publiés en 2007
- 157** Données financières 2007

Cartographie des instances scientifiques consultatives

Médicaments

- Commission d'autorisation de mise sur le marché
(31 groupes de travail)
- Commission nationale de la pharmacopée
(17 groupes de travail)
- Commission nationale de pharmacovigilance
- Commission chargée du contrôle de la publicité
et de la diffusion des recommandations
sur le bon usage du médicament
(1 groupe de travail)
- Commission nationale des stupéfiants
et des psychotropes
- Groupe d'experts sur les recherches biomédicales
portant sur le médicament
- Comité d'orientation pédiatrique

Dispositifs médicaux

- Commission nationale
des dispositifs médicaux
de diagnostic *in vitro*
- Commission nationale
des dispositifs médicaux
- Groupe d'experts sur les
recherches biomédicales
portant sur les dispositifs
médicaux

Cosmétiques

- Commission nationale
de cosmétologie
(4 groupes de travail)
- Groupe de travail sur les
recherches biomédicales
portant sur les produits
cosmétiques et sur l'évaluation
de la sécurité des produits
solaires

Produits biologiques

- Commission sur les produits de thérapies génique et cellulaire
- Commission nationale de biovigilance
- Commission nationale d'hémovigilance
- Groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles
- Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie génique
- Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie cellulaire de type cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstitution hématopoïétique
- Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie cellulaire à l'exclusion des cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstitution hématopoïétique
- Groupe d'experts sur la sécurité virale des produits de santé

Autres produits

- Groupe d'experts sur l'évaluation des risques et de l'efficacité de substances et produits biocides
- Groupe d'experts sur l'évaluation des risques des produits de tatouage

Groupes transversaux

- Commission chargée du contrôle de la publicité en faveur des objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé
- Comité de validation des recommandations de bonne pratique sur les produits de santé
(5 groupes de travail + 1 comité de qualification des protocoles thérapeutiques temporaires)
- Groupe de travail innovation non clinique

Installation de trois nouvelles commissions

La commission de thérapie génique et cellulaire

La commission de thérapie cellulaire et génique donne un avis au Directeur général concernant :

› toute demande d'autorisation d'établissements ou organismes effectuant les activités de préparation, de transformation, de conservation, d'importation, d'exportation de distribution et de cession des cellules, des produits de thérapie cellulaire et des produits de thérapie génique qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments fabriqués industriellement (en pratique, évaluation sur dossier et avis de l'inspection)

› toute demande d'autorisation de procédés de préparation, de conservation et de transformation des cellules ainsi que des produits de thérapie cellulaire et de thérapie génique qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments fabriqués industriellement (en pratique, évaluation des aspects relatifs à la qualité, sécurité, efficacité de la préparation cellulaire)

› toute demande de renouvellement, toute suspension et tout retrait des autorisations précitées

› toute demande d'autorisation, de modification ou de renouvellement d'autorisation.

Elle comprend 12 personnalités scientifiques. Son président est Jean-Louis Prugnaud.

L'évaluation repose sur la qualité, la sécurité, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque des produits de thérapie cellulaire et génique. Les experts sont sollicités pour :

› évaluer les dossiers de demande d'autorisation des produits de thérapie cellulaire et génique

› répondre à des questions spécifiques soulevées par l'examen de ces dossiers

› rédiger un rapport d'expertise en vue d'une délibération par la commission sur le risque lié à l'utilisation de ces produits, à la sécurité d'emploi et à leur qualité.

Selon la compétence de l'expert son rapport pourra porter sur la partie qualité (Q), sécurité (S) ou efficacité (E). Dans de nombreux cas certains points de l'évaluation se croisent (Q/S ou S/E) et la discussion collégiale au sein de la commission permet de finaliser leur évaluation.

La commission nationale de biovigilance

La commission nationale de biovigilance est le forum de discussion pour définir les grandes orientations et priorités de la biovigilance au regard notamment du bilan des informations recueillies par la cellule de biovigilance de l'Afssaps mais également des résultats des enquêtes et études qui auront pu être mises en œuvre.

Ses membres, experts spécialistes dans les différents domaines de la biovigilance mais également représentants des institutions impliquées dans les activités de greffe (ABM, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Direction générale de la santé) ont été nommés par arrêté en septembre 2006. Son président est Didier Samuel.

En 2007, la commission s'est réunie 2 fois. Pour son premier mandat de 3 ans, la commission s'est fixée comme principal objectif d'élaborer, de valider et de faire connaître aux acteurs du réseau de biovigilance l'ensemble des outils indispensables au bon fonctionnement du réseau (fiche de déclaration de biovigilance, rapport de synthèse et rapport annuel de biovigilance, bonnes pratiques).

La commission nationale d'hémovigilance

Créée par le décret 2006-99 du 1^{er} février 2006 relatif à l'Etablissement français du sang et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique, la commission nationale d'hémovigilance a siégé pour la première fois le 8 juin 2007. La commission est composée de 5 membres de droit (Afssaps, DGS, CTSA, DHOS, EFS) et de 23 membres titulaires choisis parmi des personnalités scientifiques compétentes dans différents domaines cliniques et biologiques en rapport avec la transfusion sanguine. Son président est André Lienhart.

Elle a pour missions de :

- 】 donner un avis sur le bilan des informations recueillies : déclarations d'incidents et d'effets indésirables, conclusions et bilans des groupes de travail rattachés à la commission,
- 】 proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et en évaluer les résultats,
- 】 donner un avis au Directeur général de l'Afssaps sur les mesures prises ou à prendre pour prévenir la survenue ou la répétition de tout incident ou effet indésirable,
- 】 adopter le rapport annuel d'hémovigilance

Le ministre chargé de la Santé peut la saisir sur toute question ayant trait à son domaine de compétences.



Synthèse d'activité des commissions

La commission nationale d'autorisation de mise sur le marché

La commission d'autorisation de mise sur le marché donne un avis au Directeur général de l'Afssaps concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les modifications d'AMM, les renouvellements, les retraits, les demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de type cohorte, les modifications d'office d'AMM dans l'intérêt du malade ou pour tout autre motif de santé publique, les demandes d'enregistrement des médicaments homéopathiques...

La commission d'AMM est également consultée pour les protocoles thérapeutiques temporaires dans le cadre des médicaments onéreux hors T2A, les plans de gestion de risque, les fiches patients et les recommandations sur le médicament, les rapports publics d'évaluation, les importations parallèles, le caractère indispensable des médicaments en rupture de stock ou faisant l'objet d'une abrogation d'AMM ou d'un arrêt de commercialisation...

Elle est présidée par le Professeur Daniel Vittecoq.

La diversité de ses activités ainsi que le nombre de dossiers de demandes d'AMM ou de modifications d'AMM (nationales ou européennes) obligent la commission à un rythme soutenu de séances. En 2007, elle s'est réunie à 20 reprises.

Parmi les dossiers marquants, on peut citer l'octroi de l'AMM à la forme gélule de la méthadone, la réévaluation du bénéfice/risque des spécialités Agreal®, Trasylol® et Viracept®, ou encore la participation à la réflexion sur la substitution des médicaments génériques d'antiépileptiques...

L'année 2007 aura été également marquée par la mise en ligne régulière et systématique de comptes rendus de

la commission dans un délai d'environ 90 jours après la séance. Ce délai de publication devrait être réduit en 2008 mais demeure néanmoins contraint par le délai incompressible nécessaire à la notification aux demandeurs des décisions prises suite à l'avis de la commission.

Parmi les évolutions du fonctionnement de la commission d'AMM et à la mesure du contexte européen, un retour d'information systématique des réunions du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a été effectué par les représentants français du comité. De la même manière, la programmation de l'ensemble des parties d'un dossier à l'ordre du jour d'une séance unique de la commission d'AMM a été systématisée. Enfin, les membres de la commission d'AMM disposent désormais d'un outil électronique sécurisé de mise à disposition des documents soumis à leur examen.

La commission nationale de pharmacovigilance

La commission nationale de pharmacovigilance est chargée d'évaluer les informations relatives aux 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 nouvelle commission nationale de pharmacovigilance a été nommée par arrêté du 24 août 2007 et s'est réunie pour la première fois au mois de novembre 2007. Elle est présidée par le Professeur Louis Merle.

En 2007, la commission nationale de pharmacovigilance a examiné 24 dossiers. Neuf nouvelles enquêtes et 15 suivis nationaux ont été mis en place. 62 spécialités correspondant à 24 principes actifs font l'objet d'un suivi national dans le cadre d'un plan de gestion des risques.

Par ailleurs, 4 ATU de cohorte ont débuté en 2007, 4 ont été arrêtées et 5 poursuivies. De plus, une ATU de cohorte, débuté en 2007, a été arrêtée en cours d'année. Concernant les ATU nominatives protocolisées, 3 ont été arrêtées en 2007, 1 a débuté et 2 sont en cours.

Spécialités ayant fait l'objet d'un suivi dans le cadre d'un PGR

】 Acomplia (rimonabant)
】 Arixtra (fondaparinux)
】 Vaccin BCG SSI
】 Benfluorex
】 Buflomédil génériques
】 Buprénorphine
】 Byetta (exénatide)
】 Cervarix (vaccin papillomavirus humain)
】 Champix (varénicline)
】 Cymbalta (duloxétine)
】 Exjade (déférasirox)
】 Gardasil (vaccin papillomavirus humain)
】 Intrinsa (testostérone)
】 Januvia (sitagliptine)
】 Lyrica (prégabaline)
】 Méthadone gélules
】 Minirinmelt/Minirin (desmopressine)
】 Orenzia (abatcept)
】 Procoralan (ivabradine)
】 Protopic (tacrolimus)
】 Revlimid (lénalidomide)
】 Ritaline/Concerta (méthylphénidate)
】 Tysabri (natalizumab)
】 Xyrem (oxybate de sodium)

Parmi les principaux dossiers examinés par la commission nationale de pharmacovigilance, on peut citer :

- 】 Zyvoxid® (linézolide) : sécurité d'emploi et présentation de l'étude de phase III A5951060
- 】 Neuriplège® (chlorhydrate de chlorproéthazine) : retrait d'autorisation de mise sur le marché
- 】 Médiator® (chlorhydrate de benfluorex) : mise à jour des données de pharmacovigilance, résultats de la réévaluation du bénéfice / risque et résultats de l'étude d'utilisation
- 】 Célance® (pergolide) : valvulopathies cardiaques
- 】 Zyban® (chlorhydrate de bupropion) : sécurité d'emploi
- 】 Arixtra® (fondaparinux) : sécurité d'emploi
- 】 Les vaccins contre l'hépatite B : résultats d'une étude menée sur la cohorte neuropédiatrique KIDSEP / état d'avancement de l'évaluation, par un groupe d'experts, de la faisabilité d'études expérimentales dans la recherche d'un lien de causalité potentiel entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques/bilan actualisé des notifications spontanées d'affections démyélinisantes centrales et périphériques colligées chez l'enfant de 16 ans ou moins vacciné contre le VHB depuis la mise sur le marché des vaccins contre le VHB jusqu'au 31 décembre 2006
- 】 Stamaril® (virus de la fièvre jaune atténué) : effets indésirables neurotropes et viscérotropes/mise à jour et point sur l'information aux usagers

» Sibutral® (sibutramine) : nouvelle réévaluation des conditions de prescription et de délivrance

» Octagam® (immunoglobuline humaine normale) : effets indésirables

» Bleu patenté V Guerbet (bleu patenté V sodique) : réactions anaphylactiques

» Gemzar® (gemcitabine) : atteintes cutanées, vasculaires et hépatiques

» Antipsychotiques : entérocolites nécrosantes

» Vaccin BCG SSI : effets indésirables

» Champix® (varénicline) : effets indésirables

Enfin, plusieurs dossiers ont fait l'objet d'un échange au sein de la commission :

» risques fœtotoxiques liés à l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

» réévaluation européenne des effets indésirables hépatiques rapportés chez des patients traités par le nimésulide, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

» Trasylo® (aprotinine) : suspension de la commercialisation mondiale

» Protelos® / Osseor® (ranélate de strontium) : syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes est chargée d'évaluer les risques de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits ainsi que leurs conséquences pour la santé publique. Son président est Michel Mallaret. Le décret n°2005-157 du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique, a modifié la composition de la commission en lui ajoutant un nouveau membre de droit en la personne du directeur des affaires criminelles et des grâces (ou son représentant).

Avis rendus en 2007 destinés à :

» la commission d'autorisation de mise sur le marché :

- avis sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® (clonazépam), sur la réduction de la taille du conditionnement de Rivotril® (forme comprimé) et sur la mise en place d'un conditionnement unitaire pour le modèle hospitalier.
- proposition de modifier la galénique de la forme buvable du Rivotril®, par l'ajout d'un colorant et la dilution de la solution afin de limiter son utilisation dans la soumission chimique.
- proposition d'évaluer l'interaction médicamenteuse entre Praxinor® et les dérivés de l'éphédrine.

» la Direction générale de la santé :

- proposition d'inscription de l'oripavine sur la liste des stupéfiants.
- proposition d'inscription de la benzylpipérazine sur la liste des stupéfiants.
- avis sur l'arrêté d'application de l'article L.162-4-2 du Code de la Sécurité sociale (CSS) fixant la liste des médicaments susceptibles de faire l'objet d'un mésusage, d'un usage détourné ou abusif et pour lesquels la prise en charge par l'assurance maladie sera soumise à l'obligation d'indiquer sur chaque prescription le nom du pharmacien choisi par le patient ainsi que, dans certains cas, à l'élaboration du protocole de soins prévu par l'article L.324-1 du CSS.

» la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC) :

- avis sur le classement de la phénacétine sur la liste de surveillance particulière des précurseurs chimiques.

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes a également rendu des avis au niveau européen et international :

» au Groupe Horizontal Drogue du Conseil de l'Union européenne :

- avis sur le potentiel d'abus et de dépendance ainsi que sur la toxicité de la benzylpipérazine (septembre 2007).

» la commission des stupéfiants de l'ONU :

- avis défavorable au transfert du dronabinol du tableau II au tableau III de la Convention internationale de l'ONU de 1971 sur les substances psychotropes (mars 2007).

La commission nationale de matériovigilance

Le mandat des membres de la commission nationale de matériovigilance (CNM) est arrivé à échéance le 1^{er} mai 2007, et la dernière séance de la commission s'est tenue le 25 avril. Cette commission était assistée dans ses travaux par 9 sous-commissions techniques. Son président était le Professeur Guy Frija.

Cette commission était la seule instance nationale consultative en matière de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux et avait pour mission d'évaluer les informations sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux. Il est très vite apparu nécessaire d'élargir ses missions à la surveillance du marché dont l'objet est de vérifier la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par les directives européennes. Lors de son dernier mandat la CNM a été amenée à traiter des sujets de vigilance et de surveillance du marché.

Le décret du 10 septembre 2007 portant création de la commission nationale des dispositifs médicaux, remplaçant la CNM, prend en compte l'élargissement des missions à la surveillance du marché. La nouvelle commission a été installée en janvier 2008.

Avis rendus par la commission en 2007

» **Compatibilité entre les dispositifs médicaux et leurs accessoires** : régulièrement sollicitée sur la question de la compatibilité de dispositifs médicaux mis sur le marché par des fabricants différents, l'Afssaps a présenté une information à l'attention des exploitants, des acheteurs, des utilisateurs et des fabricants validée par la CNM et soumise à enquête publique.

» **Implants de chambre antérieure pour la correction de myopie et presbytie** : des cas de pertes de cellules endothéliales de cornée, ayant nécessité pour certains patients une greffe de cornée ont été rapportés, deux à trois ans après l'implantation de lentilles intra-oculaires de chambre antérieure. Ces pertes étant asymptomatiques au départ, la CNM a émis un avis favorable pour la réalisation, par tous les fabricants de ce type d'implant, d'une étude rétrospective des patients implantés afin d'évaluer la fréquence de ces incidents.

» **Recommandations concernant l'utilisation de pompes à insuline externes** : le groupe de travail « diabète » a été mis en place pour évaluer la performance des dispositifs médicaux utilisés dans le traitement du diabète. Une étude a été initiée pour répondre aux arrêts de perfusion au cours de traitements par pompe à insuline externe signalés dans le cadre de la matériovigilance. Deux documents - un bilan et des recommandations - ont été validés par la commission avant publication.

» **Libération paramétrique de charges traitées à l'aide du stérilisateur Sterrad (Advanced Sterilization Products)** : en mai 2004, l'Afssaps avait évalué les conditions d'utilisation du stérilisateur Sterrad. L'analyse des données présentées par le fabricant avait conduit l'Afssaps à considérer que la libération des dispositifs médicaux stérilisés par le Sterrad devait impérativement se baser sur la lecture d'indicateurs biologiques. Advanced Sterilization Product a présenté en 2007 les résultats d'études complémentaires justifiant la possibilité pour les utilisateurs d'adopter un mode de libération paramétrique. La commission a accepté la démonstration de conformité à la norme en vigueur permettant la libération paramétrique des charges traitées sous réserve de la réalisation d'un protocole complet de validation et de l'utilisation d'un système de monitoring indépendant. En outre le dispositif Sterrad ne devra être employé que dans un strict respect des préconisations du fabricant, notamment en termes de type de dispositifs à traiter et de dimensionnement de ces derniers.

» **Non remise en cause de l'utilisation des clips Hem-o-lok dans la ligature de l'artère rénale lors des néphrectomies laparoscopiques sur donneurs vivants** : à la suite de trois décès sur donneurs survenus hors France entre 2001 et 2005, la société Teleflex a décidé de contre-indiquer les clips de ligature Hem-o-lok dans les néphrectomies laparoscopiques sur donneurs vivants. Les investigations menées conjointement par l'Afssaps et l'Agence de la biomédecine ont fait apparaître qu'un arrêt de l'utilisation de ces clips pourrait présenter un risque dans la mesure où les alternatives, dans cette indication, sembleraient moins sûres et moins efficaces.

La non remise en cause de l'utilisation des clips Hem-o-lok dans la ligature de l'artère rénale lors des néphrectomies laparoscopiques sur donneurs vivants, sous réserve d'un recueil systématique de tous les incidents et d'un rappel des règles d'utilisation a donc été entérinée par la commission.

Informations/ recommandations

» **Recommandation concernant l'utilisation des stylos injecteurs de médicaments** : en octobre 2006, la Haute Autorité de Santé a attiré l'attention de l'Afssaps sur le fait que les précautions formulées dans la recommandation Afssaps de 2004 concernant l'utilisation des stylos injecteurs de médicaments n'étaient pas suivies. Cette information recommande aux professionnels de santé d'utiliser des seringues pour éduquer leurs patients à l'auto-administration de médicaments. Les experts ont considéré qu'outre le fait que certains établissements choisissent volontairement de ne pas suivre les recommandations émises, certaines présentations d'insuline ne peuvent être utilisées qu'avec des stylos injecteurs, ce qui rend la recommandation difficilement applicable. De plus, les nouvelles aiguilles disponibles pour certains stylos injecteurs présentent les mêmes garanties de sécurité que les aiguilles standards. La commission a donné son accord de principe pour une mise à jour de la recommandation, dans le but de rendre possible l'utilisation de stylos injecteurs munis d'aiguilles sécurisées.

» **Lentilles de contact et produits d'entretien** : de nombreuses infections oculaires graves liées à l'utilisation de lentilles de contact et de leurs produits d'entretien ont été observées, sans pour autant être signalées en matériovigilance. La commission nationale a donc entériné le principe d'une enquête sur les kératites chez les porteurs de lentilles se présentant dans les services d'urgences ophtalmologiques. L'objectif de cette enquête est d'évaluer, sur une période donnée, la fréquence des kératites chez les porteurs de lentilles, de décrire leur gravité et la distribution en fonction des types de lentilles et de produits d'entretien utilisés. Les résultats seront connus en 2008.

» **Recommandations sur les lève-personnes** : les lève-personnes sont à l'origine de nombreux accidents, en particulier de chutes de personnes, dont certains très graves. Plus de la moitié de ces incidents rapportés dans le cadre de la matériovigilance sont liés à un manque d'entretien préventif des dispositifs et/ou à un défaut d'utilisation. Les incidents sont surtout dus à des chutes de l'axe de suspension par rupture, désadaptation, ou détachement de l'élément de levage et des défauts de la structure. Les causes principales de ces incidents sont la rupture d'une soudure ou d'une articulation, le fléchissement du bras, la rupture du vérin. Un groupe d'experts, mis en place par l'Afssaps, a travaillé à partir des données recueillies lors de l'évaluation des accidents et des connaissances de terrain. Ce travail a abouti à l'élaboration d'un document de sensibilisation des utilisateurs, acheteurs, et responsables de la maintenance, qui comprend notamment des recommandations concernant l'entretien préventif et l'utilisation des lève-personnes. Ce document est disponible sur le site internet de l'Afssaps.

La commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

La commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (CNDMDIV) a pour mission de participer à l'évaluation des informations sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, de participer à la veille technologique, de donner un avis à la demande du Directeur général de l'Afssaps sur les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents ou les risques d'incidents se reproduisent, sur les programmes et résultats des contrôles et des évaluations menées dans le cadre de la surveillance du marché et à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ainsi que sur les normes qui s'y appliquent. Son président est le Professeur Marc Delpech. Les membres de la commission ont été nommés en janvier 2005. Elle s'est réunie à trois reprises en 2007. La dernière séance a marqué la fin de ce premier mandat.

Au total, la commission s'est réunie 9 fois depuis 2005 et a traité 69 sujets (15 pour avis et 54 pour information, suivi, discussion). Sept groupes de travail mandatés par la commission ont mené des réflexions sur des thèmes divers : impact clinique, veille et innovation, réactovigilance, automates de laboratoire, autotests, diabète, anatocytopathologie. Les groupes « impact clinique » et anatocytopathologie ont terminé leurs travaux.

Principaux thèmes abordés en 2007

- › Tests rapides VIH
- › Mise sur internet du portail dédié aux dispositifs utilisés en diabétologie
- › Mise en conformité des flacons et notices des tests de dépistage rapide du streptocoque groupe A contenant du nitrite de sodium
- › Recherche biomédicale et collections d'échantillons dans le domaine des DMDIV.

La commission de cosmétologie

La commission de cosmétologie a été renommée par l'arrêté du 18 avril 2007 et s'est réunie 3 fois en 2007 sous la présidence de Jean-Pierre Reynier. Elle est chargée de donner un avis au Directeur général concernant notamment :

- › la fixation des listes des substances, des colorants, des conservateurs, des filtres UV susceptibles d'être utilisés ou interdits dans la composition des produits cosmétiques
- › les demandes de dérogation d'inscription d'un ingrédient sur l'étiquetage des produits cosmétiques
- › les informations relatives aux effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques dont l'Afssaps a connaissance.

Elle peut en outre, sur demande du ministre de la Santé, du Directeur général de l'Afssaps, ou de sa propre initiative, formuler des avis sur la sécurité des produits cosmétiques, leur composition, et la toxicité des ingrédients entrant, ou susceptibles d'entrer, dans la composition de produits cosmétiques.

Travaux 2007

- › Avis rendus sur plusieurs catégories d'ingrédients cosmétiques :
 - certains terpénoïdes (camphre, menthol, eucalyptol) aboutissant à des recommandations sur l'évaluation de la sécurité d'emploi de produits cosmétiques en contenant destinés aux nourrissons et jeunes enfants
 - des conservateurs (formaldéhyde)
 - certains actifs (palmitate de retinol, L-carnitine)
 - des substances nouvelles (Corapan, L-glutamyl tryptamine, Tégudorphine)
 - glyoxal, substance classée cancérigène, mutagène, reprotoxique de catégorie 3 pour laquelle une opinion du SCCP, favorable à son utilisation dans les produits cosmétiques a été rendue.

Avis portés à la connaissance de la commission européenne

- › 3 demandes de dérogation d'inscription d'ingrédient sur l'étiquetage des produits cosmétiques jugées non recevables
- › Prise d'une décision de police sanitaire relative au retrait et à l'interdiction de la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit et l'utilisation de dentifrices auxquels a été incorporé du diéthylène glycol en tant qu'ingrédient
- › Poursuite de la réflexion portant sur les méthodes utilisées en clinique en vue de vérifier l'absence de potentiel allergisant.

La commission chargée du contrôle de la publicité

La commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments s'est réunie 13 fois durant l'année 2007 sous la présidence du Professeur Pascale Jolliet. Cette commission émet des avis sur les publicités en faveur des médicaments et des produits autres que les médicaments revendiquant des propriétés bénéfiques à la santé. Concernant la communication destinée au public, les publicités font l'objet d'un contrôle préalable par l'Afssaps sous la forme d'une demande de visa. En revanche, les publicités à destination des professionnels sont contrôlées postérieurement à leur diffusion après dépôt à l'Afssaps.

Concernant la publicité à destination des professionnels de santé

La commission de contrôle de la publicité a émis 24 avis sur l'année 2007 dont 14 avis d'interdiction (concernant 45 publicités) et 10 avis de mise en demeure de modifier les documents promotionnels (concernant 46 publicités). Ces avis ont conduit à 15 décisions d'interdiction signées par le Directeur général de l'Afssaps (concernant 53 publicités) et 9 courriers de mise en demeure de modifier les documents (concernant 34 publicités). À noter que 3 avis (concernant 3 dossiers) rendus par la commission fin 2006 ont fait l'objet de décision en 2007 et que 3 avis rendus (concernant 7 dossiers) par la commission fin 2007 n'ont pas fait l'objet de décision en 2007.

Les classes thérapeutiques concernées par les décisions d'interdiction en 2007 se répartissent de la façon suivante : système cardiovasculaire 47 %, infectiologie 14 %, dermatologie 14 %, ophtalmologie 14 %, gastro-entérologie 8 % et hématologie 8 %.

Les décisions d'interdictions ont été motivées par le non respect de l'AMM (60 %), par une présentation non objective du médicament (60 %), par le non respect du bon usage (14 %) et la protection de la santé publique (8 %).

Les principaux motifs retenus dans les interdictions sont :

- » extension de la population cible
- » mise en exergue de propriétés cliniques non démontrées
- » minimisation des effets indésirables
- » cas cliniques ne permettant pas d'orienter objectivement le prescripteur ou arbre décisionnel à visée diagnostique incomplet
- » revendication d'une efficacité dans une sous-population non validée
- » insuffisance du niveau de preuve d'une étude
- » présentation biaisée de résultats d'études cliniques (sous-groupes, critères secondaires sans bénéfice sur critère principal, comparaison issue d'études non superposables).

La commission a également modifié la recommandation de publicité relative aux antibiotiques (anciennement libellée « anti-infectieux »).

Publicité des médicaments destinée au grand public

La commission émet des avis sur des projets de publicité auprès du grand public faisant l'objet d'un contrôle *a priori* (délivrance d'un visa). Ces visas concernent les publicités en faveur des médicaments (visa GP), ainsi que des préservatifs (visa PR).

Au cours de l'année 2007, la commission a examiné 943 demandes de visa GP, pour lesquelles elle a prononcé 364 avis favorables à l'octroi du visa, 499 avis favorables à l'octroi du visa assorti de corrections et 30 propositions de refus. 45 demandes de visa ont fait l'objet d'un sursis à statuer et 5 demandes n'entraient pas dans le champ du visa GP. En outre, la commission a examiné 27 demandes de visa PR, pour lesquelles elle a émis 11 avis favorables et 16 avis favorables assortis de corrections.

Ces avis ont conduit le Directeur général de l'Afssaps à octroyer 375 visas (39 %), 521 visas assortis de corrections (54 %) et à prendre 24 décisions de refus de publicité (2 %).

Les 24 décisions de refus de visa GP ont été motivées par le fait que les publicités ne respectaient pas les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché et ne favorisaient pas le bon usage du médicament (25 %), comportaient des éléments se référant à une recommandation émanant de professionnels de santé ou de personnalités connues (25 %), ne présentaient pas le médicament de façon objective (21 %), constituaient de la publicité pour des spécialités dont au moins une des présentations est remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie (17 %) et comportaient des offres de primes, objets ou d'avantages matériels directs ou indirects (13 %).

De nouveaux supports promotionnels ont été acceptés :

- » pour l'officine : dérouleur de ruban adhésif et tapis de souris
- » habillage pour fontaine-à-eau
- » e-mailing.

La commission a également adopté une recommandation relative à la publicité auprès du public en faveur des médicaments veinotoniques, dans le but d'accompagner le déremboursement de ces spécialités à compter de janvier 2008.

Publicité des produits autres que les médicaments destinée au grand public

La commission émet des avis sur les publicités en faveur 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 (visa PP).

La commission a examiné 108 demandes de visa PP, ayant conduit à 33 visas (31 %), 61 visas assortis de corrections (56 %), 13 refus de visa (12 %). Les demandes de visa PP concernaient des produits cosmétiques (94 %) et des tests de grossesse (6 %).

La commission en faveur des objets appareils et méthodes

La commission émet des avis sur la publicité ou la propagande, sous quelque forme que ce soit, relative aux objets, appareils et méthodes 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. Son président est Olivier Bailliar.

Ces publicités font l'objet d'un contrôle *a posteriori*, sur saisine de l'Afssaps ou autosaisine. Lorsqu'il n'est pas établi que lesdits objets, appareils et méthodes possèdent les propriétés annoncées, la commission peut proposer au Directeur général de l'Afssaps une interdiction de tout ou partie de la publicité.

Elle peut également proposer de soumettre cette publicité ou propagande à l'obligation de mentionner des avertissements et précautions d'emploi nécessaires à l'information du consommateur.

Au cours de l'année 2007, la commission a examiné 34 publicités concernant 106 objets, appareils et méthodes. Après analyse des pièces justificatives fournies par les firmes concernées, la commission a prononcé des avis d'interdiction ayant conduit à 22 décisions d'interdiction de l'Afssaps.

Parmi les 34 dossiers étudiés, 56 % étaient issus d'une autosaisine de l'Afssaps, 15 % provenaient de saisines anonymes, 12 % d'administrations, 12 % d'instances de professionnels de santé et 6 % de particuliers.

Les décisions d'interdiction de publicité ont concerné essentiellement des objets, appareils et méthodes revendiquant des bénéfices dans les domaines suivants :

- 】 affections multiples : 55 %
- 】 perte de poids : 18 %
- 】 rhumatologie : 14 %
- 】 sevrage tabagique : 5 %
- 】 pathologies ou dérèglements physiologiques liés aux ondes émises par les téléphones portables ou autre appareil : 5 %
- 】 divers : 5 %

Il s'agissait de publicités en faveur d'objets, appareils ou méthodes de magnétothérapie (27 %), de méthodes pratiquées dans des instituts (18 %), de textiles (14 %), d'oreillers ou coussins (9 %), d'objets, d'appareils ou de méthodes d'acupuncture (9 %), de dispositifs destinés à neutraliser les ondes émises par notamment les téléphones portables (5 %), de méthodes annoncées comme développées dans des ouvrages (5 %) et autres objets, appareils ou méthodes (14 %).

La commission nationale de la pharmacopée

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 27 membres, elle s'est réunie en juillet et en novembre 2007 sous la présidence de Patrick Rambourg. En avril 2007, la commission nationale a été renommée, sa composition ayant été redéfinie en septembre 2006. En juin 2007, 17 groupes de travail rattachés à la commission ont été créés et nommés, 6 groupes pour des travaux à vocation majoritairement nationaux et 11 groupes destinés à travailler sur des projets de monographies d'origine européenne (composition publiée au Journal Officiel).

Pharmacopée française

Ses travaux conduisent à la publication de textes strictement nationaux, applicables par arrêtés ministériels publiés au Journal Officiel. Les travaux français sont essentiellement menés dans le domaine des plantes médicinales et leurs préparations (huiles essentielles, extraits, teintures...),

de l'homéopathie, des préparations allergènes et du formulaire national. L'essentiel de la normalisation sur la qualité des matières premières à usage pharmaceutique est actuellement réalisé à l'échelon européen.

Pharmacopée européenne

Les textes de la pharmacopée européenne sont réglementairement opposables et directement applicables en France.

L'Afssaps est représentée aux 3 sessions annuelles de la commission de la pharmacopée européenne via son chef de délégation française (responsable de l'Unité pharmacopée de l'Afssaps), assisté de deux experts nationaux. Ils soutiennent les positions scientifiques dégagées lors des travaux à visée européenne de la commission et des groupes d'experts nationaux. En 2007, au cours des trois sessions annuelles de la pharmacopée européenne organisées par la Direction européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (Conseil de l'Europe - Strasbourg), 328 textes ont été adoptés pour publication dans la pharmacopée européenne.

En 2007, 159 experts français ont participé aux travaux de la pharmacopée : 55 réunions françaises ont été organisées et un total de 403 projets de monographies y a été étudié. Ces textes sont soit d'origine européenne (216 projets), soit d'origine française (187 projets). Dans le premier cas, des commentaires consensuels nationaux (industriels, académiques et autorités d'enregistrement, d'inspection et de contrôle) sont recueillis et synthétisés par l'autorité nationale de pharmacopée (Afssaps). Dans le 2^{ème} cas, les textes français sont élaborés et validés par les experts de la commission nationale de pharmacopée et sont destinés à être publiés dans la pharmacopée française.

Panorama des textes législatifs et réglementaires publiés en 2007

Textes communautaires

Médicaments

- 】 Règlement (CE) no 658/2007 de la Commission du 14 juin 2007 concernant les sanctions financières applicables en cas d'infraction à certaines obligations fixées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil
- 】 Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

- 】 Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides
- 】 Directive 2007/51/CE du Parlement européen et du Conseil du 25 septembre 2007 modifiant la directive 76/769/CEE du Conseil concernant la limitation de la mise sur le marché de certains dispositifs de mesure contenant du mercure

Produits cosmétiques et de tatouage

- 】 Directive 2007/1/CE de la Commission du 29 janvier 2007 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue de l'adaptation de son annexe II aux progrès techniques
- 】 Directive 2007/17/CE de la Commission du 22 mars 2007 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue de l'adaptation de ses annexes III et VI au progrès technique
- 】 Directive 2007/22/CE de la Commission du 17 avril 2007 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil, concernant les produits cosmétiques, aux fins d'adapter ses annexes IV et VI au progrès technique
- 】 Directive 2007/53/CE de la Commission du 29 août 2007 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue de l'adaptation de son annexe III au progrès technique
- 】 Directive 2007/54/CE de la Commission du 29 août 2007 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue d'adapter ses annexes II et III au progrès technique
- 】 Rectificatif à la directive 2007/54/CE de la Commission du 29 août 2007 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue d'adapter ses annexes II et III au progrès technique
- 】 Directive 2007/67/CE de la Commission du 22 novembre 2007 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil relative aux produits cosmétiques, en vue de l'adaptation de son annexe III au progrès technique
- 】 Communication de la Commission concernant la date d'application obligatoire de la mise à jour de l'inventaire et de la nomenclature commune des ingrédients employés dans les produits cosmétiques

Textes nationaux

Textes transversaux

- 】 Loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur
- 】 Loi n° 2007-1544 du 29 octobre 2007 de lutte contre la contrefaçon
- 】 Loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008
- 】 Décret n° 2007-1273 du 27 août 2007 pris pour l'application de la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur

Médicaments

- 】 Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament
- 】 Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament
- 】 Décret n° 2007-455 du 25 mars 2007 fixant les conditions d'accès du public à la banque de données administratives et scientifiques de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- 】 Décret n° 2007-1047 du 25 juin 2007 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)
- 】 Décret n° 2007-1428 du 3 octobre 2007 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)
- 】 Décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)
- 】 Décret n° 2007-1932 du 26 décembre 2007 relatif à la procédure de reconnaissance mutuelle et à la procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)

- 】 Arrêté du 12 janvier 2007 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine
- 】 Arrêté du 7 février 2007 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique
- 】 Arrêté du 6 mars 2007 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine
- 】 Arrêté du 12 mars 2007 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants
- 】 Arrêté du 15 mars 2007 portant additif n° 75 à la Pharmacopée
- 】 Arrêté du 25 avril 2007 portant classement sur les listes des substances vénéneuses
- 】 Arrêté du 8 juin 2007 portant classement sur les listes des substances vénéneuses
- 】 Arrêté du 12 juin 2007 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine
- 】 Arrêté du 14 juin 2007 portant classement sur les listes des substances vénéneuses (2 textes)
- 】 Arrêté du 14 juin 2007 portant additif n° 76 à la Pharmacopée
- 】 Arrêté du 6 juillet 2007 relatif au modèle type de demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte et pris en application de l'article R. 5121-68 du code de la santé publique
- 】 Arrêté du 11 juillet 2007 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine
- 】 Arrêté du 13 août 2007 portant classement sur les listes des substances vénéneuses
- 】 Arrêté du 21 août 2007 portant additif n° 77 à la Pharmacopée
- 】 Arrêté du 26 octobre 2007 portant classement sur les listes des substances vénéneuses

- 】 Arrêté du 18 décembre 2007 portant additif n° 78 à la Pharmacopée
- 】 Décision du 9 mars 2007 portant modification des codes identifiants de présentation dans les autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain
- 】 Décision du 6 juillet 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives
- 】 Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation
- 】 Avis aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 CSP
- 】 Avis relatif à l'octroi d'autorisations d'importation parallèle de spécialités pharmaceutiques

Produits biologiques à effet thérapeutique

- 】 Décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)
- 】 Décret n° 2007-1324 du 7 septembre 2007 relatif aux dépôts de sang et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)
- 】 Arrêté du 15 décembre 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale, les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique (2 textes)
- 】 Arrêté du 8 janvier 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

- ▶ Arrêté du 19 février 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final de la recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale, les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique
- ▶ Arrêté du 26 mars 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique
- ▶ Arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain
- ▶ Arrêté du 10 octobre 2007 fixant les conditions relatives à l'entreposage des produits sanguins labiles dans les services des établissements de santé
- ▶ Arrêté du 30 octobre 2007 relatif aux conditions d'autorisations des dépôts de sang pris en application des articles R. 1221-20-1 et R. 1221-20-3
- ▶ Arrêté du 30 octobre 2007 fixant la liste des matériels des dépôts de sang prévue à l'article R. 1221-20-4
- ▶ Arrêté du 30 octobre 2007 fixant le modèle type de convention entre un établissement de santé et l'établissement de transfusion sanguine référent pour l'établissement d'un dépôt de sang
- ▶ Arrêté du 3 décembre 2007 relatif aux qualifications de certains personnels des dépôts de sang
- ▶ Décision n°2006-38 du 4 décembre 2006 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 2151-6 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de protocoles de recherche sur l'embryon ou les cellules embryonnaires, d'importation ou d'exportation de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux, ou de conservation des cellules souches embryonnaires
- ▶ Décision n° 2006-37 du 4 décembre 2006 fixant les périodes de dépôt des dossiers de demandes d'autorisations prévues à l'article R. 2151-6 du code de la santé publique

- ▶ Décision du 5 janvier 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur de produit sanguin labile
- ▶ Décision du 28 mars 2007 modifiant l'arrêté du 29 avril 2003 modifié fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles
- ▶ Décision du 7 mai 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang
- ▶ Décision du 7 mai 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'incident grave (PSL)
- ▶ Avis relatif à l'arrêté du 13 novembre 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur les préparations de thérapies cellulaires mentionnées au deuxième alinéa de l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

- ▶ Arrêté du 26 janvier 2007 relatif aux règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux, pris en application de l'article L. 5212-3 du code de la santé publique
- ▶ Arrêté du 20 novembre 2007 relatif à l'agrément des organismes de contrôle de qualité externe des dispositifs médicaux prévu à l'article R. 5212-29 du code de la santé publique
- ▶ Arrêté du 10 décembre 2007 portant abrogation de l'arrêté du 3 mai 1996 portant autorisation d'importation, de mise sur le marché, de mise en service ou d'utilisation dans le cadre d'investigations cliniques de dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine bovine et de l'arrêté du 25 février 1998 portant autorisation d'importation, de mise sur le marché et d'utilisation de dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine ovine ou caprine et instaurant une déclaration pour les dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'autre origine animale

Produits cosmétiques et de tatouage

- ▶ Décret n° 2007-1198 du 3 août 2007 modifiant l'article D. 4211-13 du code de la santé publique relatif à la liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens
- ▶ Décret n°2007-1221 du 3 août 2007 modifiant l'article D. 4211-13 du code de la santé publique relatif à la liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens (rectificatif)
- ▶ Arrêté du 25 janvier 2007 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques
- ▶ Arrêté du 11 septembre 2007 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques
- ▶ Arrêté du 11 septembre 2007 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des colorants qui peuvent contenir les produits cosmétiques
- ▶ Arrêté du 11 septembre 2007 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste
- ▶ Arrêté du 11 septembre 2007 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques

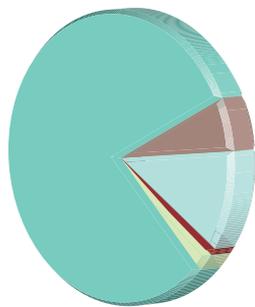
Taxes et redevances

- ▶ Arrêté du 21 mai 2007 fixant le modèle du formulaire « contribution sur le chiffre d'affaires - entreprises de l'industrie pharmaceutique »
- ▶ Arrêté du 4 septembre 2007 relatif aux modalités d'exercice du contrôle financier sur l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Données financières 2007

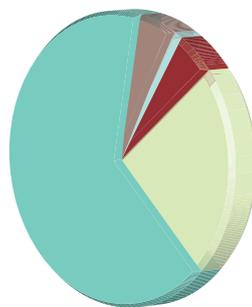
Budget 2007

Répartition des recettes
de fonctionnement



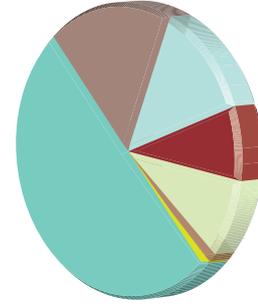
80%	● Produits spécifiques
6%	● Subventions fonctionnement
11%	● Prestations de service
1%	● Produits financiers
2%	● Divers

Répartition des dépenses
de fonctionnement



64%	● Personnel, impôts et taxes
5%	● Subventions
1%	● Frais financiers
5%	● Amortissement et provisions
23%	● Achat de biens et services

Répartition des dépenses
d'investissement



51%	● Remboursement du capital des emprunts
18%	● Installations générales et agencements
13%	● Matériels scientifiques
8%	● Logiciels et licences
9%	● Matériels informatiques
1%	● Mobiliers et matériel de bureau
0,2%	● Achat de véhicules

Compte de résultat prévisionnel

Dépenses

Comptes	Dépenses	Compte Financier 2005	Compte Financier 2006	Compte Financier 2007
Charges de personnel		56 905 736	59 163 838	62 785 361
64	Charges de personnel	52 165 122	54 264 850	57 463 276
631-632-633	Impôts, taxes et versements assimilés sur rémunérations	4 740 613	4 898 988	5 312 086
069	(0692.1) Provisions pour dépenses de personnels			
Autres charges		31 029 331	29 621 992	36 237 440
60	Achats et variations des stocks	2 586 840	2 328 430	2 489 180
61	Achats de sous-traitance et services extérieurs	6 563 169	6 755 366	7 292 622
62	Autres services extérieurs	10 059 325	9 918 990	13 234 487
635-637	Autres impôts et taxes	50 306	77 102	109 979
65	Autres charges de gestion courante	3 641 729	4 333 584	5 249 892
66	Charges financières	1 384 733	1 337 205	923 325
67	Charges exceptionnelles	54 318	2 295	280 074
68	Dotation aux amortissements et aux provisions	6 688 910	4 869 019	6 658 680
Dépenses présentées par code budgétaire		0	0	0
069	(0692.2 et 0692.3) Crédits à répartir fonctionnement	0	0	0
TOTAL DÉPENSES DU COMPTE PRÉVISIONNEL		87 935 066	88 785 830	99 022 801
Résultat de l'exercice : bénéfice		10 908 284	11 273 159	
TOTAL ÉQUILIBRE DU COMPTE DE RÉSULTAT PRÉVISIONNEL		98 843 351	100 058 989	

Tableau de financement abrégé prévisionnel

Comptes	Dépenses	Compte Financier 2005	Compte Financier 2006	Compte Financier 2007
Insuffisance d'autofinancement				
20-21-23	Acquisition d'immobilisation incorporelles et corporelles	12 213 553	4 685 217	5 336 302
26-27	Participations et autres immobilisations financières	900	1 500	6 424
481	Charges à répartir			
16-17	Remboursements des dettes financières (hors c/165)	881 645	1 406 648	5 691 481
TOTAL DES EMPLOIS		13 096 098	6 093 365	11 333 042
APPORT AU FONDS DE ROULEMENT		6 342 990	11 408 783	

Recettes

<i>Recettes</i>	<i>Compte Financier 2005</i>	<i>Compte Financier 2006</i>	<i>Compte Financier 2007</i>
Subventions d'exploitations (c/74)	18 420 587	16 107 733	5 628 616
Subvention de fonctionnement du ministère de tutelle	18 224 025	15 610 318	5 434 337
Autres subventions d'exploitation	196 562	497 415	194 279
Autres ressources	80 422 764	83 951 257	91 349 856
Ventes de produits et prestations	7 215 577	8 434 020	10 698 059
Autres produits des gestion courante (taxes et redevances)	72 156 778	74 532 298	79 076 805
Produits financiers	522 813	846 976	1 351 384
Produits exceptionnels	527 596	137 963	223 608
Reprise sur amortissements et provisions			
Autres recettes budgétaires			
TOTAL RECETTES DU COMPTE PRÉVISIONNEL	98 843 351	100 058 989	96 978 472
Résultat de l'exercice : perte	0	0	2 044 329
TOTAL ÉQUILIBRE DU COMPTE DE RÉSULTAT PRÉVISIONNEL	98 843 351	100 058 989	99 022 801

Tableau de financement abrégé prévisionnel

<i>Recettes</i>	<i>Compte Financier 2005</i>	<i>Compte Financier 2006</i>	<i>Compte Financier 2007</i>
Capacité d'autofinancement	7 894 885	17 472 180	4 487 364
Subvention d'investissement			
Autres ressources (hors opérations d'ordres intégrés à la caf)			
Participations et autres immobilisations financières	4 155	1 758	2 491
Apports			
Aliénations ou cessions d'immobilisations	24 048	28 210	71 852
Augmentation des dettes financières	11 516 000	0	957
TOTAL DES RESSOURCES	19 439 089	17 502 148	4 562 664
PRÉLÈVEMENT SUR LE FONDS DE ROULEMENT			6 770 378

Subventions dépensées en 2007

Compte 657	Bénéficiaires	Date du CA	Montant
<i>Pharmacovigilance</i>			
Subvention 2007 acompte	31 CRPV	20/12/06	2 412 466 €
Subvention 2007 solde	31 CRPV		820 346 €
Subventions complémentaires 2007	1 CRPV (Lille)	24/04/07	8 867 €
Subvention 2008	31 CRPV	19/12/07	3 560 262 €
<i>Pharmacodépendance</i>			
Subvention 2007 acompte	10 CEIP	20/12/06	450 916 €
Subvention 2007 solde	10 CEIP		163 755 €
<i>Pharmacoclinique</i>			
	-		-
TOTAL RÉSEAUX			3 856 350 €

Compte 657 Autres subventions	Bénéficiaires	Date du CA	Montant
<i>Études scientifiques d'intérêt national</i>			
Étude relative au suivi des effets indésirables du vaccin MENBVAC dans le cadre de la campagne contre les infections invasives méningococciques B	CHU de Rouen pour le compte du CRPV de Rouen	21/02/07	52 880 €
Étude Mildt : identification de substances psychoactives et de produits de coupage par diffraction aux rayons X (RX)	Université Victor Seghalen Bordeaux 2	24/04/07	15 000 €
Étude Mildt : comparaison des données d'utilisation des médicaments psychoactifs ayant un potentiel d'abus et de dépendance dans les différents pays d'Europe	CHU de Toulouse pour le compte du CEIP de Toulouse	24/04/07	22 360 €
Étude Mildt : évaluation des modalités de prescription et de consommation du BHD et de la méthadone	CHU de Nancy pour le compte du CEIP de Nancy	24/04/07	55 000 €
Étude Mildt : médicaments et substances psychoactives en milieu du travail	CHU de Toulouse pour le compte du CEIP de Toulouse	24/04/07	36 291 €
Étude Mildt : comparaison des données analytiques et anamnétiques des consommations de drogues et psychotropes mesurées lors des enquêtes systématiques chez les usagers opiacés en traitement de substitution (enquête OPPIDUM)	CHU de Caen pour le compte du CEIP de Caen	24/04/07	75 415 €
Étude SIRIUS : adaptations posologiques des médicaments chez les personnes âgées en cas de vague de chaleur	4 CHU pour le compte des CRPV de Toulouse, Besançon, Limoges, Marseille	24/04/07	30 403 €
Étude Mildt : analyses toxicologiques des prélèvements biologiques non exploités par la Justice dans des cas de soumission chimique recensés aux urgences de l'Hôtel-Dieu		04/07/07	8 640 €
Étude Mildt : étude sur l'abus et la dépendance aux médicaments en automédication (étude AMAM)		4/07/07	46 050 €
Étude OPEMA : projet d'observatoire des pharmacodépendances en médecine ambulatoire		19/12/07	84 093 €
TOTAL			426 132 €

Divers	Bénéficiaires	Date du CA	Montant
Subvention de fonctionnement 23 ^{ème} rencontres de pharmacologie clinique	Ateliers de Giens	24/04/07	11 500 €
Subvention de fonctionnement CRAT	AP-HP Hôpital Armand Trousseau	04/07/07	83 724 €
Subvention du programme de normalisation 2007 dans le domaine des produits de santé	AFNOR	24/10/07	273 950 €
Subvention au programme de normalisation 2007 dans le domaine des dispositifs électro-médicaux	UTE	24/10/07	37 009 €
TOTAL			406 183 €

Taxes et redevances

Montant des différentes taxes et redevances sur les médicaments humains (et les dispositifs médicaux) perçues par l'Agence en 2005, 2006 et 2007 et la part qu'elles représentent respectivement dans le budget annuel.

	2005	% du budget annuel	2006	% du budget annuel	2007	% du budget annuel
Taxe spécialités pharmaceutiques	18 634 595 €	20%	19 296 863 €	21%	19 452 811 €	20%
Taxe dispositifs médicaux	14 002 807 €	15%	14 635 128 €	16%	15 682 571 €	16%
Nouveaux principes actifs	787 400 €	1%	939 800 €	1%	1 246 622 €	1%
Nouvelles indications	1 318 015 €	1%	1 536 285 €	2%	1 485 915 €	2%
Produits similaires	11 420 460 €	12%	9 220 320 €	10%	11 368 785 €	12%
Modifications	15 187 247 €	15%	16 650 189 €	17%	17 150 088 €	18%
Pharmacopée	6 740 €	0%	0 €	0%	0 €	0%
Renouvellement Quinquennal	1 697 291 €	2%	2 149 723 €	2%	1 663 801 €	2%
Enregistrements Homéopathiques	277 596 €	0%	121 293 €	0%	204 429 €	0%
Taxe Demande autorisation importation parallèle	9 150 €	0%	63 692 €	0%	60 000 €	0%
Taxe essais cliniques	0 €	0%	1 035 425 €	1%	2 379 500 €	2%
Redevances contrôle national de qualité	2 416 234 €	3%	2 402 530 €	3%	2 387 228 €	2%
Visa publicité	5 177 232 €	6%	5 557 865 €	6%	5 190 384 €	5%
TOTAL	70 934 767 €	75%	73 609 113 €	78%	78 272 134 €	81%
BUDGET TOTAL	98 843 351 €		100 058 990 €		96 978 922 €	

Nombre d'entreprises et de dossiers respectivement concernés par la perception de ces taxes

	2004 Nb Dossiers	2005 Nb Dossiers	2006 Nb Dossiers	2007 Nb Dossiers
Nouveaux principes actifs	77	36	48	68
Nouvelles indications	174	90	103	111
Produits similaires	863	1 129	915	1 124
Pharmacopée	-	1	-	-
Renouvellement Quinquennal	2 027	2 518	3 168	2 468
Modifications	12 437	15 022	16 783	16 963
Enregistrements Homéopathiques	341	415	181	305
Taxe Demande autorisation importation parallèle	-	1	7	12
Taxe essais cliniques y compris dossiers CPP	-	-	995	3 775
Visa publicité	10 035	10 151	10 897	10 897
	2004 Nb entreprises	2005 Nb entreprises	2006 Nb entreprises	2007 Nb entreprises
Taxe spécialités pharmaceutiques	370	398	397	388
Taxe dispositifs médicaux	428	509	538	548
Taxe contrôle national de qualité	5 287	5 257	5 208	5 162

Évolutions de taux et de montants forfaitaires sur ces mêmes années

	2004		2005	2006	2007
Taxe spécialités pharmaceutiques	«Plafond fixé par l'article 139 de la Loi de Finances 2003 et tranches définies par le décret du 2 juillet 2004»				
Ventes <= 76.000	0 €	250 €	250 €	250 €	250 €
<V< 380.000	828 €	820 €	820 €	820 €	820 €
<V< 760.000	1 330 €	1 320 €	1 320 €	1 320 €	1 320 €
<V< 1.500.000	1 962 €	1 950 €	1 950 €	1 950 €	1 950 €
<V< 5.000.000	3 325 €	3 300 €	3 300 €	3 300 €	3 300 €
<V< 10.000.000	0 €	6 600 €	6 600 €	6 600 €	6 600 €
<V< 15.000.000	0 €	9 900 €	9 900 €	9 900 €	9 900 €
<V< 30.000.000	0 €	13 200 €	13 200 €	13 200 €	13 200 €
V> 30.000.000	0 €	17 000 €	17 000 €	17 000 €	17 000 €
Taxe dispositifs médicaux	«Taux fixé par l'article 139 de la Loi de Finances 2003 à 0,24 % du CA HT»				
Nouveaux principes actifs	«Modification du tarif : décret du 5 juillet 2004»				
Dépôt 1 ^{er} dossier	23 000 €	25 400 €	25 400 €	25 400 €	25 400 €
Dépôt 2 ^{ème} dossier simultanément	11 500 €	12 700 €	12 700 €	12 700 €	12 700 €
Nouvelles indications	«Modification du tarif : décret du 5 juillet 2004»				
Dépôt 1 ^{er} dossier	15 200 €	16 790 €	16 790 €	16 790 €	16 790 €
Dépôt 2 ^{ème} dossier simultanément	7 600 €	8 395 €	8 395 €	8 395 €	8 395 €
Produits similaires	9 150 €	10 110 €	10 110 €	10 110 €	10 110 €
Modifications	915 €	1 011 €	1 011 €	1 011 €	1 011 €
Pharmacopée	6 100 €	6 740 €	6 740 €	6 740 €	6 740 €
Renouvellement Quinquennal	610 €	674 €	674 €	674 €	674 €
Enregistrements Homéopathiques	«Modification du tarif : décret du 5 juillet 2004»				
Nouvelle demande d'AMM <i>post</i> loi du 18/01/1994	9 150 €	10 110 €	10 110 €	10 110 €	10 110 €
Demande d'AMM <i>ante</i> loi du 18/01/1994	915 €	1 011 €	1 011 €	1 011 €	1 011 €
Modification d'AMM	915 €	1 011 €	1 011 €	1 011 €	1 011 €
Renouvellement quinquennal d'AMM	610 €	674 €	674 €	674 €	674 €
Enregistrement 1 souche postérieure au 18/01/1994	1 070 €	1 768 €	1 768 €	1 768 €	1 768 €
Enregistrement 1 souche antérieure au 18/01/1994	460 €	760 €	760 €	760 €	760 €
Enregistrement 2 à 5 souches postérieures au 18/01/1994	1 500 €	2 478 €	2 478 €	2 478 €	2 478 €
Enregistrement 2 à 5 souches antérieures au 18/01/1994	760 €	1 256 €	1 256 €	1 256 €	1 256 €
Enregistrement 6 souches postérieures au 18/01/1994	4 600 €	7 600 €	7 600 €	7 600 €	7 600 €
Enregistrement 6 souches antérieures au 18/01/1994	2 300 €	3 800 €	3 800 €	3 800 €	3 800 €
Taxe Demande autorisation importation parallèle	9 150 €		9 150 €	9 150 €	5 000 €
Taxe essais cliniques	Entrée en vigueur le 28 août 2006 (tableau suivant)				
Taxe contrôle national de qualité	1 140 fois la valeur Clé B	«Décret du 4 juillet 2004 1 300 fois la valeur Clé B»			
Dépôts et Visa publicité	«Modification du tarif : décret du 5 juillet 2004»				
Dépôts	460 €	510 €	510 €	510 €	510 €
Visas	460 €	510 €	510 €	510 €	510 €

Taxes recherches, collections d'échantillons biologiques et changement substantiel de finalité du consentement pour utilisation d'éléments et produits du corps humain.

Montant de la taxe

- Montant demandeur privé
- Montant demandeur institutionnel

Type	Dossiers avec paiement des taxes de base	Tarif promoteurs Second examen CPP après recours du promoteur
AVIS CPP + AUTORISATION AUTORITÉ COMPÉTENTE		
Médicaments	4 000 €	2 000 €
	400 €	200 €
Médicaments expérimentaux administrés pour la première fois chez l'homme	3 000 €	2 000 €
	300 €	200 €
Produits biologiques à effet thérapeutique*	4 000 €	2 000 €
	400 €	200 €
Produits biologiques greffés ou administrés pour la première fois chez l'homme	3 000 €	2 000 €
	300 €	200 €
Dispositifs médicaux	4 000 €	2 000 €
	400 €	200 €
DM ou DM DIV disposant d'un marquage CE et utilisation dans la destination du marquage	3 000 €	2 000 €
	300 €	200 €
Produits cosmétiques et produits de tatouage	4 000 €	2 000 €
	400 €	200 €
Autres recherches biomédicales	4 000 €	2 000 €
	400 €	200 €
AVIS CPP SEULEMENT		
Recherche visant à l'évaluation des soins courants	2 000 €	2 000 €
	200 €	200 €
Constitution d'une collection d'échantillons biologiques (CEB)**	2 000 €	
	200 €	
Changement substantiel de finalité sur utilisation éléments et produits du corps humain**	2 000 €	
	200 €	
Modifications substantielles d'une recherche biomédicale ou d'une recherche visant à évaluer les soins courants		
Tout type de recherches biomédicales**	CPP ou DGS ou Afssaps	DGS + CPP ou Afssaps + CPP
	250 €	500 €
Recherches visant à l'évaluation** des soins courants	250 €	
	25 €	

(*) Préparation de thérapie cellulaire, tissus, organes, produits sanguins labiles.

(**) Pour les demandes d'avis, la taxe ne sera exigible qu'à compter de l'entrée en vigueur du décret d'application des articles L.1243-3 et L.1211-2 du code de la santé publique.

Réalisation : **Parimage**

Crédits photos : **Afssaps, AP-HP**

Jun 2008



L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147, boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.sante.fr