

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

2013

Rapport d'activité



2013

Rapport d'activité



Pour des produits de santé sûrs,
efficaces, innovants et accessibles



Agnès Jeannet - Dominique Marainchi



Une agence en marche

L'année 2013 a été la première année complète durant laquelle l'ANSM a mis en œuvre ses nouvelles missions, déployé ses nouvelles priorités stratégiques et ses nouvelles modalités de travail.

Le rapport d'activité 2013 illustre les nouvelles orientations de l'Agence validées par son conseil d'administration fin 2012 en phase avec les priorités avancées par la Stratégie nationale de santé, annoncée en septembre 2013 par la ministre des affaires sociales et de la santé.

L'action de l'Agence s'est articulée autour des cinq objectifs majeurs.

- ◆ **Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients**, à travers les actions visant à promouvoir et à accompagner l'innovation thérapeutique et sa mise à disposition des patients par des ATU de cohorte. Le dispositif novateur des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU), prévu par la loi du 29 décembre 2011 a été mis en place en 2013 et l'instruction des premières RTU a été réalisée.
- ◆ **Garantir la sécurité des produits de santé après leur commercialisation**. Pour cela, les nouvelles missions, qui ont été confiées à l'ANSM, ont été déployées, en particulier le développement interne de la pharmaco-épidémiologie, le suivi systématique de la consommation des produits et le soutien à des projets de recherche sur la sécurité des produits de santé. La surveillance des produits de santé commercialisés constitue un enjeu prioritaire et majeur pour l'Agence pour répondre aux nombreuses interrogations de la société concernant la sécurité des médicaments et autres produits de santé. L'Agence s'est mobilisée en 2013 sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque de nombreux produits et a concrétisé son engagement à l'instruire de façon transparente, réactive et rapide.
- ◆ **Informier et instruire de façon transparente**. Cet axe s'est traduit par la mise en place de nouveaux processus de décision et de nouveaux principes de recours à l'expertise externe pour asseoir dans une transparence renforcée les décisions de l'Agence. Les commissions et groupes de travail ont été créés en 2013 et leurs travaux ont démarré selon les nouveaux principes qui marquent des évolutions majeures par rapport à la situation précédente. Ces instances, qui sont deux fois moins nombreuses, sont toutes consultatives et apportent un éclairage aux décisions du directeur général. Les commissions intègrent des représentants des patients et des professionnels de santé, marquant ainsi le souci de l'Agence de faire valoir dans l'instruction l'intérêt du patient.

La transparence est assurée, tant sur le profil des experts et leurs liens d'intérêt, que sur les ordres du jour et les comptes rendus des travaux qui sont publiés sur le site Internet. Les travaux des commissions sont spécifiquement filmés et les vidéos diffusées sur le site Internet de l'ANSM.

La production d'une information de référence et sa diffusion vers les patients, le public et les professionnels, ont été renforcées en 2013 par différentes actions, notamment la création de la base de données publique des médicaments, dont la coordination a été confiée à l'ANSM sous le pilotage du ministère chargé des affaires sociales et de la santé.

- ◆ **Renforcer la stratégie nationale et l'engagement international de l'Agence.** La nouvelle gouvernance de l'ANSM avec un conseil d'administration ouvert aux représentants du Parlement, des patients, des usagers et des professionnels de santé a imprimé de nouvelles orientations pour consolider l'action de l'Agence. La mobilisation de tous les administrateurs et leur implication dans les activités scientifiques de l'Agence ont été renforcées par deux séminaires qui ont permis aux administrateurs de partager l'expertise avec les équipes de l'Agence sur des dossiers d'actualité et aussi d'entendre des représentants de patients.

La création des comités d'interface a ouvert de nouvelles modalités d'échanges avec les associations de patients, les professionnels de santé et les industriels et des travaux très constructifs ont été engagés, visant notamment à accroître l'efficacité des actions et décisions de l'ANSM, tout en maintenant son indépendance dans le processus d'instruction et de décision.

L'année 2013 a ainsi permis de renforcer la place de l'Agence dans le paysage de la santé publique en France, mais aussi en Europe. L'élection du représentant de l'ANSM, le Dr Pierre Démolis, à la vice-présidence du comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui délivre les avis concernant les autorisations de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la procédure centralisée, en est un témoignage fort. Après la mise sur le marché, via le comité européen d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC), la France est en tête des pays européens en termes d'arbitrages demandés et portés. Elle a ainsi initié et réalisé plusieurs réévaluations de produits (tétrazépam, Diane 35, diacérine, almitrine, bromocriptine...) ou de classes thérapeutiques (contraceptifs oraux combinés...), des travaux lourds et exigeants pour les équipes, mais qui ont abouti sur des décisions renforçant la sécurité d'utilisation de ces produits dans l'intérêt des patients.

L'Agence a accompagné l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national (participation à l'élaboration de 111 textes) et européen (18 textes). Elle s'est, par exemple, fortement impliquée, aux côtés de la DGS, dans les négociations au sein du Conseil de l'Union européenne concernant trois règlements européens très importants : sur les essais cliniques des médicaments, sur les dispositifs médicaux et sur les redevances pour les activités de pharmacovigilance.



◆ **Renforcer la modernisation de l'Agence.** La très importante refonte de l'organisation interne réalisée fin 2012, qui a concerné 80 % des effectifs, a été consolidée en 2013. Le redéploiement des ressources humaines en fonction des nouvelles priorités stratégiques a permis à l'ANSM de faire face aux nouvelles obligations réglementaires. L'implication et l'engagement des personnels ont permis, dans une organisation rénovée, de surmonter avec une grande réactivité une succession de crises : pilules, Diane 35, tétrazépam, Cérameris, Furosémide, nouveaux anticoagulants, rupture d'approvisionnement sur plusieurs produits... L'optimisation des ressources internes s'est aussi traduite par un effort très important de montée en compétences des agents par des actions de formation, le lancement d'une réflexion sur la gestion prévisionnelle des emplois et compétences. La question des ressources humaines et du recours à l'expertise interne reste un point majeur de préoccupation dans un contexte national contraint. Le renforcement du pilotage interne et des outils de suivi, la dématérialisation des échanges avec les industriels, le développement du contrôle interne et des audits, les premiers chantiers de modernisation du système d'information et la rénovation des locaux du site principal de Saint-Denis ont aussi participé au renforcement de l'efficacité de l'ANSM.

Pour réaliser toutes les actions présentées dans le rapport d'activité, les équipes de l'ANSM sur lesquelles repose désormais la plus grande partie de l'expertise, ont été particulièrement sollicitées et mobilisées. Elles ont intégré dans des délais très contraints les nouvelles modalités de travail et d'organisation et ont fait face aux missions de l'Agence, anciennes et nouvelles, sans transiger sur la qualité des travaux. Qu'elles soient particulièrement remerciées de leurs efforts.

L'année 2013 a donc été une année de stabilisation pour l'ANSM, elle a aussi été consacrée à préparer l'avenir.

◆ Agnès Jeannet
Présidente du Conseil d'administration

◆ Pr Dominique Maraninchi
Directeur général

sonmaire



→	L'ANSM en quelques mots.....	6
1	Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients.....	18
2	Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie	52
3	Informier et instruire de façon transparente.....	126
4	Renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international.....	150
5	Renforcer la modernisation de l'ANSM.....	182
→	Annexes.....	204



L'ANSM en quelques mots

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, a créé l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), et défini sa gouvernance, ses missions nouvelles, ses responsabilités et ses nouveaux pouvoirs. Établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministère chargé des affaires sociales et de la santé, l'ANSM est financée par une subvention pour charges de service public versée par l'État. Le Pr Dominique Maraninchi en est le directeur général et Agnès Jeannet la présidente de son Conseil d'administration.

Les missions centrales de l'ANSM sont de :

- ◆ favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation pour les patients
- ◆ garantir la sécurité des produits de santé, des essais initiaux jusqu'à l'utilisation « en situation réelle » par une surveillance continue des produits tout au long de leur cycle de vie. Pour cela elle évalue la sécurité d'emploi des produits de santé, assure une surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus, inspecte les établissements exerçant des activités de fabrication ; d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et menant des essais cliniques, et contrôle dans ses laboratoires la qualité des produits de santé en situation programmée ou d'urgence de santé publique
- ◆ informer les patients et les professionnels de santé sur l'utilisation des produits de santé
- ◆ assurer la transparence sur les travaux des instances, les décisions et leurs processus d'élaboration
- ◆ promouvoir au niveau européen et international la vision française de la sécurité et de l'innovation en participant activement aux travaux sur les médicaments menés par l'Agence européenne du médicament et aux groupes de travail de la Commission et du Conseil de l'Union européenne pour les dispositifs médicaux et les autres produits de santé.

La loi du 29 décembre 2011 renforce les prérogatives de l'ANSM dans plusieurs domaines

- ◆ Pour renforcer l'évaluation et la surveillance des produits de santé, l'Agence a pour mission d'encourager une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits de santé. Cela se traduit par un appel à projets de recherche destiné aux chercheurs académiques mais aussi par un appel à projets destinés aux associations de patients. Elle doit aussi mener des études pharmacoépidémiologiques de suivi et de recueil des données d'efficacité et de tolérance et peut, si elle l'estime nécessaire, faire réaliser des essais cliniques contre comparateurs actifs et contre placebo par les industriels. En cas de manquement des exploitants de médicaments en matière de pharmacovigilance, l'ANSM peut prononcer des sanctions financières.
- ◆ Pour promouvoir l'accès à l'innovation thérapeutique et mieux encadrer les prescriptions hors AMM, l'Agence privilégie le dispositif des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte. Pour un médicament disposant déjà d'une AMM, elle élabore, au regard d'un usage hors AMM établi, des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour étendre de façon temporaire les indications du produit sous réserve que le rapport bénéfice /risque soit présumé favorable et qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert.
- ◆ Pour mieux encadrer la publicité, une autorisation préalable de l'ANSM (visa de publicité) est introduite pour toutes les publicités en faveur des médicaments destinées aux professionnels de santé. Elle interdit désormais toute publicité d'un médicament dont le bénéfice/risque est en cours de réévaluation à la suite d'un signalement de pharmacovigilance. L'ANSM délivre également une autorisation préalable pour les publicités de dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé et de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dont la défaillance est susceptible de causer un risque grave pour la santé (listes fixées par arrêté de la ministre des affaires sociales et de la santé).
- ◆ En matière de transparence, l'ANSM publie les travaux de ses instances consultatives (commissions, comités techniques de vigilance, comités d'interface et groupes de travail) : ordres du jour, enregistrement des séances et comptes rendus intégrant l'expression des opinions minoritaires.
- ◆ En matière d'indépendance, l'ANSM publie les déclarations publiques d'intérêts des experts qui participent aux travaux de ses instances ainsi que celles des agents qui participent à l'instruction et la préparation de ses décisions, recommandations, référence et avis.
- ◆ L'ANSM renforce également ses relations avec les professionnels de santé et les associations de patients qui sont désormais impliqués dans ses travaux et font partie intégrante de ses instances.



Les produits sous compétence de l'ANSM

Médicaments

- ◆ Tous les médicaments (avant et après AMM) et les matières premières à usage pharmaceutique
- ◆ Médicaments dérivés du sang
- ◆ Stupéfiants et psychotropes
- ◆ Vaccins
- ◆ Produits homéopathiques, à base de plantes et de préparations
- ◆ Préparations officinales magistrales et hospitalières.

Produits biologiques

- ◆ Produits sanguins labiles
- ◆ Produits de thérapies cellulaire et génique
- ◆ Organes, tissus, cellules utilisés à des fins thérapeutiques
- ◆ Micro-organismes et toxines
- ◆ Produits thérapeutiques annexes
- ◆ Lait maternel collecté, qualifié, préparé et conservé dans les lactariums.

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

- ◆ Thérapeutiques, de diagnostic, diagnostic *in vitro*, des plateaux techniques, logiciels médicaux.

Autres produits

- ◆ Produits cosmétiques et de tatouage
- ◆ Biocides.



Dates clés

de la Sécurité du médicament en France

- ◆ **Agence du médicament / 1993-1999.**
Loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments.
- ◆ **Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) / 1999 – 2012.**
Loi du 1^{er} juillet 1998 relative à la sécurité et la surveillance des produits destinés à l'homme.
- ◆ **ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) / 1^{er} mai 2012.** Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.





FAVORISER un accès rapide à l'innovation et aux produits de santé

- ◆ **6 136 patients** inclus dans le dispositif des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte pour des médicaments
- ◆ **12 713 patients** en initiation de traitement dans le cadre des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives
- ◆ **1 948 essais cliniques** dont 899 pour des médicaments et 301 pour des dispositifs médicaux
- ◆ **90 nouveaux médicaments autorisés** dans le cadre de la procédure européenne centralisée. *[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 maladies virales), médicaments issus des biotechnologies et des thérapies innovantes, médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares, graves]*
- ◆ **600 AMM** délivrées, dont **503 médicaments** génériques, dans le cadre des procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle et de la procédure nationale. *[Une AMM correspond à une spécialité et une forme pharmaceutique]*
- ◆ La France (au travers des laboratoires de contrôle de l'ANSM) est le **premier État membre libérateur de vaccins** sur le marché français et européen
- ◆ L'ANSM finance **17 projets de recherche académique** pour un montant de 5,5 millions d'euros
- ◆ Elle soutient **10 projets pilotés par des associations de patients** axés sur le bon usage et la réduction des risques liés à l'utilisation des produits de santé pour un montant de 230 000 euros.





GARANTIR la sécurité des produits de santé

Médicaments

- ◆ **2800 substances actives** sont commercialisées en France, dont 26% de médicaments génériques
- ◆ **161 substances actives** entrent dans le **programme de révision systématique** des médicaments autorisés avant 2008.
 - ◆ **87** ont déjà été réévaluées dont 44 ont fait l'objet d'un arbitrage européen
 - ◆ **10** médicaments ont été retirés du marché
 - ◆ **17** ont fait l'objet de restriction d'emploi
 - ◆ **43** modifications de leurs conditions de prescription et de délivrance
- ◆ **46843 effets indésirables** ont été déclarés à l'ANSM par les **centres régionaux de pharmacovigilance** ; 28180 par les laboratoires pharmaceutiques et 1794 par les patients
- ◆ **7 procédures européennes d'arbitrage** sur le bénéfice/risque des médicaments par l'ANSM : la France est l'État membre qui a les plus grosses contributions en termes d'arbitrages bénéfice/risque
- ◆ **8 études de pharmacoépidémiologie** (Acitétrine, contraceptif oraux combinés, nouveaux anticoagulants oraux, traitement par biothérapie)
- ◆ **2248 erreurs médicamenteuses** ont été enregistrées en 2013 et **1595 défauts de qualité**
- ◆ L'ANSM a géré **453 ruptures de stocks** avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables.

Produits sanguins et produits biologiques issus du corps humain

- ◆ **8689 effets indésirables** ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de Produits sanguins labiles
- ◆ **461 effets indésirables** ont été reçus en biovigilance [organes – tissus – cellules – lait maternel et produits thérapeutiques annexes].

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

- ◆ **13822 effets indésirables** ont été déclarés en matériovigilance [dispositifs médicaux] par le réseau et 131 par les patients
- ◆ **1056 effets indésirables** ont été déclarés en réactovigilance [dispositifs médicaux de diagnostic in vitro].





INFORMER et instruire de façon transparente

- ◆ L'ANSM a installé ses **nouvelles instances consultatives** :
 - ❖ 4 commissions pluridisciplinaires, 19 réunions, 23 heures de vidéo
 - ❖ 4 comités d'interface avec les parties prenantes (professionnels de santé, associations de patients, industries de santé)
 - ❖ 4 comités techniques de vigilance
 - ❖ 5 comités de la pharmacopée
 - ❖ 33 groupes de travail
- ◆ **125 points d'information**
- ◆ **12 rapports d'expertise**
- ◆ Plus de **2 760 000 visiteurs** sur le site Internet (+ 5 % par rapport à 2012)
- ◆ **1 687 404 pages consultées** sur la base de données publique des médicaments au 31 décembre 2013, 4 mois après son lancement
- ◆ Plus de **2 000 demandes de journalistes** ayant fait l'objet de **6 370 articles de presse**
- ◆ **120 demandes CADA** (Commission d'accès aux documents administratifs) adressées à l'ANSM
- ◆ **1 236 avis** rendus par le service de **déontologie** de l'expertise.

MOBILISER l'inspection et le contrôle en laboratoire

- ◆ **623 inspections** ont été réalisées en 2013 dont **15 % inopinées** et **8 % à l'étranger** [Matières premières 12 % ; essais cliniques 8 % ; laboratoires pharmaceutiques 33 % ; fabricants de dispositifs médicaux 15 %]
- ◆ **5 256 bulletins d'analyse** issus des travaux en laboratoire, dont 4 633 pour des médicaments, des matières premières et des produits biologiques.



RENFORCER la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international

- ◆ **17 projets de recherche** sur la sécurité d'emploi des produits de santé
- ◆ **29 rencontres** avec les porteurs de projets innovants
- ◆ **8 études** de pharmaco-épidémiologie
- ◆ **30 réunions** des comités d'interface et de leurs groupes de travail
- ◆ **12 nouvelles conventions** de partenariat
- ◆ Participation à **20 comités de pilotage** de plans nationaux de santé publique
- ◆ **7 procédures d'arbitrage** portées par l'ANSM au niveau européen
- ◆ **7 dossiers d'AMM** en procédure centralisée finalisés rapportés par l'ANSM et **2 dossiers de réexamens** rapportés par l'ANSM
- ◆ Participation à l'élaboration de **18 textes européens** et **111 textes nationaux**
- ◆ **1 260 jours de missions** dans les instances européennes
- ◆ **14 missions** menées à l'étranger dont 9 pour le compte de l'OMS
- ◆ Accueil de **85 délégations** en provenance de **19 pays** et **36 stagiaires** en provenance de **12 pays**.

POUR SUIVRE la modernisation

- ◆ **1 009 agents** au 31 décembre 2013
- ◆ **44 ans**, âge moyen des agents
- ◆ **71% de femmes**
- ◆ **+27%**, hausse du budget, consacré à la formation (1,5 M €)
- ◆ **1 schéma directeur des systèmes d'information** sur 5 ans, 4 axes stratégiques
- ◆ **130 M€** : budget exécuté.





faits marquants 2013

JANVIER

- ◆ Gestion de l'alerte sur la sécurité d'emploi des **contraceptifs oraux combinés** et mise en place d'un numéro vert
- ◆ Lancement d'une procédure européenne de réévaluation de **Diane 35** et de **tétrazépam**
- ◆ Réunion d'information sur le lancement du nouveau dispositif des **recommandations temporaires d'utilisation** pour les différents acteurs
- ◆ Lancement du **2nd appel à projets de recherche** académique sur la sécurité des produits de santé

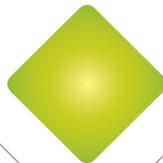
FÉVRIER

- ◆ Séminaire du Conseil d'administration sur les actions conduites pour renforcer la sécurité sanitaire, dont les usages des pilules
- ◆ Point presse mensuel sur la sécurité d'emploi des **contraceptifs oraux combinés**
- ◆ Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'**utilisation hors AMM du Cytotec** dans le déclenchement de l'accouchement ou toute autre utilisation gynécologique
- ◆ Accompagnement de la **rupture de stock en stylos auto-injecteurs d'adrénaline** (Anapen et Jext), de février à septembre



MARS

- ◆ **Installation des 4 nouvelles commissions consultatives**
- ◆ Point presse mensuel sur la sécurité d'emploi des **contraceptifs oraux combinés**
- ◆ Rappel des précautions d'emploi des **médicaments antihypertenseurs** agissant sur le système rénine-angiotensine
- ◆ Premières autorisations délivrées à **5 programmes d'apprentissage** liées à l'utilisation de médicaments
- ◆ **Synthèse d'inspection** sur les activités de **reconditionnement de substances actives** (2011 - 2012)
- ◆ **Synthèse d'inspection** sur les activités de distribution et d'importation des **matières premières** à usage pharmaceutique
- ◆ Rencontre avec les professionnels sur les médicaments de thérapie innovante
- ◆ Lancement du **2nd appel à projets** visant à stimuler des initiatives portées par les **associations de patients**



MAI

- ◆ Point presse mensuel sur la sécurité d'emploi des **contraceptifs oraux combinés**
- ◆ Mise en place du **triangle noir** pour l'identification des médicaments sous surveillance renforcée
- ◆ Publication sur le site Internet des **déclarations publiques d'intérêts** de 600 agents de l'ANSM
- ◆ Suspension et retrait de **dispositifs médicaux** (prothèses) de la société **Céramer**
- ◆ Rencontre avec les professionnels sur les nouvelles modalités du contrôle de la **publicité en faveur des dispositifs médicaux**
- ◆ Retrait du marché de **Vidora 25 mg** (indoramine) indiqué dans le traitement de fond de la migraine commune et ophthalmique
- ◆ Accompagnement du risque de **rupture de stock** des formes injectables d'**amoxicilline**
- ◆ Installation du **comité d'interface** avec les représentants de l'industrie des produits à finalité cosmétique

AVRIL

- ◆ **État des lieux sur les prothèses mammaires PIP**, un an après ses recommandations
- ◆ Point presse mensuel sur la sécurité d'emploi des **contraceptifs oraux combinés**
- ◆ Arrêt de commercialisation du **Rohypnol** (flunitrazépam)
- ◆ Information sur l'augmentation du risque de cancer secondaire hématologique avec **Thalidomide** indiqué dans le traitement du myélome multiple
- ◆ Mise en œuvre des nouvelles modalités de contrôle de qualité des **mammographies numériques**
- ◆ Séminaire sur la lutte contre le trafic d'organes, de tissus et de cellules co-organisé avec l'Agence de la biomédecine, la Commission européenne, INTERPOL, l'IRACM et l'OCLAESP
- ◆ 9^e rencontre franco-africaine dans le domaine du contrôle en laboratoire
- ◆ Installation du **comité d'interface** avec les représentants de l'industrie du médicament



JUILLET

- ◆ Installation du **comité d'interface** avec les associations de patients
- ◆ Rapport sur l'analyse des **ventes de médicaments** en France en 2012
- ◆ Suspension des AMM des médicaments à base de **tétrazépam** dans tous les États membres
- ◆ Rapport et brochure pour sécuriser l'emploi du **méthylphénidate**
- ◆ Information sur des cas graves d'entéropathies signalées avec l'**olmésartan médoxil (ARA II)**
- ◆ Rappel sur la sécurité d'emploi des **coxibs** et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**)
- ◆ Retrait du marché du **Vectarion** (bismésilate d'almitrine)
- ◆ Accompagnement des rappels des **débrillateurs cardiaques externes** des sociétés Schiller et Heartsine, de juillet à septembre
- ◆ Participation au **Plan canicule**

JUIN

- ◆ Gestion de l'alerte sur le **Furo-sémide Téva**
- ◆ Point presse mensuel sur la sécurité d'emploi des **contraceptifs oraux combinés**
- ◆ Conférence de presse avec l'INCa sur le lancement du **programme Acsé**, pour l'accès précoce aux thérapies ciblées dans le traitement du cancer
- ◆ Nouvelles restrictions d'indications de **Protelos** en raison d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde
- ◆ Rapport sur l'**évolution des consommations d'antibiotiques** en France de 2000 à 2012
- ◆ Participation au 7^e congrès de la médecine générale France
- ◆ Installation du **comité d'interface** avec les représentants de l'industrie des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*



SEPTEMBRE

- ◆ Rappel sur le cadre d'utilisation des **nouveaux anticoagulants oraux**
- ◆ Point presse sur l'évolution de l'utilisation des **contraceptifs** sur 9 mois
- ◆ État des lieux sur les **médicaments biosimilaires**
- ◆ Réunion d'information pour les industriels sur le nouvel avis aux demandeurs pour l'exportation des médicaments
- ◆ Recommandations d'utilisation des **immunoglobulines polyvalentes humaines**
- ◆ Restriction des indications de **Trivastal** au traitement de la maladie de Parkinson
- ◆ Réévaluation des **vaccins pandémiques** **grippe A (H1/N1)** et narcolepsie
- ◆ Recommandations destinées aux patients utilisant des **dispositifs médicaux d'assistance respiratoire utilisés à domicile**



OCTOBRE

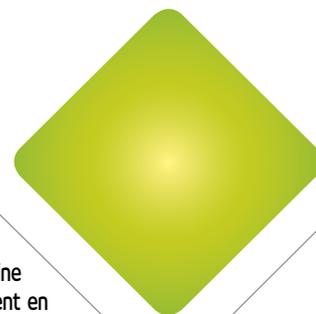
- ◆ **Comité d'interface** avec les professionnels de santé
- ◆ Ouverture de la **première base de données publique des médicaments** (<http://www.sante.gouv.fr/medicaments.1969.html>)
- ◆ Pierre Démolis, ANSM, élu vice-président du Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP)
- ◆ Ouverture du **portail CESP**, pour la transmission dématérialisée des modifications d'AMM
- ◆ Journée interne d'échange et de partage, un an après sa nouvelle organisation
- ◆ Nouvelle contre-indication pour l'**agomélatine** (Valdoxan)
- ◆ Recommandations d'utilisation des **dispositifs médicaux de consommation courante** comme les anti-poux, les anti-verrues et les anti-molluscums
- ◆ Rencontre avec les professionnels sur les évolutions réglementaires concernant l'inspection des établissements pharmaceutiques
- ◆ Libération des lots de vaccins **contre la grippe saisonnière** et publication d'un rapport sur le contrôle du marché des tests rapides de diagnostic de la grippe

NOVEMBRE

- ◆ **Déclaration en ligne des effets indésirables** des médicaments
- ◆ Séminaire du Conseil d'administration sur les nouveaux anticoagulants oraux
- ◆ Surveillance du **vaccin Gardasil** - l'ANSM maintient le rapport bénéfice/risque du vaccin
- ◆ État des lieux de l'utilisation de la **lévothyroxine** en France
- ◆ Accompagnement de la **rupture d'approvisionnement en digoxine**
- ◆ Rencontre avec les professionnels de l'innovation dans le domaine des dispositifs médicaux
- ◆ Congrès du Collège national des généralistes enseignants
- ◆ Journée européenne sur les **antibiotiques** et publication du rapport sur les antibiotiques considérés comme « critiques »
- ◆ Participation à la semaine de la **sécurité des patients** par une campagne de sensibilisation « Ne vous mélangez pas les pipettes » sur les risques d'**erreurs liées aux dispositifs d'administration**
- ◆ Conférence de presse sur l'utilisation des **nouveaux anticoagulants oraux**, co-organisée avec la HAS et la CNAMTS

DÉCEMBRE

- ◆ État des lieux de la consommation des **benzodiazépines** en France
- ◆ Participation à la gestion de la crise liée aux **décès des nourrissons à l'hôpital de Chambéry**
- ◆ Restriction des indications du **natidofuryl** (Praxilène et génériques)
- ◆ Accompagnement du nouveau dispositif des **injonctions et des sanctions financières** à l'encontre des opérateurs





Dominique MARANINCHI
Directeur général



Suzanne COTTE
Directrice de la communication
et de l'information

Sylviane LÉGER
Contrôleur général économique
et financier

Sandrine GABOREL
Agent comptable



Béatrice GUÉNEAU-CASTILLA
Directrice générale adjointe chargée des ressources



Marie BALLAND
Directrice des ressources humaines



François DAZELLE
Directeur de l'administration
et des finances



Dominique CHAMBÉRY
Directeur des systèmes d'information



WENCESLAS BUBENICEK
Directeur de la qualité,
des flux et des référentiels

directions métiers



Carole LE SAULNIER
Directrice des affaires juridiques
et réglementaires



Cécile DELVAL
Directrice de l'évaluation



Patrick MAISON
Directeur de la surveillance



Gaëtan RUDANT
Directeur de l'inspection



Laurent LEMPEREUR
Directeur des contrôles

Organigramme
de l'ANSM
mai 2014





Mahmoud ZUREIK
Directeur de la stratégie et des affaires
internationales



Élisabeth HÉRAIL
Chef du service de déontologie
de l'expertise

Conseil
scientifique

Conseil
d'administration



François HEBERT
Directeur général adjoint chargé des opérations

directions produits

Chantal BÉLORGEY (ONCOH)
Directrice des médicaments en oncologie,
hématologie, immunologie, néphrologie



Joseph EMMERICH (CARDIO)
Directeur des médicaments en cardiologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie



Florent PERIN-DUREAU (NEURHO)
Directeur des médicaments en neurologie,
psychiatrie, arthragie, rhumatologie,
pneumologie, ori, ophtalmologie, stupéfiants



Caroline SEMAILLE (INFHEP)
Directrice des médicaments anti-infectieux,
en hépato-gastroentérologie, en dermatologie
et des maladies métaboliques rares



Philippe VELLA (GENER)
Directeur des médicaments génériques à
base de plantes homéopathiques
et des préparations



Nicolas FERRY (BIOVAC)
Directeur des thérapies innovantes, des
produits issus du corps humain et des
vaccins



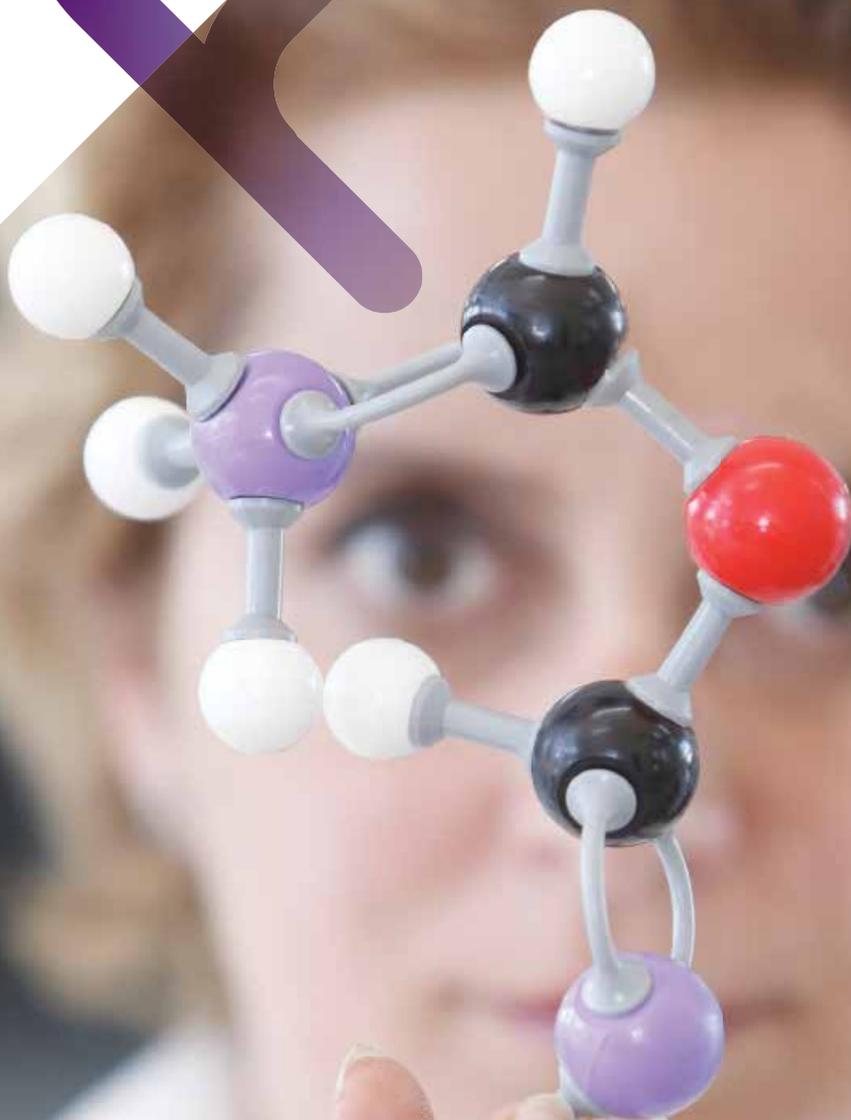
Nicolas THÉVENET (DMDPT)
Directeur des dispositifs médicaux de
diagnostics et des plateaux techniques



Brigitte HEULS (DMTCOS)
Directrice des dispositifs médicaux
thérapeutiques et des cosmétiques



2013
Rapport d'activité





Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

L'accès précoce aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits sanguins et aux autres produits de santé.....	21
L'Autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM).....	30
La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang.....	47
L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques issus du corps humain.....	50



Favoriser un accès
rapide à l'innovation
pour les patients

L'ANSM intervient sous différentes modalités réglementaires, pour permettre un accès équitable, toujours plus précoce mais aussi encadré et sécurisé aux produits de santé, particulièrement dans le champ du médicament et des produits biologiques. La loi du 29 décembre 2011 a élargi et conforté ces leviers : création des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU), modification des règles en matière d'Autorisations temporaires d'utilisation nominative et de cohorte (ATUn et ATUc)...

L'action de l'Agence s'exerce, donc :

- ◆ *pour les médicaments innovants ne bénéficiant pas encore d'AMM, au travers de la stimulation de la mise en place d'essais cliniques (EC) en France, du développement des ATU de cohorte et de la poursuite de la prise en compte des ATU nominatives*
- ◆ *pour les traitements qui pourraient être utilisés au-delà de leurs indications actuelles dans des conditions d'équité d'accès et de sécurité d'utilisation, au travers de la mise en place des RTU*
- ◆ *pour l'accès pérenne aux médicaments, au travers des autorisations de mise sur le marché (AMM) découlant soit de procédures centralisées à l'Agence européenne du médicament (EMA) concernant tous les produits innovants et, où l'Agence participe activement notamment en tant que rapporteur ou co-rapporteur, soit de certaines autorisations directement délivrées par l'ANSM (AMM nationales, en reconnaissance mutuelle ou décentralisées), ainsi qu'au travers des très nombreuses modifications d'AMM qu'elle examine*
- ◆ *pour les activités d'autorisation de libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang (MDS) par l'engagement de ses propres laboratoires.*



L'accès précoce aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits sanguins et aux autres produits de santé

L'accès à l'innovation *via* les avis scientifiques

L'ANSM accompagne le développement de nouveaux médicaments à travers la production d'avis scientifiques nationaux et européens. Ces avis scientifiques ont pour finalité d'aider et d'accompagner le développement de nouveaux produits de santé en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et les connaissances les plus récentes en termes de pathologies, de populations cibles et de traitements existants.

En 2013, elle a rendu 35 avis nationaux et 69 avis au niveau européen.

- ◆ Parmi les avis nationaux, 21 concernaient des nouveaux médicaments, 2 des thérapies très innovantes, 3 des thérapies ciblées, 3 des maladies rares et 5 des indications pédiatriques.
- ◆ Parmi les avis rendus au niveau européen, 12 concernaient des nouvelles molécules, 12 des maladies rares et 10 des indications pédiatriques.

Avis scientifiques nationaux rendus pour des médicaments	2012	2013
Avis nationaux	21	35

Avis scientifiques européens rendus pour des médicaments	2009	2010	2011	2012	2013
Avis européens rendus par l'EMA	388	400	433	420	473
Avis français	47	80	68	54	69
					15%



Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

L'ANSM engage une réflexion sur la dématérialisation de la déclaration des données de vigilance des essais cliniques qui sera en vigueur en 2014.

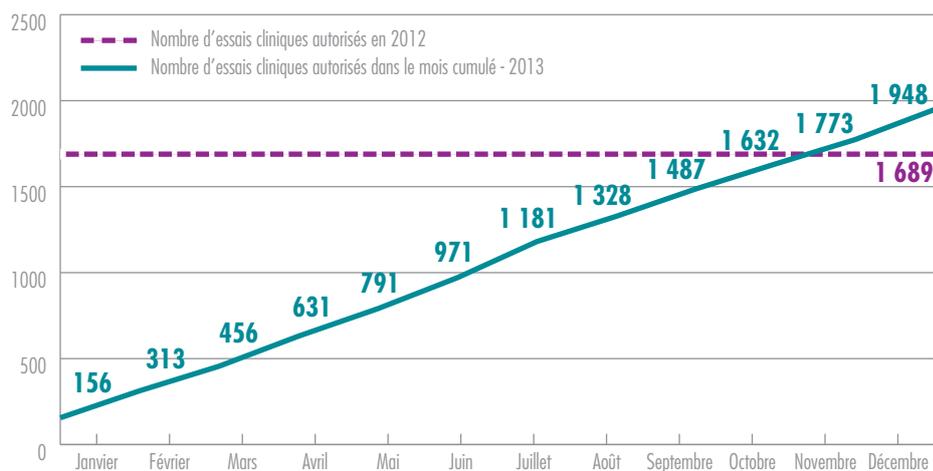
Faits marquants

L'accès à l'innovation via les essais cliniques

L'ANSM est l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques en France. Quel que soit le produit de santé, l'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisation d'essai clinique couvre la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai clinique ainsi que la sécurité des personnes participant à ces recherches. L'ANSM inspecte également les sites d'essais cliniques. Cette inspection porte principalement sur le contrôle des installations et la vérification des données relatives à de la protection des personnes se prêtant à l'essai, à la qualité et la crédibilité des résultats des essais.

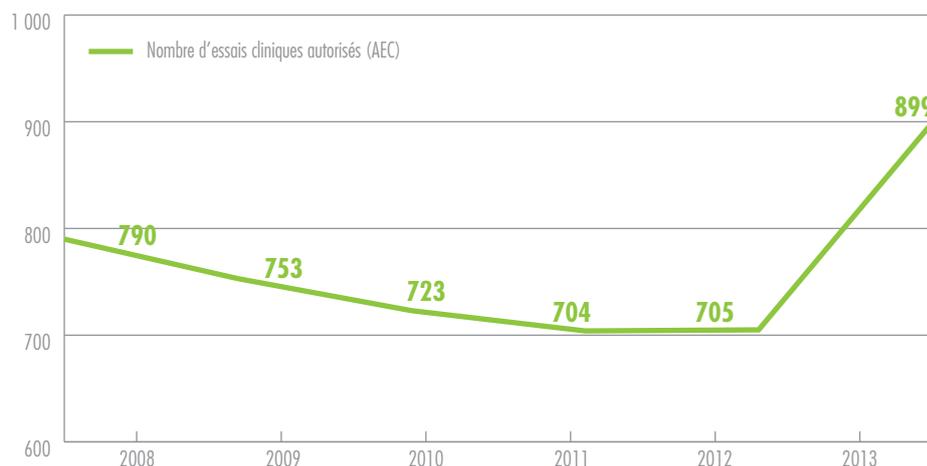
Un tiers des promoteurs sont académiques et deux tiers sont industriels. Cette répartition est constante depuis les 5 dernières années.

Nombre d'essais cliniques autorisés – Cumul tous produits de santé confondus



Les essais cliniques en faveur des médicaments

Bilan des essais cliniques pour des médicaments



Répartition des essais cliniques par domaine thérapeutique	2013
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	379
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	110
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	262
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	125
Vaccins	24

Répartition des essais cliniques de phase 1 par domaine thérapeutique	2013
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	71
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	8
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	34
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	16
Vaccins	1
Total	130

Inspection des essais cliniques des médicaments	2010	2011	2012	2013
Inspections sur site	53	48	54	50
- dont en France	27	32	30	31
- dont à l'étranger	26	16	24	19
Mises en demeure	-	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	2	0

Au niveau européen, l'ANSM est très impliquée dans la « Voluntary Harmonisation Procédure » (VHP), procédure permettant une évaluation conjointe des demandes d'autorisation d'essai clinique par l'ensemble des États membres. L'objectif est d'harmoniser et de faciliter la recherche biomédicale au niveau européen.

Essais cliniques autorisés dans le cadre de la procédure européenne appelée Voluntary Harmonisation Procedure – VHP	2010	2011	2012	2013
Nombre de dossiers France impliquée sur nombre total de dossiers	19/27	66/83	91/116	112/143



Favoriser un accès
rapide à l'innovation
pour les patients

Des essais cliniques dans le champ spécifique des produits « hors produits de santé »

Depuis juin 2008, l'Agence est compétente en matière de recherches biomédicales ne portant pas sur des produits de santé. Ces essais cliniques concernent essentiellement des recherches biomédicales menées dans le domaine de la physiologie, la physiopathologie, l'épidémiologie, la génétique, la nutrition, les sciences du comportement, les stratégies thérapeutiques préventives ou diagnostiques. Près de 90 % des promoteurs sont académiques. Près de la moitié concerne le domaine de la neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants.

Essais cliniques pour des produits « hors produits de santé » (HPS)	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre d'essais cliniques autorisés	547	541	641	640	724

Les essais cliniques dans le champ des produits biologiques

Comme pour tous les produits de santé, les essais cliniques portant sur les produits biologiques (produits sanguins, organes, tissus, greffes multi-tissus, thérapie cellulaire, thérapie génique) sont soumis à une autorisation explicite de la part de l'ANSM. La recherche dans ce domaine est particulièrement riche de perspectives : la thérapie génique et la thérapie cellulaire mais aussi les greffes d'organes ou multi-tissus sont des domaines en développement, bénéficiant d'avancées médicales et chirurgicales très innovantes. L'ANSM accompagne donc des projets de « premières chirurgicales » avant de les autoriser dans le cadre des recherches biomédicales. Les indications visées par les essais cliniques de thérapie génique ou cellulaire sont majoritairement en onco-hématologie et en ingénierie cellulaire.

En 2013, 18 essais cliniques de thérapie cellulaire (dont 4 VHP), 8 essais cliniques de thérapie génique et 2 essais portant sur un tissu ont été autorisés par l'ANSM.

Essais cliniques pour des produits innovants (dépôt)		2009	2010	2011	2012	2013
Produits de thérapie cellulaire	Nouvelles demandes	18	19	17	29 dont 1 dans le cadre de la procédure VHP*	18 dont 4 dans le cadre de la procédure VHP*
Produits de thérapie génique	Nouvelles demandes	6	9	6	11 dont 2 dans le cadre de la procédure VHP*	8 dont 1 dans le cadre de la procédure VHP*
Tissus	Nouvelles demandes	3	4	1	2	2

*Procédure européenne permettant une évaluation conjointe des demandes d'autorisation d'essai clinique par l'ensemble des États membres dont l'objectif est d'harmoniser et de faciliter la recherche biomédicale au niveau européen.

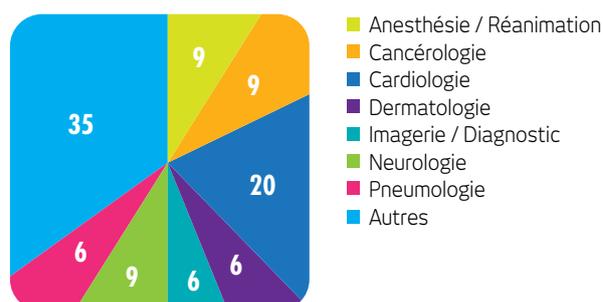
Les essais cliniques en faveur des dispositifs médicaux

Les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV) font l'objet d'une demande d'autorisation à l'ANSM principalement lorsqu'ils portent sur des dispositifs médicaux non encore pourvus du marquage CE, ou sur des dispositifs médicaux déjà pourvus mais utilisés dans une nouvelle indication. Il peut aussi s'agir d'essais cliniques qui nécessitent la pratique d'explorations à risque non négligeable. L'ANSM inspecte également les sites d'essais cliniques afin de contrôler les activités d'un essai ou d'un système d'essais, quel que soit le site inspecté, chez le promoteur ou sur les lieux de recherche.

En 2013, l'ANSM a délivré 301 autorisations. 57 % sont des promoteurs institutionnels et 43 % des industriels.

Autorisation des essais cliniques	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre total de dossiers de demandes d'autorisation d'essais cliniques	289	351	341	346	335
- dont essais cliniques portant sur un médicament dont l'administration est liée à l'usage d'un dispositif médical	23	25	10	15	7
Nombre d'autorisations délivrées	234	316	306	296	301

Répartition des essais cliniques de dispositifs médicaux par domaine thérapeutique - en %





Favoriser un accès
rapide à l'innovation
pour les patients

L'accès à l'innovation via les Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Les Autorisations temporaires d'utilisation concernent des médicaments qui n'ont pas d'AMM en France. Ce sont des médicaments en cours de développement ou déjà autorisés à l'étranger. Afin de mieux encadrer ces médicaments, une nouvelle politique des ATU est développée par l'ANSM dont l'objectif est de privilégier un accès équitable aux traitements innovants par le développement des ATU de cohorte (et éventuellement plus tard d'AMM). En 2013, 9 ATU de cohorte ont été délivrées, dont 1 dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie. Le nombre de patients inclus dans les ATU de cohorte pour 2013 s'est élevé à 6 136.

Les ATU nominatives sont toujours délivrées à titre compassionnel, par un examen assidu du dossier individuel de chaque patient au regard du traitement demandé, le plus souvent en dernier recours ou bien parce que le patient ne répond plus aux traitements « classiques ». 27 550 ATU nominatives ont été délivrées en 2013 pour un total de 19 982 patients. Ce nombre reste encore élevé malgré l'objectif de la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire de décembre 2011 de privilégier le développement des ATU de cohorte.

Bilan des ATU nominatives	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de médicaments mis à disposition par an	232	244	227	221	241
Nombre d'ATU délivrées	22 257	22 858	25 384	26 326	27 550

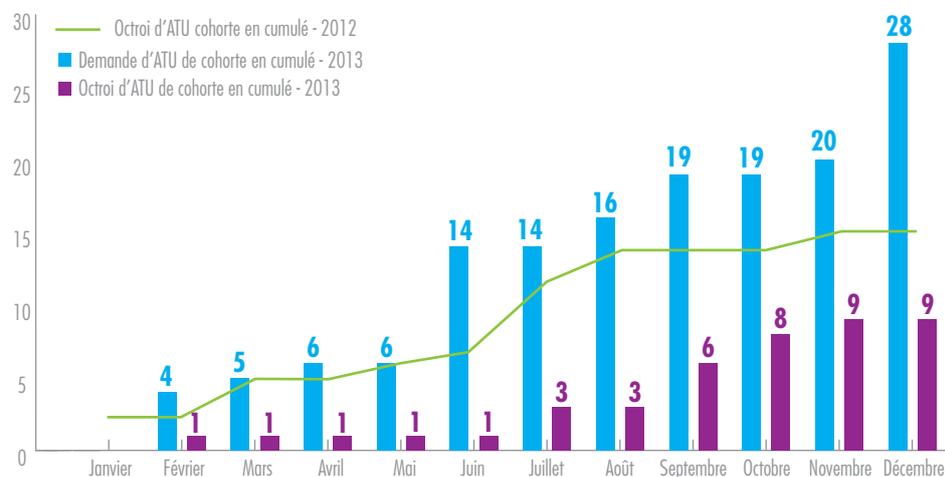
Bilan des ATU de cohorte	2009	2010	2011	2012	2013
Nouvelles demandes	3	10	18	27	28
Octrois	2	6	7	15	9
Nombre de médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	4	1	11	11	7 *

*18 spécialités (13 produits) ont eu une AMM en 2013 dont 7 spécialités (4 produits) étaient en ATU de cohorte.

Nombre de patients inclus	2012	2013
ATU de cohorte	21 238 *	6 136
ATU nominatives	-	19 982 dont 12 713 ont bénéficié d'une initiation de traitement

*Il est à noter que le nombre de patients inclus en 2012 est très élevé et est dû à l'ATU cohorte APROKAM, spécialité indiquée dans l'antibioprophylaxie des endophtalmies après une chirurgie de la cataracte, au cours de laquelle 17 000 patients ont été traités en 2012.

ATU de cohorte - comparaison 2012 vs 2013



Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte en cours en 2013

Domaine thérapeutique	Produit	Date d'octroi	Maladie rare	Nouveau principe actif
Infectiologie Parasitologie	PASER 4 g	08/02/2011	oui	
Cancérologie Hématologie	NEODEX (dexaméthasone) 40 mg	19/04/2010		
Cardiovasculaire	PROPRANOLOL 3,75 mg/ml	30/05/2012		
Cancérologie Hématologie	BRENTUXIMAB VEDOTINE 50 mg	14/06/2012	oui	oui
Hématologie	POMALIDOMIDE 1, 2, 3, 4 mg	09/07/2012		oui
Gastro - Entéro - Hépatologie	PHEBURANE 483 mg/g	14/08/2012	oui	
Cancérologie	REGORAFENIB 40 mg	29/11/2012		oui
Cancérologie	ENZATULAMIDE 40 mg	01/02/2013		oui
Maladies métaboliques	CHOLBAM 50 mg	19/07/2013	oui	oui
Maladies métaboliques	CHOLBAM 250 mg	19/07/2013	oui	oui
Ophtalmologie	CYSTADROPS 0,55 %	24/09/2013	oui	
Neurologie	SIRDALUD 4 mg	24/09/2013		
Infectiologie Parasitologie	SOFOSBUVIR 400 mg	27/09/2013		oui
Infectiologie Parasitologie	SIMEPREVIR 150 mg	14/10/2013		oui
Ophtalmologie	IKERVIS 1 mg/ml	29/10/2013		
Métabolisme	VIMIZIM 1 mg/ml	14/11/2013	oui	oui



Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

Faits marquants

◆ Mise à disposition d'un formulaire de signalement de situations pouvant justifier d'une RTU

◆ Préparation du cadre des futures RTU pour :

- le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance

- Roactemra dans le traitement de certaines formes de polyarthrite rhumatoïde active et d'arthrite juvénile idiopathique systémique

- Velcade dans le traitement du cancer

- Remicade dans la maladie de Takayasu

- Thalidomide en dermatologie.

L'accès à l'innovation via le nouveau cadre des Recommandations temporaires d'utilisation ou RTU

Le dispositif des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) trouve son fondement dans la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et le décret n°2012-742 du 9 mai 2012. Cette loi prévoit un encadrement des prescriptions en dehors des indications ou des conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

Une spécialité pharmaceutique ne peut donc désormais faire l'objet d'une prescription non conforme à son Autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU, sous réserve que :

◆ l'indication ou les conditions d'utilisation visées ont fait l'objet d'une Recommandation temporaire d'utilisation, établie par l'ANSM pour une durée de 3 ans maximum

ou

◆ le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

L'élaboration des Recommandations temporaires d'utilisation vise à sécuriser l'utilisation des médicaments en dehors de leur AMM. La RTU est accordée si l'ANSM dispose de données suffisantes pour présumer un rapport bénéfice/risque favorable du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation demandées.

Les RTU prévoient obligatoirement un suivi des patients avec recueil de données d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation hors AMM. Le laboratoire doit donc mettre en place et financer le suivi du médicament faisant l'objet de la RTU et fournir à l'ANSM des rapports périodiques de synthèse avec analyse du rapport bénéfice/risque.

Les RTU sont un levier important d'incitation pour la mise en place par les laboratoires pharmaceutiques d'essais cliniques dans le but de parvenir à une extension d'indication de leur médicament.

En 2013, l'ANSM a mis en œuvre le cadre de travail pour l'évaluation, l'autorisation et le suivi des futures RTU. Elle a également lancé le programme de réévaluation des Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) établis dans le cadre du référentiel de bon usage des médicaments.





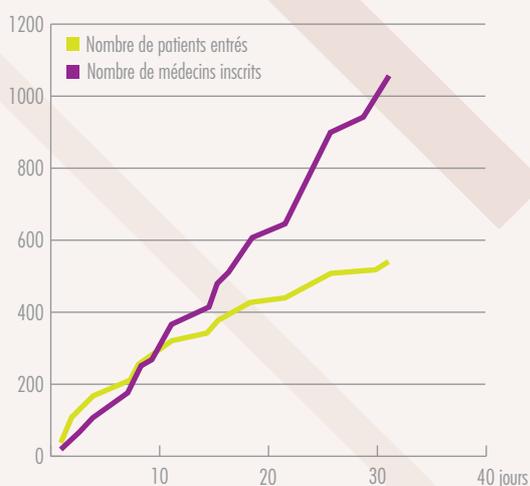
Une Recommandation temporaire d'utilisation pour le baclofène

Le traitement de l'alcoolisme constitue un enjeu majeur de santé publique qui a conduit l'ANSM à encourager le développement d'essais cliniques portant sur le baclofène dans le traitement de cette maladie. Dans l'attente des résultats de ces études, et afin de sécuriser l'accès au baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool, l'ANSM a accordé une RTU pour le baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance afin d'encadrer la sécurité des patients bénéficiant du baclofène en dehors des indications de l'AMM.

Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale (décontracturant musculaire). Il dispose d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis près de 40 ans dans le traitement de la spasticité musculaire. Devant une utilisation grandissante du baclofène hors-AMM, l'ANSM a mis en place dès 2011 un suivi national de pharmacovigilance. À ce jour, plusieurs dizaines de milliers de patients français reçoivent en effet du baclofène hors-AMM dans le traitement de leur alcoolodépendance.

Deux essais cliniques multicentriques sont également en cours en France.

40 jours après l'autorisation de la RTU, plus de mille patients ont été inclus.





Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

BASE DE DONNÉES PUBLIQUE
DES MÉDICAMENTS



Pour y accéder, connectez-vous sur
www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Ouverture en octobre 2013 de la première
base de données publique des
médicaments www.medicaments.gouv.fr

Faits marquants



L'Autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)

Les médicaments autorisés par l'ANSM

Il existe quatre procédures d'autorisation des médicaments, trois procédures européennes et une procédure nationale.

◆ Au niveau européen

- ❖ **La procédure centralisée** est obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, 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 maladies virales) ainsi que les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares. Pour les autres pathologies, elle reste optionnelle. Cette procédure peut également être envisagée si le médicament présente un intérêt majeur pour les patients de l'Union européenne.
- ❖ **La procédure décentralisée** s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, l'industriel demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi les États dans lesquels il souhaite autoriser son médicament.
- ❖ **La procédure de reconnaissance mutuelle** est fondée sur la reconnaissance d'une AMM déjà accordée dans un des États membres de l'Union européenne, appelé « État de référence », par d'autres États membres désignés par le titulaire de l'AMM. Pour ces deux procédures, ce sont les autorités nationales compétentes qui délivrent les AMM dont les annexes (résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage) sont harmonisées.

◆ Au niveau français

- ❖ **La procédure nationale** concerne des médicaments autorisés uniquement en France. C'est particulièrement le cas pour des médicaments génériques.
L'ANSM délivre donc les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que les médicaments autorisés selon les procédures européennes « décentralisée » et « de reconnaissance mutuelle » car les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments sur le sol français sont soumises à son autorisation.

En 2013, si le nombre de modifications est resté relativement stable, le nombre d'AMM hors procédures centralisées accuse un net recul par rapport à 2012.



Procédure centralisée

[source Rapport d'activité 2013 de l'Agence européenne du médicament]

Au niveau européen, 90 médicaments (81 princeps et 9 génériques) ont été autorisés dans le cadre de la procédure centralisée en 2013 dont 16 nouveaux médicaments indiqués dans le traitement du cancer, parmi lesquels 12 contiennent une nouvelle substance active. La plupart de ces médicaments sont des traitements de thérapie ciblée, conçus pour empêcher la croissance et la propagation du cancer en interférant avec des molécules spécifiques intervenant dans la croissance tumorale ou pour agir sur le système immunitaire du patient.

Dans les autres domaines thérapeutiques, des AMM ont été délivrées pour trois médicaments indiqués dans le traitement de la tuberculose multirésistante, une indication orpheline, quatre nouveaux médicaments destinés aux patients infectés par le virus du Sida, qui contiennent tous une nouvelle substance active, et cinq médicaments destinés au traitement du diabète de type 2, dont quatre contiennent une nouvelle substance active.

Parmi les 81 médicaments princeps pour lesquels une AMM a été recommandée par la CHMP (EMA), plusieurs sont particulièrement remarquables en raison de leur impact sur la santé publique ou leur approche novatrice.

Dans le traitement du cancer, les médicaments les plus notables incluent :

- ◆ **Bosulif** (bosutinib) pour le traitement de la Leucémie myéloïde chronique (LMC). Bosulif est désigné médicament orphelin. Il s'agit d'un inhibiteur de protéine kinase qui agit en inhibant la Bcr-Abl kinase anormale favorisant la LMC. Bosulif a reçu une AMM conditionnelle.
- ◆ **Cometriq** (cabozantinib) pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde, un type rare de cancer de la thyroïde qui ne peut pas être éliminé par chirurgie ou s'est propagé dans d'autres parties du corps. Le médicament inhibe plusieurs tyrosines kinases de récepteurs intervenant dans la croissance tumorale et l'angiogenèse, le remodelage osseux pathologique et la progression métastatique du cancer. Cometriq est désigné orphelin. Il a reçu une AMM conditionnelle.
- ◆ **Erivedge** (vismodégib) pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire métastatique symptomatique ou d'un carcinome basocellulaire localement avancé non-candidats à la chirurgie ou la radiothérapie. Le médicament agit en inhibant des gènes spécifiques intervenant dans la prolifération, la survie et la différenciation des cellules. Erivedge a reçu une AMM conditionnelle.
- ◆ **Kadcyla** pour une utilisation chez les patients présentant un cancer du sein avancé ou métastatique surexprimant HER2, une protéine présente à la surface des cellules cancéreuses. Kadcyla est le deuxième conjugué anticorps-médicament ayant obtenu une AMM jusqu'à maintenant. Le médicament combine un anticorps et une substance active. L'anticorps peut diriger le médicament vers la protéine HER2, ce qui permet de délivrer sélectivement la substance active aux cellules cancéreuses.
- ◆ **Pomalidomide** Celgene pour le traitement du myélome multiple, un cancer rare et incurable de la moelle osseuse. Le médicament est destiné à être utilisé chez les patients n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à au moins deux précédents traitements et pour qui les options de traitement disponibles sont très limitées. Utilisé en association avec la dexaméthasone, Pomalidomide Celgene stimule le système immunitaire du patient afin qu'il attaque les cellules cancéreuses et stoppe la formation des vaisseaux sanguins irriguant ces cellules. En raison de son profil tératogène, le plan de gestion des risques de Pomalidomide Celgene a été discuté en détail avec des patients, y compris des victimes du thalidomide, un autre composé ayant une structure chimique similaire.



Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

- ◆ **Provenge**, un médicament de thérapie innovante (MTI) pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatique chez des adultes de sexe masculin chez qui la chimiothérapie n'est pas encore indiquée cliniquement. Le cancer métastatique de la prostate est la première cause de décès lié au cancer de la prostate et les traitements disponibles actuellement ne permettent pas de guérir la maladie. Provenge est une immunothérapie cellulaire conçue pour induire une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses de la prostate. Ce médicament n'est pas commercialisé en France.
- ◆ **Tafinlar** (dabrafenib) pour le traitement des patients adultes présentant un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) exprimant une mutation du gène BRAF V600. Tafinlar est un traitement ciblé, ce qui signifie qu'il est conçu pour empêcher la croissance et la propagation du cancer en interférant avec des molécules spécifiques intervenant dans la croissance tumorale. Des mutations de la protéine kinase BRAF ont été identifiées chez environ la moitié des patients présentant un mélanome métastatique et la mutation BRAF V600E est observée chez environ 80 % à 90 % d'entre eux. En inhibant l'action de cette protéine anormale, les inhibiteurs de BRAF comme Tafinlar aident à ralentir la croissance et la propagation des tumeurs portant la mutation BRAF V600. Tafinlar est le deuxième inhibiteur de BRAF dont l'AMM est recommandée dans l'Union européenne.

Pour le traitement ou la prévention des maladies infectieuses, on peut noter en particulier les médicaments suivants :

- ◆ **Delyba** (délamanid), le deuxième traitement en 2013 ayant été recommandé pour les patients adultes présentant des infections pulmonaires dues à une tuberculose multirésistante, lorsqu'un protocole thérapeutique efficace ne peut pas être élaboré par ailleurs pour des raisons de résistance ou de tolérance. Comme Sirturo, Delyba pourrait répondre aux importants besoins non satisfaits concernant de nouvelles options thérapeutiques pour la tuberculose multirésistante pulmonaire. Delyba a également reçu une AMM conditionnelle.
- ◆ **Imvanex** (virus Vaccinia Ankara modifié) pour la vaccination active contre la variole chez les adultes. Imvanex a reçu une AMM sous circonstances exceptionnelles.
- ◆ **Sirturo** (bédaquiline) pour une utilisation dans le cadre d'un traitement d'association contre la tuberculose multirésistante pulmonaire chez les patients adultes, lorsqu'un protocole thérapeutique efficace ne peut pas être élaboré par ailleurs pour des raisons de résistance ou de tolérance. La tuberculose multirésistante est une indication orpheline dans l'Union européenne, associée à un taux de mortalité très élevé et dont le poids a augmenté rapidement ces dernières années en l'absence de nouvelles options thérapeutiques. Sirturo pourrait contribuer à répondre aux importants besoins médicaux non satisfaits concernant de nouvelles options thérapeutiques pour cette indication. Sirturo a reçu une AMM conditionnelle.
- ◆ **Sovaldi** (sofosbuvir) pour une utilisation en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (à long terme) chez les adultes. Sovaldi est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antiviraux qui agissent en tant qu'inhibiteurs d'une enzyme essentielle du virus de l'hépatite C (VHC), l'acide nucléique polymérase NS5B. Ce médicament constitue la première option thérapeutique sans interféron pour l'hépatite C chronique. Les traitements à base d'interféron sont associés à des effets secondaires potentiellement graves, qui sont parfois difficiles à gérer et rendent une proportion considérable de patients infectés par le VHC inéligibles au traitement. Pour ces patients, il existe un clair besoin médical non satisfait de nouveaux protocoles de traitement du VHC.
- ◆ **Tivicay** (dolutégravir) pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Tivicay a fait la preuve de son efficacité chez des patients non traités préalablement, ainsi que chez des patients ayant un historique de traitement avancé et résistant à de multiples classes de médicaments contre le VIH. Il a démontré une haute barrière à la résistance, ce qui signifie qu'il est moins sujet au développement d'une résistance. Le médicament inhibe une enzyme désignée par intégrase, qui intervient dans la reproduction du VIH et ralentit donc la propagation de l'infection.

- ◆ **Tritanrix HB** pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'hépatite B chez les nourrissons à partir de six semaines. Le CHMP a adopté un avis scientifique concernant Tritanrix HB dans le cadre de l'Article 58 du Règlement (CE) n° 726/2004. Les médicaments éligibles à cette procédure sont utilisés pour prévenir ou traiter les maladies ayant un intérêt majeur en termes de santé publique. Tritanrix HB n'est plus utilisé dans l'Union européenne et son AMM dans l'Union européenne a cessé d'être valide fin 2013. La demande a été soumise à l'EMA par le demandeur selon l'Article 58 pour éviter une interruption de la disponibilité du vaccin en dehors de l'Union européenne, où il est toujours utilisé dans plusieurs pays.

Dans les autres domaines thérapeutiques, on peut noter :

- ◆ **Cholic Acid FGK** (acide cholique) pour le traitement des erreurs innées de synthèse primaire de l'acide biliaire dues à une carence en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, CTX), une carence en 2- (ou a-) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou une carence en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans et les adultes. Cholic acid FGK est désigné orphelin. Il a reçu une AMM sous circonstances exceptionnelles.
- ◆ **Defitelio** (défibrotide) pour le traitement des maladies veino-occlusives sévères chez les patients subissant une greffe de cellules-souches hématopoïétiques. Defitelio est désigné orphelin. Son mécanisme d'action n'a pas été totalement élucidé. Defitelio a reçu une AMM sous circonstances exceptionnelles.
- ◆ **Inflectra et Remsima** (influximab), les deux premiers anticorps monoclonaux biosimilaires. Remsima et Inflectra sont similaires au médicament biologique Remicade, un anticorps monoclonal autorisé dans l'Union européenne depuis 1999. Ces médicaments marquent la première application réussie du concept des biosimilaires à des molécules d'une telle complexité structurale. Remsima et Inflectra sont recommandés pour une AMM dans les mêmes indications que Remicade, couvrant tout un éventail de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis.
- ◆ **Jetrea** (ocriplasmine) pour le traitement des adultes présentant une traction vitréo-maculaire (TVM), une affection oculaire pouvant causer de sévères troubles visuels. Jetrea constitue la première option médicamenteuse pour les patients souffrant de cette affection. La seule option thérapeutique active disponible actuellement pour la TVM est la chirurgie (vitrectomie), qui implique souvent après l'intervention une période de quatre à six semaines sans pouvoir travailler ou vivre normalement.
- ◆ **Lojuxta** (lomitapide) en tant qu'adjuvant à une alimentation pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants avec ou sans aphérese des lipoprotéines de faible densité chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Le médicament agit en inhibant la protéine de transfert microsomique, qui est responsable de la fixation et du va-et-vient des lipides entre les membranes. Lojuxta a reçu une AMM sous circonstances exceptionnelles.
- ◆ **Maci** (greffe chondrocytaire autologue induite par la matrice), un médicament de thérapie innovante (MTI) pour la réparation des défauts symptomatiques de pleine épaisseur du cartilage du genou de 3 à 20 cm² chez les patients adultes au squelette mature. Maci est le premier médicament combiné issu de l'ingénierie tissulaire autorisé à travers l'Union européenne. Maci utilise un squelette formé de collagène porcine,ensemencé avec des chondrocytes autologues. Le bénéfice de l'implantation chondrocytaire autologue par rapport aux autres techniques de restauration est la possibilité de traiter des lésions plus grandes.



Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

- ◆ **Nuedexta** (bromhydrate de dextrométhorphan et sulfate de quinidine), pour le traitement de la labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire chez les adultes, une affection médicale caractérisée par des épisodes soudains et incontrôlables de rires ou de pleurs, qui sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient. Nuedexta est le premier traitement autorisé pour la labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire dans l'Union européenne. Bien que cette labilité émotionnelle ne mette pas en jeu le pronostic vital, elle peut avoir un impact significatif sur la capacité du patient à interagir normalement en société et sur ses relations avec les autres.

18 extensions d'AMM recommandé pour des médicaments parmi lesquels :

- ◆ **Abraxane** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure le cancer du pancréas, qui est la cinquième cause de décès lié au cancer. Le médicament était déjà autorisé pour le traitement du cancer du sein métastatique.
- ◆ **Pegasys** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure les patients pédiatriques à partir de cinq ans infectés par le VHC, en plus des patients adultes.
- ◆ **Humira** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire présentant une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements antirhumatismaux de fond (DMARD).
- ◆ **Revlimid** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure les patients présentant des syndromes myélodysplasiques. Le médicament était déjà autorisé pour le traitement du myélome multiple.
- ◆ **Glivec** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure les patients pédiatriques présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (Ph+ ALL) nouvellement diagnostiquée intégré à la chimiothérapie.
- ◆ **Prezista** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 à partir de 12 ans et au moins 40 kg.
- ◆ **Zonegran** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure les adolescents et les enfants à partir de six ans asthmatiques.
- ◆ **Votubia** : modification de l'indication pour l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), étendant l'utilisation aux enfants plus jeunes.
- ◆ **Vepacel** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure la vaccination active contre le sous-type H5N1 de virus de la grippe A chez les enfants à partir de 6 mois.
- ◆ **Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter** : extension de l'indication thérapeutique pour inclure la vaccination contre la grippe pandémique des enfants et des adolescents à partir de 6 mois.

Lire aussi le rapport d'activité de l'Agence européenne du médicament :

- ◆ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2014/04/WC500165986.pdf
- ◆ Programme de travail de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WC0b01ac05800293a4

Bilan du « Rapporteurship » de la France au niveau européen

L'activité de l'ANSM au niveau européen, en particulier en tant que rapporteur ou co-rapporteur sur les dossiers de demande d'AMM via une procédure centralisée, a augmenté en 2013 par rapport à l'année 2012.

- ◆ Parmi les 90 dossiers évalués par l'Agence européenne du médicament en procédure centralisée (81 dossiers princeps et 9 dossiers génériques), la France a été désignée rapporteur ou co-rapporteur pour 7 dossiers dont un dossier de thérapie innovante (Heparesc) et un dossier de médicament orphelin (Kyprolis) :
 - ❖ Akynzeo anti-émétique
 - ❖ Rixubis, facteur IX de coagulation recombinant
 - ❖ Heparesc, thérapie cellulaire des anomalies congénitales du cycle de l'urée
 - ❖ Kyprolis anticorps monoclonal dans le traitement du myélome multiple
 - ❖ Olaparib premier inhibiteur PARP proposé pour une AMM en Europe dans le cancer de l'ovaire
 - ❖ Oncaspar asparaginase destinée au traitement des leucémies aiguës
 - ❖ Sofosbuvir/Ledipasvir dans l'hépatite C.
- ◆ et 2 dossiers en réévaluation :
 - ❖ Defitelio en hématologie pour le traitement des maladies veino-occlusives liées aux greffes de moelle osseuse
 - ❖ Masican dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales).
- ◆ Elle a également été rapporteur pharmacovigilance pour 2 dossiers de médicaments génériques :
 - ❖ Rivastigmine Actavis
 - ❖ Rivastigmine 3M.

Pour les autres procédures européennes, le nombre d'AMM pour lesquelles la France a été État membre de référence accuse un net recul de l'ordre de 50 % par rapport à 2012. 80 % des médicaments évalués dans le cadre de ces procédures sont des génériques.





Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

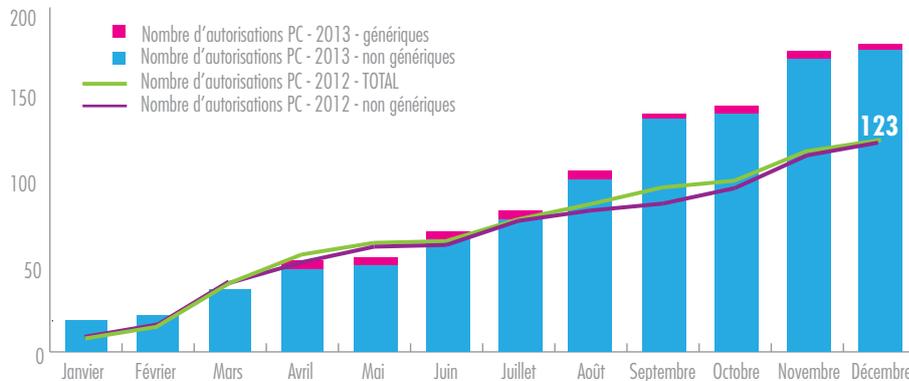
Médicaments ayant fait l'objet d'une procédure européenne centralisée

Procédure centralisée	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de dossiers	95	89	99	95	90*
Dossiers rapporteur ou co-rapporteur attribués à la France	20	19	14	6	7

Source : EMA

* 81 médicaments princeps et 9 médicaments génériques.

AMM autorisées en cumulé en nombre de spécialités nouvelles demandes - Procédures centralisées - comparaison 2012 vs 2013

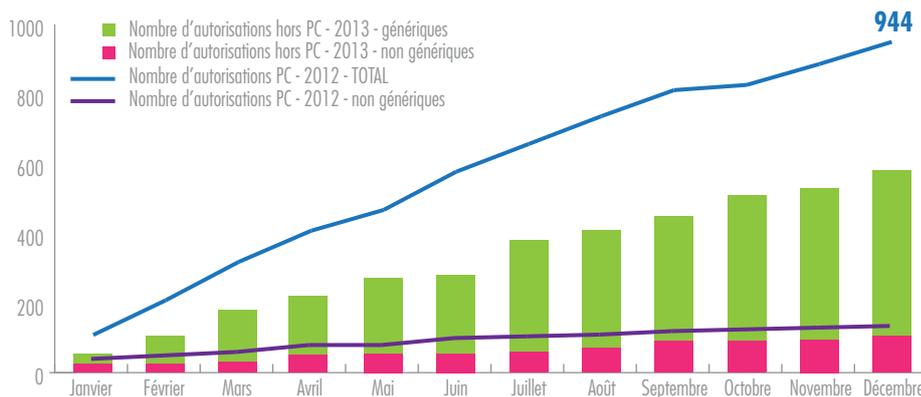


Médicaments ayant fait l'objet d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou décentralisée

Procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée	2009	2010	2011	2012	2013
Dossiers gérés par la France	425	528	380	316	260
Dossiers France État de référence	60	37	34	36	18

Source : EMA

AMM autorisées en cumulé en nombre de spécialités - Hors procédures centralisées - comparaison 2012 vs 2013



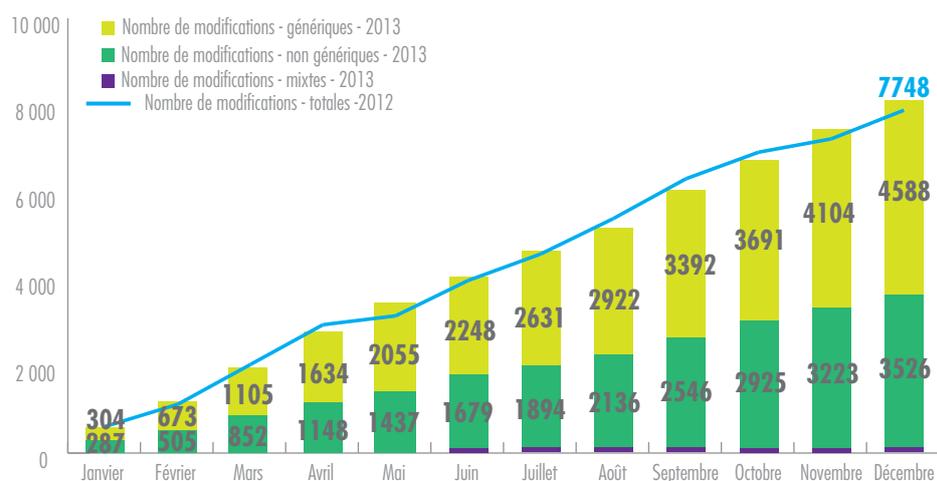
Médicaments autorisés par l'ANSM

Bilan des AMM autorisées en France	2009	2010	2011	2012	2013
Décisions sur AMM dont octrois*	1 501*	1 577*	1 447*	1 091*	600*
- dont AMM nationales	800	743	550	464	340*
- dont AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	120	106	107	43	36*
- dont AMM en procédure européenne décentralisée	280	572	576	437	224*
- dont médicaments génériques	1 091	1 241	1 027	816	503*
Modifications**	8 532**	8 328**	7 752**	7 756 dont 1 002 génériques**	8 169 dont 4 591 génériques**

* Donnée exprimée en nombre de spécialités - ** Donnée exprimée en nombre de décisions.

La baisse du nombre d'AMM autorisées par l'ANSM, qu'elles soient issues de la procédure d'autorisation nationale ou bien des procédures d'autorisation européennes, décentralisée et de reconnaissance mutuelle, s'explique par 2 facteurs externes : d'une part, le marché français est saturé et le nombre de dépôts concernant des médicaments génériques a baissé de moitié en 2013, d'autre part, l'autorisation de médicaments innovants se fait obligatoirement par le biais de la procédure d'autorisation européenne centralisée, comme indiqué en page 30.

AMM - modifications - en cumulé en nombre de décisions - comparaison 2012 vs 2013





Favoriser un accès
rapide à l'innovation
pour les patients

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

Les médicaments orphelins concernent les maladies rares (prévalence < 5/10 000 dans l'Union européenne) et graves pour lesquels les fabricants n'obtiennent pas de retour sur investissement en l'absence de subvention. Le deuxième plan national maladies rares 2011-2014 constitue un élément de contexte clé pour la stimulation et le développement et la commercialisation en France des médicaments orphelins. Il comporte 3 axes : améliorer la qualité de la prise en charge du patient ; développer la recherche sur les maladies rares ; amplifier les coopérations européennes et internationales. L'ANSM y participe notamment pour l'accès précoce aux médicaments, leur évaluation dans le cadre de la procédure européenne centralisée et l'encadrement de certains médicaments utilisés dans des situations hors AMM.

En 2013, 7 médicaments orphelins ont été autorisés.

Médicaments orphelins	2009	2010	2011	2012	2013
Demandes d'AMM pour des médicaments orphelins sur nombre total de demandes d'AMM	11/96	12/90	14/99	19/93	18/79
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	9/102	4/49	5/69	10/62	7/80

Source EMA

Médicaments orphelins autorisés en 2013

Nom du médicament	Substance active	Déjà disponible sous ATU en France	Indication	Titulaire de l'AMM	Statut en France
Bosulif	bosutinib (as monohydrate)	ATUn	Leucémie myéloïde chronique	Pfizer Ltd	Commercialisé
Defitelio	defibrotide	ATUn	Maladie veino-occlusive hépatique sévère	Gentium SpA	
Iclusig	ponatinib	ATUn	Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aiguë	Ariad Pharma Ltd	Commercialisé
Imnovid (previously Pomalidomide Celgene)	pomalidomide	ATUc	Myélome multiple	Celgene Europe Ltd	Commercialisé
Orphacol	cholic acid	ATUn	Affections dues à des défauts de production des acides biliaires	Laboratoires CTRS	Commercialisé
Procysbi	mercaptopamine bitartrate		Cystinose néphropathique	Raptor Pharmaceuticals Europe BV	
Opsumit	macitentan		Hypertension artérielle pulmonaire	Actelion Registration Ltd	

◆ **Maladies rares : travaux de priorisation pour l'évaluation des signalements (550)**

◆ **Pédiatrie : révision des posologies des antituberculeux standards chez l'enfant – conduite par l'Agence européenne du médicament et coordonnée par l'ANSM – avril 2013.**

Faits marquants

Dans le domaine de la pédiatrie, la France et l'ANSM continuent à occuper une place majeure dans l'évaluation des Plans d'investigation pédiatrique (PIPs) dans la perspective de l'autorisation des médicaments pédiatriques en Europe (nouvelles demandes et extension d'AMM forme adulte). Les dossiers sont évalués au sein du comité pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne du médicament (EMA). En 2013, la France a été rapporteur ou peer-reviewer (c'est-à-dire co-rapporteur) pour 55 PIPs dont 14 nouveaux dossiers. Elle occupe ainsi le 4^e rang en Europe.

L'ANSM contribue également au comité pédiatrique (PDCO) pour l'élaboration des recommandations générales ou thématiques en pédiatrie et participe aux sous-groupes préclinique, formulation, besoins médicaux et extrapolation.

Médicaments pédiatriques	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de dossiers PIP France rapporteur ou peer-reviewer	66	66	50	58	55
Pourcentage par rapport au nombre total de PIP	8.8 %	7.1 %	7.6 %	7.2 %	7.9 %





Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients



Les médicaments génériques

Le médicament générique est une copie d'un médicament princeps (original). Il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et a dû démontrer sa bioéquivalence avec le médicament de référence, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme.

Toutefois, il peut présenter des différences, à condition que celles-ci n'affectent pas la bioéquivalence. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme afin de garantir la même efficacité thérapeutique.

Ces différences portent en général sur la composition en excipients, qui sont des substances sans activité pharmacologique et servent notamment à amener le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir. Ils ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût.

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament princeps de référence : mêmes procédures d'obtention d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM nationale ou européenne), mêmes exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques jusqu'à la date de péremption, mêmes règles pour la prescription et la délivrance, mêmes conditions de surveillance. Ainsi, les obligations des fabricants et exploitants des médicaments génériques en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information sont identiques à celles des exploitants des médicaments de référence.

AMM pour des médicaments génériques

Au 31 décembre 2013, 7 709 spécialités génériques sont inscrites au répertoire des médicaments génériques, représentant plus de 1 129 spécialités de référence.

Bilan des autorisations de médicaments génériques	2009	2010	2011	2012	2013
AMM délivrées pour des médicaments génériques	1 091	1 241	1 027	816	503
- dont procédures nationales	715	652	467	391	298
- dont procédures européennes (centralisée - de reconnaissance mutuelle et décentralisée)	376	589	560	425	205
Inscription des groupes génériques au répertoire	1 168	1 288	1 087	1 139	1 005

Médicaments génériques et inspection

Le contrôle par l'inspection vérifie sur le terrain la véracité et la qualité des données communiquées par les laboratoires pour la fabrication des médicaments génériques et la réalisation des essais, dont les essais de bioéquivalence.

Inspection de bioéquivalence	2012	2013
Nombre d'inspections	20	11
- dont à l'étranger	17	11
Nombre de sites inspectés	15	9
Nombre d'essais inspectés	17	10
Écarts critiques	6 essais	1 essai

Cartographie des régions d'inspection	2012 En nombre d'inspections	2013
France	3	1
Amérique du nord (Canada)	2	0
Asie (Taiwan et Inde)	15	10

Médicaments génériques et contrôle en laboratoire

Le contrôle en laboratoire a pour objet de vérifier la pureté du principe actif, la qualité du produit fini ainsi que la conformité aux spécifications jusqu'à la péremption.

Depuis 1999, l'Agence organise un contrôle annuel des médicaments génériques dans ses laboratoires. En 2007, ces contrôles sont passés d'une approche quasi systématique à une approche fondée sur une analyse de risque, en lien avec le réseau européen de contrôle en laboratoires, géré par la direction européenne de qualité du médicament et soins de santé, et les autres instances européennes (Agence européenne du médicament et réseau des chefs d'Agence). Entre 2007 et 2013, 1 315 produits ont été contrôlés dans le cadre d'enquêtes programmées (soit 240 spécialités de référence et 1 075 médicaments génériques), représentant plus de 100 familles de molécules. Le taux moyen des non-conformités reste faible, à savoir 3,8 % pour les médicaments génériques et 2,1 % pour les spécialités de référence. Toutes ces non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés. En 2013, une non-conformité mise en évidence sur la spécialité Remifentanyl Hospira 5 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion (erreur dans la notice susceptible de conduire à une solution reconstituée ayant une concentration en rémifentanyl supérieure à 1 mg/ml), détectée lors du programme de contrôle des médicaments génériques, a conduit au retrait du marché de 11 lots.

L'ANSM participe également au programme européen coordonné des génériques ayant une AMM européenne (procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée). Ce programme, piloté par la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé, est fondé sur le partage des ressources entre laboratoires officiels de contrôle ; il se traduit par l'échange d'échantillons et la reconnaissance des résultats. Des contrôles sur les matières premières (principes actifs) sont aussi réalisés.

Contrôles programmés	Bilan 2012		Bilan 2013	
	Lots contrôlés	Non-conformités détectées	Lots contrôlés	Non-conformités détectées
Spécialités de référence	32 lots concernant 27 spécialités	1	22 lots concernant 14 spécialités	0
Spécialités génériques	141 lots concernant 130 spécialités	10 concernant 8 spécialités	79 lots concernant 79 spécialités	5

Contrôles réalisés en urgence	Bilan 2012		Bilan 2013	
	Lots contrôlés	Non-conformités détectées	Lots contrôlés	Non-conformités détectées
Spécialités de référence	19 lots concernant 5 spécialités	0	0	-
Spécialités génériques	28 lots concernant 15 spécialités	4 concernant 3 spécialités	24 échantillons d'une spécialité (Furosémide Téva)	0

Groupes génériques contrôlés en 2013

Chlorhexidine / Chlorobutanol
Mycophenolate Mofetil
Furosemide
Gliclazide
Candesartan/Hydrochlorothiazide
Candesartan
Pramipexole



Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

Les médicaments biosimilaires

Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. La production des médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence ayant déjà reçu une Autorisation de mise sur le marché. Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Cette copie est désignée comme biosimilaire. Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, leur emploi ne peut être le même que celui de génériques des médicaments chimiques.

Le développement de médicaments issus de la biotechnologie (biomédicaments) est consécutif à l'explosion récente des connaissances en biologie. Ce sont des médicaments particulièrement sophistiqués dans leur structure, leur production et leurs modes d'action. Ces spécialités sont développées pour la plupart dans la prévention ou le traitement de maladies et leurs indications sont souvent restreintes et ciblées. Elles représentent cependant une part déjà importante et à forte croissance du marché pharmaceutique. Leur coût est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique.

L'autorisation d'AMM n'est donc pas uniquement délivrée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique requise pour les génériques de médicaments chimiques mais nécessite de soumettre plus de données dans les domaines de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité clinique : le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité du critère à distinguer des différences avec le médicament de référence.

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire. L'ANSM recommande, après une première administration, de ne pas substituer le produit administré au patient par un autre produit similaire (produit de référence ou biosimilaire) afin de limiter les risques d'immunisation et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance.

Sept spécialités biosimilaires étaient commercialisées en France en juillet 2013 [Binocrit, Retactit (époétines), Nivestim, Zarzio, Ratiograstim, Tevagrastim (Filgrastim) et Omnitrope (Hormone de croissance)].

Inflectra (infliximab) est le seul anticorps monoclonal biosimilaire autorisé à l'heure actuelle en France, mais pas encore commercialisé. Ce produit, biosimilaire du Remicade a été approuvé pour le traitement de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA), la maladie de Crohn (MC), les colites ulcéreuses (CU), l'arthrite psoriasique (AP) et le psoriasis. Les brevets d'autres anticorps monoclonaux déjà commercialisés tels Mabthera Rituximab, Roche ou Herceptin (Trastuzumab, Roche) tomberont dans le domaine public dans les cinq prochaines années.

En Europe, le marché des produits biosimilaires n'est pas comparable à celui des médicaments génériques. Les biosimilaires sont en moyenne 20 à 30 % moins chers que les produits de référence mais ne représentent à l'heure actuelle que moins de 10 % des prescriptions.

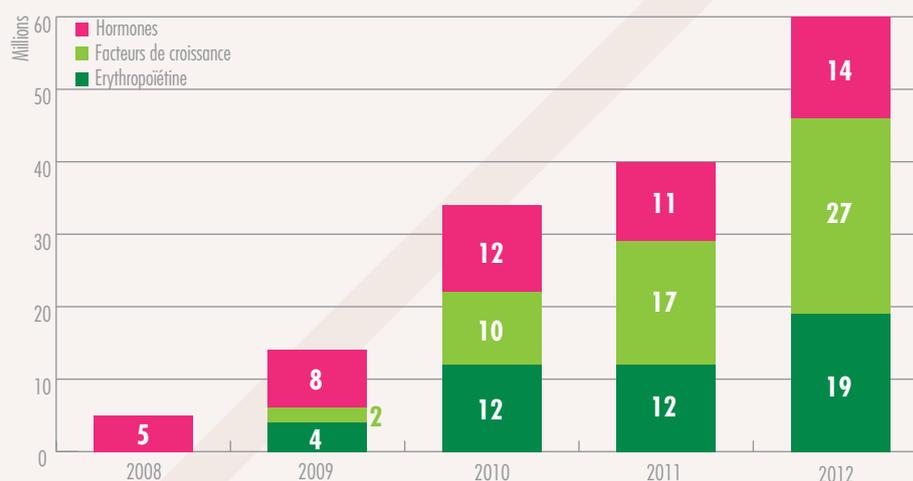
L'ANSM a publié en septembre 2013 un état des lieux des médicaments biosimilaires afin d'expliquer leur mode d'action, leur encadrement, leur évaluation et leur surveillance dans l'intérêt du patient.

Marché des médicaments biosimilaires

Le taux de croissance du chiffre d'affaires des produits biosimilaires a fortement progressé avec des ventes multipliées par onze entre 2008 et 2012. Il reste toutefois modeste en valeur absolue : 60 millions d'euros par rapport à un marché de 370 millions d'euros (comparateurs + biosimilaires commercialisés en 2012). Cette part est encore plus faible si on la rapporte au chiffre d'affaires total du « marché cible », c'est-à-dire le marché des trois classes concernées (hormones de croissance, érythropoïétines, facteurs de croissance), qui s'élevait à près de 860 millions d'euros en 2012. À l'instar des médicaments génériques, leur commercialisation et l'arrivée prochaine de nouveaux produits biosimilaires devrait provoquer une augmentation du marché et une baisse du prix des produits biologiques de référence.

Évolution en valeur du marché des médicaments biosimilaires

Parmi les trois classes de médicaments biosimilaires, ce sont les facteurs de croissance des granulocytes qui ont connu la croissance la plus rapide. Il ne s'agit pas cependant de la classe dont le chiffre d'affaires global est le plus élevé.



Produits biosimilaires autorisés en France

Nom	Substance active	Comparateur	Date d'autorisation
Omnitrope	Somatropine		12 04 2006
Binocrit	Epoetine alfa	Eprex	28 08 2007
Retacrit	Epoetine alfa	Eprex	18 12 2007
Ratiograstim	Filgrastim	Neupogen	15 09 2008
Tevagrastim	Filgrastim	Neupogen	15 09 2008
Zarzio	Filgrastim	Neupogen	06 02 2009
Nivestim	Filgrastim	Neupogen	08 06 2010
Remsima/Inflectra	Infliximab	Remicade	28 06 2013



Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

Principaux anticorps monoclonaux autorisés en France

Nom commercial	Substance active	Ligand	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets
Orencia	Abatacept	CD 80/CD 86	R	2019
Humira	Adalimumab	TNF α	R, G, D	2018
Avastin	Bevacizumab	VEGF	O	2018
Erbix	Cetuximab	EGFR	O	2016
Enbrel	Etanercept	TNF α	R, D	2011
Remicade	Infliximab	TNF α	R, G, D	2014
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	N	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2012
Mabthera	Rituximab	CD 20	O, R	2015
Herceptin	trastuzumab	HER2	O	2014

R : Rhumatologie ; G : Gastro-entérologie ; D : Dermatologie ; O : Oncologie ; N : Neurologie ; P : Pneumologie ; I : Infectiologie

Médicaments biosimilaires autorisés en 2013 dans le cadre de la procédure européenne centralisée

Nom du médicament	Substance active	Déjà disponible sous ATU en France	Indication	Titulaire de l'AMM
Grastofil	filgrastim		Neutropénie	Apotex Europe BV
Inflextra	infliximab		Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique	Hospira UK Limited
Ovaleap	follitropin alfa		Stérilité chez la femme et chez l'homme	Teva Pharma B.V.
Remsima	infliximab		Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique	Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Diagnostic compagnon d'un médicament

L'arrivée des thérapies ciblées ou médecines personnalisées est le résultat de l'émergence des biomarqueurs. Cette nouvelle thérapeutique en pleine expansion, est notamment utilisée dans le traitement du cancer.

Pour être utilisés dans la pratique médicale quotidienne, les biomarqueurs compagnons, doivent apporter une valeur clinique supérieure, avoir un impact positif sur la prise en charge du patient, être mesurables et reproductibles afin d'être accessibles aux laboratoires de biologie médicale ou d'anatomocytopathologie sous forme de réactifs dit tests compagnons (ou diagnostics compagnons). Ils permettent, avant l'initiation de tout traitement chez le patient, d'être en mesure de lui prescrire celui qui lui convient le mieux ou à l'inverse de l'écarter des traitements qui représentent un risque de toxicité vis-à-vis d'une molécule thérapeutique envisagée.

En Europe, la procédure de mise sur le marché des tests compagnons est dissociée et différente de celle du médicament. Ils entrent dans le champ d'application de la directive européenne 98/79/CEE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), et leur mise sur le marché en Europe n'est possible que lorsque le fabricant a apposé le marquage CE qui atteste que son dispositif répond aux exigences essentielles de la directive.

Compte tenu de leur impact et de leur caractère innovant, les tests compagnons sont devenus un axe majeur d'action pour l'ANSM, tant au niveau national qu'europpéen. À ce stade, son action se situe principalement au niveau réglementaire afin de faire évoluer la réglementation dans l'intérêt des patients.

Au niveau européen, l'ANSM est particulièrement attentive à la prise en compte de ces tests compagnons dans le champ d'application du futur règlement européen sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Leur classement en tant que dispositif à risque élevé renforcera leurs conditions de mise le marché avec une démonstration clinique en lien avec l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, une évaluation de la conformité et des examens de la conception et le passage devant un organisme notifié au préalable à toute mise sur le marché par le fabricant.

Au niveau national, l'ANSM intervient régulièrement auprès des différents acteurs institutionnels notamment l'Inca et la HAS et des fabricants du secteur afin de les préparer à ce futur règlement européen.



Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

Préparations magistrales, officinales et hospitalières : nouvelles modalités d'étiquetage

Les préparations sont des médicaments et se subdivisent en trois catégories :

- ◆ les préparations magistrales, réalisées pour un patient bien identifié, en l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée, selon une prescription médicale, dans une pharmacie en ville ou à l'hôpital
- ◆ les préparations hospitalières, réalisées à l'avance en petites séries, en l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée, par une pharmacie hospitalière, délivrées au vu d'une prescription médicale
- ◆ les préparations officinales, réalisées dans une pharmacie de ville et délivrées sans prescription aux patients de cette même pharmacie.

Le décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012, entré en vigueur le 1^{er} avril 2013, fixe désormais les règles d'étiquetage de ces préparations magistrales, hospitalières et officinales, permettant ainsi de sécuriser leur utilisation en garantissant la traçabilité y compris pour les préparations soustraitées ainsi que celles qui ne sont pas destinées à être administrées directement aux patients mais qui serviront à réaliser d'autres préparations.

Afin d'accompagner les opérateurs pour la réalisation de leurs étiquetages conformément aux nouvelles dispositions, l'ANSM a mis en ligne sur son site Internet :

- ◆ des recommandations pratiques détaillées (taille de l'étiquette, typographie, cas particulier des préparations présentées en petits conditionnements, cas des préparations injectables....)
- ◆ des modèles d'étiquettes téléchargeables assortis d'une liste des mentions requises pour chaque type de situations. Quatre logigrammes permettent ainsi d'identifier d'emblée le type de préparation concerné et le modèle d'étiquette qui lui correspond.

NOUVEAUX VACCINS AUTORISÉS EN 2013

- ◆ Bexsero, vaccin contre la méningite
- ◆ Hexacima, vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à Haemophilus influenzae type b (DTCaP-HB-Hib)
- ◆ Hexyon, vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à Haemophilus influenzae type b (DTCaP-HB-Hib)
- ◆ Imvanex, vaccin contre la variole.

Faits marquants

La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang

L'arrêt de la transmission, voire l'éradication de certaines maladies, est pour la plupart le seul fait des campagnes de vaccination. Dans le cadre de la politique vaccinale menée par les autorités sanitaires, l'ANSM occupe une place de premier rang. Les vaccins sont des médicaments. Comme pour tous les autres médicaments, elle évalue leur sécurité d'emploi avant leur mise sur le marché et tout au long de leur vie et elle inspecte les sites de production. Toutefois, comme les vaccins sont des médicaments sensibles, elle intervient également avant la commercialisation de chaque lot de vaccin sur le marché français ou européen. Cette libération, effectuée par l'ANSM en qualité de laboratoire national officiel de contrôle se traduit par des contrôles en laboratoire indépendants en termes d'identité, d'efficacité et de sécurité du vaccin et une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant. Pour chaque vaccin, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégalement entre tous les laboratoires européens au sein de la direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (DEQM - Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests.

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. L'activité de l'ANSM dans ce domaine représente selon les années de 35 à 40 % de la totalité des lots libérés en Europe, et 55 % des doses de vaccins utilisées en France. En 2013, l'Agence a libéré 2067 lots représentant 30 vaccins en provenance de 5 fabricants, dont la majorité était destinée au marché européen (80 %). Cette place prépondérante de l'ANSM s'explique par sa compétence reconnue au niveau européen et international et sa rapidité d'actions.

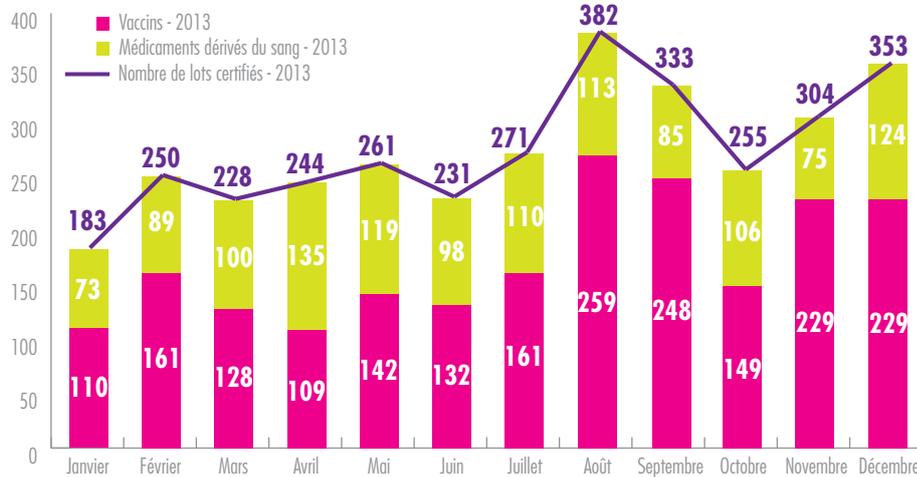
L'ANSM joue également un rôle prépondérant en Europe dans le domaine des médicaments dérivés du sang en assurant une activité de libération de lots. Comme pour les vaccins, elle intervient dans l'évaluation de ces médicaments avant leur mise sur le marché, au moment de l'Autorisation de mise sur le marché et tout au long de leur vie.

Activité de libération des lots	Décembre 2013	Évolution décembre 2012	Cumul décembre 2013	Évolution cumul vs décembre 2012
Lots certifiés	353	+40 %	3 294	+12 %
- dont vaccins	229	+40 %	2 067	+13 %
- dont médicaments dérivés du sang	124	+41 %	1 227	+12 %

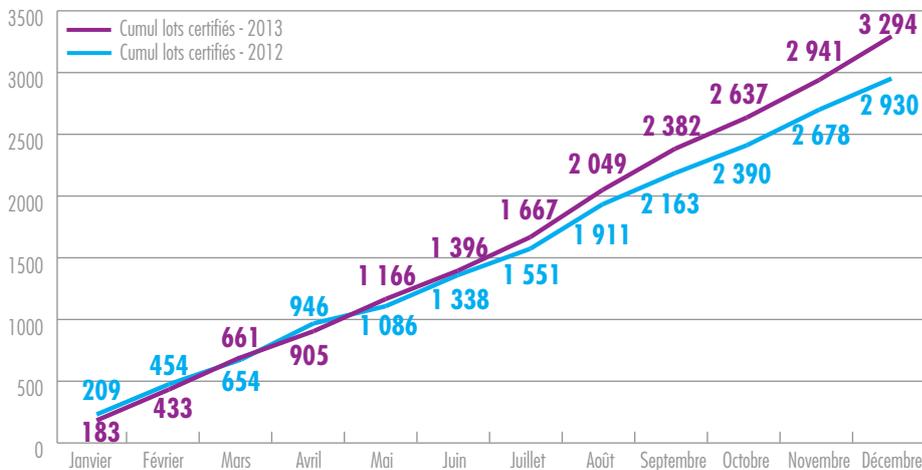


Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

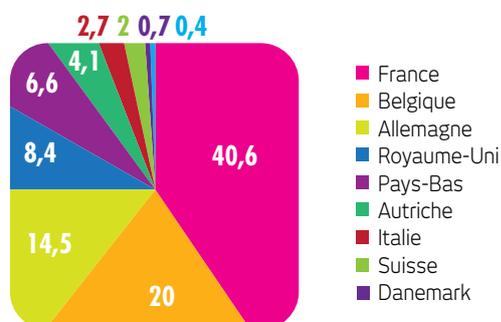
Certification de libérations de lots - 2013



Certification de libérations de lots - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013

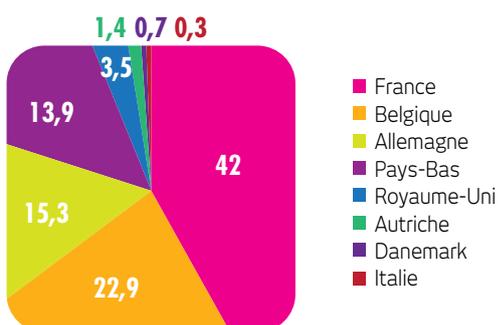


Implication des différents États membres de l'Union européenne dans le processus de libération des lots de vaccins pour le marché européen - en %



La France occupe le premier rang pour la libération des doses de vaccins circulant en Europe.

Répartition des doses de vaccins utilisées en France libérées par les États membres de l'Union européenne - en %



La France reste le premier pays libérateur de doses de vaccins circulant en France.





Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients

Recommandations sur la diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules – avril 2013.

Faits marquants



L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques issus du corps humain

Les produits issus du corps humain couvrent une multiplicité de produits de santé : les Produits sanguins labiles (PSL) utilisés en transfusion sanguine, les organes, tissus et cellules utilisés pour la greffe, le lait maternel à usage thérapeutique. On y associe également les Produits thérapeutiques annexes (PTA) qui entrent en contact avec les produits biologiques pour leur conservation, leur préparation, leur transformation, leur conditionnement ou leur transport avant toute utilisation thérapeutique chez l'homme.

Tous ces produits (à l'exception du lait maternel et des organes greffés en routine) font l'objet d'une autorisation par l'ANSM ou d'une inscription sur une liste fixée par décision du directeur général (Produits sanguins labiles). Leur évaluation repose sur les mêmes critères fondamentaux du bénéfice et du risque que ceux appliqués au médicament : intérêt thérapeutique, efficacité, sécurité d'emploi, qualité pharmaceutique. Cependant, en raison de l'origine de ces produits, le risque de contamination virale, microbiologique ou par d'autres agents biologiques infectieux est particulièrement suivi. L'ANSM évalue donc la sécurité virale au regard de la transmission des virus conventionnels et des agents transmissibles non conventionnels (prions). Cette évaluation conjugue trois aspects :

- ◆ la qualité du matériel de départ et des autres matières premières entrant dans la composition des produits
- ◆ les contrôles virologiques menés en cours de production
- ◆ l'efficacité des procédés d'élimination et d'inactivation des virus lorsqu'ils sont possibles.

Les Produits sanguins labiles sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment des globules rouges, des plaquettes et du plasma. Parmi ces produits, on distingue les produits autologues, destinés au donneur lui-même, des produits homologues, destinés à une autre personne que le donneur. L'ANSM intervient dans l'évaluation des Produits sanguins labiles et dans le suivi des effets indésirables pouvant survenir à la fois chez les donneurs de sang et chez les receveurs de PSL et des incidents de la chaîne transfusionnelle [voir page 83].

Avis rendus pour des Produits sanguins labiles		2011	2012	2013
Nouvelles demandes	Avis favorables	10	2	3
Modifications	Avis favorables	11	8	15
Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL		3	1	1

Un organe se définit comme une partie du corps humain qui remplit une fonction utile à la vie (le cœur, les reins, le pancréas, le foie, les poumons, l'intestin, la moelle osseuse). L'ANSM intervient dans le cadre de son activité de biovigilance pour la surveillance des organes [voir page 85].

Les tissus sont des groupes fonctionnels de cellules et désignent les éléments prélevés sur le corps humain (les cornées, les os, les éléments de l'appareil locomoteur, les valves...). Ils sont autorisés par l'ANSM après évaluation de leurs indications et leurs procédés de préparation, de conservation et de préparation.

L'ANSM autorise également l'importation et l'exportation de cellules-souches et de lymphocytes en vue d'une greffe.

Autorisation de procédés	2009	2010	2011	2012	2013
Préparations de thérapie cellulaire	-	49	52	44	30
T tissus	33	42	17	29	23

Bilan des autorisations d'importation et d'exportation en situation d'urgence prévues à l'article R.1245-13 du code de la santé publique	Importations	Exportations
Cellules souches hématopoïétiques périphériques	653	203
Cellules souches hématopoïétiques sang placentaire	67	153
Cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse	191	37
Lymphocytes	93	10

Faits marquants

Évolution des disponibilités dans les formes de plasmas congelés. Au cours de l'année 2013, on a assisté à une nouvelle répartition des différents types de plasmas fabriqués par l'Établissement français du sang (EFS), à la suite du retrait par l'Agence en mars 2012 de la liste des PSL du plasma frais congelé traité par le bleu de méthylène (PFC-BM). Les différents plasmas thérapeutiques utilisés sont à peu près à parts égales, le plasma sécurisé par quarantaine (PFC-Se), qui a été réintroduit, le plasma traité par solvant-détergent produit par l'EFS et le plasma traité par l'amotosalen.







Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie

La surveillance des médicaments	54
La surveillance des produits sanguins et des autres produits biologiques issus du corps humain	83
La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> ...	88
La surveillance des autres produits de santé	105
L'inspection pour le respect de la qualité des pratiques et des produits de santé	108
Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire	121



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie



La surveillance des médicaments

L'ANSM est responsable de l'évaluation et de la surveillance des médicaments. 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.

Les risques inhérents à un médicament ne sont pas toujours connus au moment de son autorisation, car les essais cliniques font appel à une population restreinte. C'est pourquoi, lorsque le médicament arrive sur le marché, son rapport bénéfice/risque continue à être étudié en permanence au regard de l'évolution des connaissances qui progressent au fur et à mesure de l'utilisation des médicaments dans les conditions réelles de la pratique. Mettre en œuvre cette mission implique de consolider en permanence le rapport bénéfice/risque des médicaments aussi longtemps qu'ils sont disponibles.

L'ANSM observe donc une surveillance des données de consommation, réévalue régulièrement le rapport bénéfice/risque des médicaments, évalue les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses qui lui sont communiqués par ses réseaux de vigilance et les industriels, et contrôle la publicité en faveur des médicaments. Elle gère également les ruptures de stocks.



PUBLICATION DES RAPPORTS

- ◆ Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 – juin 2013
- ◆ Analyse des ventes de médicaments en France en 2012 – juillet 2013
- ◆ Les médicaments biosimilaires : état des lieux – septembre 2013
- ◆ Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » – novembre 2013
- ◆ État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – décembre 2013.

Évolution des données de consommation et d'utilisation des médicaments

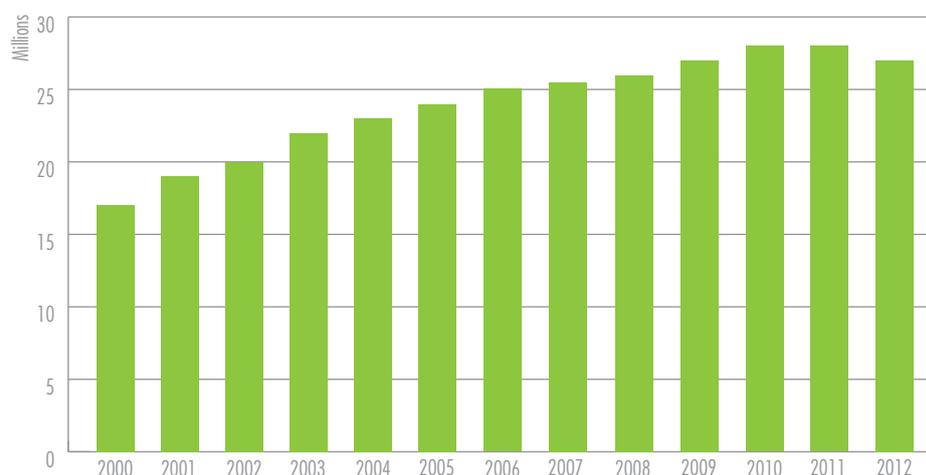
Les données de ventes dont dispose l'ANSM permettent de suivre l'évolution du marché pharmaceutique français. Elles contribuent également à en appréhender les principales caractéristiques et à en dégager, au-delà des mouvements conjoncturels, les tendances à plus long terme qui conduisent à sa transformation. En effet, ces données permettent de segmenter ce marché selon des critères qui aident à mieux discerner les facteurs de son évolution, car il n'y a pas un marché pharmaceutique unique, que l'on pourrait appréhender globalement, mais des marchés pharmaceutiques dont les dynamiques sont différentes, notamment parce que les médicaments qui les composent contribuent de façon très différenciée à la prise en charge thérapeutique des patients.

L'édition 2012 du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France, publiée en juillet 2013, met en évidence une contraction du marché pharmaceutique en valeur (-1,5 %) confirmant le ralentissement progressif au cours des dernières années. Ce recul s'explique principalement par les baisses de prix appliquées en 2012 et par le développement du marché des génériques.

2800 substances actives sont commercialisées en 2012. En ville, les spécialités soumises à prescription obligatoire représentent 53 % des ventes (en quantité). La substance active la plus utilisée en ville demeure le paracétamol. À l'hôpital, c'est un antinéoplasique, le bévacizumab, qui réalise le chiffre d'affaires le plus important. Le marché des génériques représente près de 14 % du marché en valeur et plus de 26 % en quantité. Chaque habitant a consommé en moyenne 48 boîtes de médicaments en 2012 (donnée stable par rapport à 2011).



Évolution des ventes de médicaments en France de 2000 à 2012



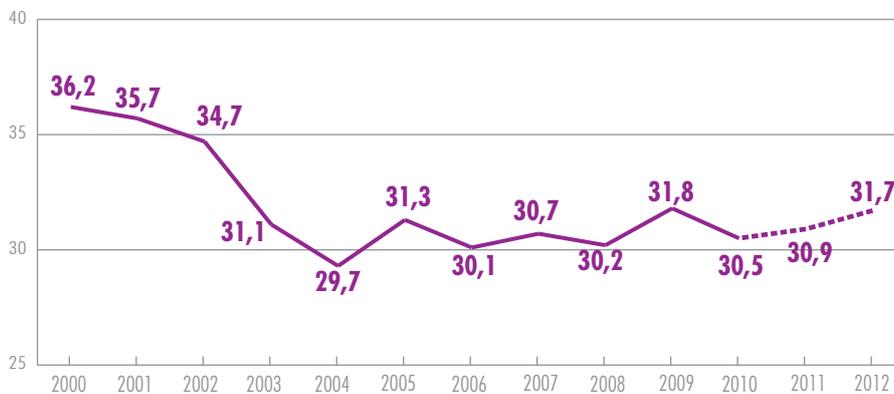


Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Entre 2002 et 2012, la consommation d'antibiotiques a baissé de près de 10 %, avec toutefois une augmentation de 3 % au cours de ces cinq dernières années. Elle est très majoritaire en ville (90 %) pour laquelle les médicaments génériques occupent une place centrale (78 % de la consommation). 70 % des prescriptions d'antibiotiques sont réalisées par un médecin généraliste de ville, dont 11 % ont pour origine une prescription hospitalière. Les femmes représentent 57,3 % des consommateurs contre 42,7 % pour les hommes.



Évolution de la consommation d'antibiotiques en France



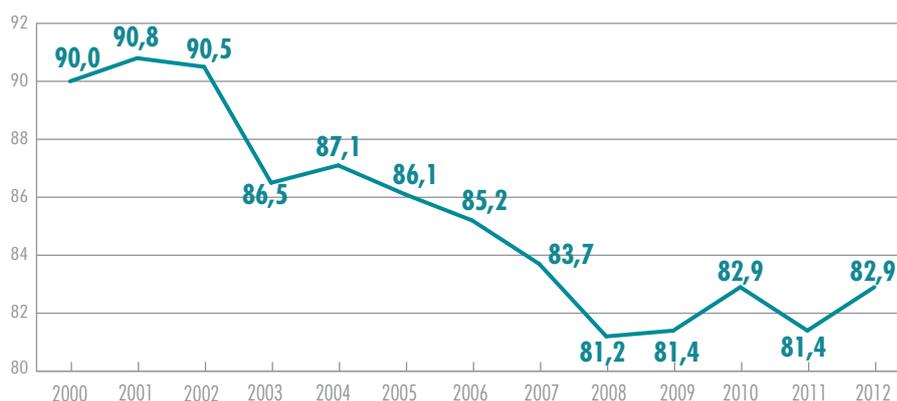
La France se situe à un niveau de consommation d'antibiotiques nettement supérieur à la moyenne européenne, même si elle n'est plus le premier consommateur en Europe comme au début des années 2000. Des disparités de consommation sont observées, en particulier en fonction de l'âge, du sexe, et entre les régions.

La consommation est présentée en nombre de Doses définies journalières pour 1 000 habitants et par Jour (DDJ/1000 hab/j). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

Évolution de la consommation des benzodiazépines et apparentées en France de 2000 à 2012

Les benzodiazépines sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central et qui possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes.

Les nouvelles données du marché confirment la reprise de la consommation globale depuis 2010 avec 131 millions de boîtes vendues en 2012. Cette reprise s'explique par la progression de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques, malgré la baisse importante de la consommation du clonazépam (-70 % entre 2011 et 2012) et le retrait du marché du flunitrazépam et du tétrazépam. Près de 90% des prescriptions de benzodiazépines émanent de médecins généralistes et 64,2 % des consommateurs sont des femmes.



Données exprimées en DDJ/1000 hab./j.





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

La surveillance des risques associés aux médicaments

Si tous les médicaments ont bien pour objectif de faire reculer la souffrance ou la maladie, il faut avoir à l'esprit que tous présentent aussi un risque d'effets indésirables : les utiliser n'est jamais un geste anodin. L'ANSM exerce donc une surveillance systématique de tous les médicaments.



MÉDICAMENTS

- ◆ Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35 – février 2013
- ◆ Renforcement des mesures de surveillance de Gilenya (fingolimod), médicament indiqué en monothérapie par voie orale, dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente – février 2013
- ◆ Rappel des précautions d'emploi de l'allopurinol en raison du risque de survenue d'atteintes cutanées graves – février 2013
- ◆ Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique – février 2013
- ◆ Rappel des précautions d'emploi des médicaments antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II + aliskirène ou IEC + ARA II) – mars 2013
- ◆ Nouvelles données sur le risque pancréatique chez les patients diabétiques traités par les incrétinomimétiques – mars 2013
- ◆ Augmentation du risque de cancer secondaire hématologique avec Thalidomide indiqué dans le traitement du myélome multiple – avril 2013
- ◆ Retrait du marché de Vidora 25 mg (indoramine) indiquée dans le traitement de fond de la migraine commune et ophtalmique – mai 2013
- ◆ Nouvelles restrictions d'indications avec Protelos en raison d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde – juin 2013
- ◆ Cas graves d'entéropathies signalées avec l'olmésartan médoxil inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle seul ou en association avec d'autres traitements antihypertenseurs – juillet 2013
- ◆ Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs – juillet 2013
- ◆ Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – juillet 2013.



Faits marquants



◆ Mesures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate indiqué dans le traitement du trouble du déficit de l'attention (Hyperactivité) – juillet 2013

◆ Recommandations de l'ANSM dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne des médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon indiqués dans l'hypovolémie – juin 2013

◆ Retrait du marché du bismésilate d'almitrine (Vectarion) – juillet 2013

◆ Restriction de l'indication de Diane 35 au traitement de l'acné modérée à sévères chez les femmes en âge de procréer – août 2013

◆ Nouvelles restrictions d'utilisation du Diclofénac (voies orale et injectable) en raison d'une augmentation du risque de thrombose artérielle – août 2013

◆ Recommandations d'utilisation et hiérarchisation des indications des immunoglobulines polyvalentes humaines – septembre 2013

◆ Restriction des indications de Trivastal au traitement de la maladie de Parkinson – septembre 2013

◆ Nouvelle contre-indication avec l'agomélatine (Valdoxan) et rappel de l'importance de surveiller la fonction hépatique – octobre 2013

◆ Signal de génotoxicité avec les pâtes dentaires Caustinerf Arsenical et Yranicid Arsenical – octobre 2013

◆ Restriction d'utilisation aux établissements de santé des médicaments à base de fer pour injection veineuse – novembre 2013

◆ Restriction de l'utilisation des bêta-2 mimétiques en obstétrique – décembre 2013

◆ Surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine – décembre 2013

◆ Réactions cutanées sévères avec la capécitabine (Xeloda et génériques) – décembre 2013

◆ Restriction des indications du natidrofuryl (Praxilène et génériques) – décembre 2013.



MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG ET DES VACCINS

◆ Mise en garde sur l'utilisation des médicaments dérivés du sang Evicel, Tissuscol Kit et Artiss en raison d'un risque d'embolie gazeuse – mai 2013

◆ Réévaluation des vaccins pandémiques grippe A (H1/N1) et narcolepsie – septembre 2013

◆ Surveillance du vaccin Gardasil indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dues à certaines infections à papillomavirus humains (HPV) – l'ANSM maintient le bénéfice du vaccin – novembre 2013.



La réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés est un processus récurrent tout au long de leur cycle de vie. Elle est essentielle pour vérifier que les données d'efficacité présentées au moment de leur Autorisation de mise sur le marché (AMM) et les données de sécurité initialement rapportées sont toujours valables avec une utilisation des médicaments à grande échelle «dans la vraie vie». Elle est garante de l'adaptation de l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des professionnels de santé et du public en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi aux besoins de santé publique.

Le déclenchement d'une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque est possible par 3 modes d'entrée : 1. une réévaluation basée sur un signal récent de risque ou de perte de bénéfice, 2. une réévaluation à l'occasion du renouvellement quinquennal de l'AMM, 3. une démarche systématique de révision des anciens produits avec une AMM nationale délivrée avant le 7 mai 2008.

Entre 2012 et 2013, 87 substances ou associations de substances ont fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Ces réévaluations ont abouti à :

- ◆ 10 suspensions ou arrêts de commercialisation
- ◆ 17 restrictions d'indication
- ◆ 43 modifications / renforcements de la sécurité d'emploi / harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) destiné aux professionnels de santé.

Parmi ces 87 substances ou associations de substances, 33 ont fait l'objet d'un arbitrage européen, 7 procédures sont encore en cours.

Médicaments réévalués dans le cadre du programme systématique de révision et de réévaluation du bénéfice/risque des médicaments autorisés avant 2008

En 2011, l'Agence a engagé un programme systématique de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments autorisés selon la procédure nationale d'AMM jusqu'en 2008, en tenant compte à la fois de l'évolution des connaissances concernant leurs bénéfices (efficacité) et leurs risques (tolérance), mais aussi des progrès thérapeutiques. Au-delà des données de sécurité, ce programme s'intéresse aussi à la classe thérapeutique et aux données de consommation.

Il comporte deux phases :

- ◆ la révision de l'AMM : il s'agit d'une réévaluation en interne avec les données disponibles en termes d'efficacité et de risque. La révision peut aboutir à un maintien de l'AMM en l'état, à une prise de mesure sans réévaluation complète ou bien à une décision d'informer le laboratoire du lancement d'une réévaluation complète du bénéfice/risque
- ◆ la réévaluation complète du bénéfice/risque : il s'agit d'une réévaluation s'appuyant sur les travaux de la révision en ajoutant l'ensemble des données ainsi que la synthèse fournie par le laboratoire. Cette réévaluation se fait dans un cadre national ou européen selon la commercialisation ou non du produit dans d'autres pays européens. Elle peut conduire, le cas échéant, à une suspension, un retrait ou une modification des indications du produit.

Le passage à cette seconde phase n'est pas automatique. Elle est déclenchée lorsqu'il est conclu à la fin de la phase de révision que le rapport bénéfice/risque du médicament considéré pourrait ne plus être satisfaisant dans les conditions accordées de l'AMM. En revanche, en cas d'instruction suite à un signal de sécurité, la substance concernée est directement examinée dans le cadre d'une réévaluation complète.

Sur les 2800 substances actives commercialisées en France (soit 10 500 spécialités pharmaceutiques), 678 substances ou associations de substances ont été sélectionnées en 2011 pour rentrer dans le programme systématique de révision et de réévaluation des anciens médicaments. 161 substances relèvent d'un niveau de priorité élevée en raison de leur date d'autorisation très ancienne, de leur population cible, de leurs chiffres de vente, de leur place au regard des autres stratégies thérapeutiques disponibles et de leurs effets indésirables.

Depuis le début de la mise en œuvre du programme systématique de révision et de réévaluation du rapport bénéfice/risque des anciennes AMM, 87 substances de niveau de priorité élevée ont été revues ou sont en cours d'instruction.

Ce programme de travail ambitieux de réévaluation du bénéfice/risque des anciennes AMM, coordonnée avec le programme d'inspection et le programme de travail du contrôle en laboratoire, s'est concrétisé au travers de nombreux arbitrages européens lancés à l'initiative de la France et par la mise en œuvre d'un programme de surveillance spécifique sur 5 gammes de dispositifs médicaux jugés particulièrement à risque.

Procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen

Entre 2012 et 2013, 33 procédures d'arbitrage ont été déclenchées au niveau européen. Parmi celles-ci, 7 sont/ont été portées par la France qui a été désignée État rapporteur ou co-rapporteur. Les principaux résultats sont les suivants :

[source Rapport d'activité 2013 de l'Agence européenne du médicament].

- ◆ suspension des AMM de **Tredaptive**, **Pelzont** et **Trevaclyn** (acide nicotinique / laropirant), car de nouvelles données ont montré que l'utilisation de ces médicaments avec une statine n'avait pas de bénéfice supplémentaire significatif en termes de réduction du risque des événements vasculaires majeurs de type crise cardiaque et AVC, comparativement au traitement par statines seules, et qu'ils ne provoquaient pas d'eux-mêmes des effets secondaires ; ces médicaments étaient utilisés pour traiter les adultes atteints de dyslipidémie
- ◆ restriction des indications des **dérivés de l'ergot de seigle**, qui ne doivent plus être utilisés pour traiter plusieurs affections incluant des problèmes de circulation sanguine ou des problèmes de mémoire et de sensation, ou pour prévenir les céphalées migraineuses, car les risques sont supérieurs aux bénéfices dans ces indications
- ◆ confirmation du rapport bénéfice/risque positif des **médicaments intraveineux contenant du fer** dans le traitement de la carence en fer et de l'anémie associée aux faibles taux de fer, à condition que des mesures adéquates soient prises pour garantir la détection précoce et le traitement efficace des réactions allergiques possibles
- ◆ mesures de minimisation des risques pour les médicaments contenant du **diclofénac**. Les précautions déjà en place pour réduire les risques de caillots sanguins dans les artères avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 doivent être appliquées au diclofénac



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

- ◆ en raison d'un risque de toxicité hépatique, restriction de l'utilisation des médicaments oraux à base de **flupirtine** et des suppositoires au traitement de la douleur aiguë chez les adultes ne pouvant pas utiliser d'autres agents antidouleur, tels que des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des opiacés faibles. En outre, il existe de nouvelles contre-indications et de nouveaux conseils à l'attention des professionnels de santé
- ◆ série de mesures de minimisation des risques visant à prendre en charge les problèmes de tolérance des médicaments contenant de la **codéine** lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement de la douleur chez les enfants, incluant la restriction de l'utilisation de ces médicaments au traitement de la douleur modérée aiguë chez les enfants âgés de plus de 12 ans, et uniquement s'ils ne peuvent pas être soulagés par d'autres agents antidouleur tels que le paracétamol ou l'ibuprofène. De nouvelles contre-indications et précautions d'emploi sont également recommandées
- ◆ confirmation d'un rapport bénéfice-risque positif de **Diane 35** (acétate de cyprotérone 2 mg / éthinyloestradiol 35 microgrammes) et de ses génériques, sous réserve que plusieurs mesures soient prises pour réduire au maximum le risque d'accident thromboembolique. Ces médicaments doivent être utilisés exclusivement dans le traitement de l'acné modéré à sévère lié à une sensibilité aux androgènes ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer. De nouvelles contre-indications et mises en garde pour les patients et les professionnels de santé, ainsi que des activités de pharmacovigilance complémentaires, ont été recommandées, de même que des documents pédagogiques à l'attention des prescripteurs et des patients afin de sensibiliser aux risques, signes et symptômes d'accident thromboembolique
- ◆ confirmation du rapport bénéfice-risque positif des **Contraceptifs hormonaux combinés** (CHC) dans la prévention des grossesses non souhaitées, indiquant que le bénéfice continue de l'emporter sur les risques, et du fait que le risque bien connu d'accident thromboembolique veineux avec tous les CHC est faible. La revue a souligné l'importance de la fourniture d'informations claires et actualisées aux femmes utilisant ces médicaments et aux professionnels de santé fournissant des conseils et prodiguant soins cliniques. Les informations produites concernant les CHC seront mises à jour afin d'aider les femmes à prendre des décisions éclairées sur leur choix de contraception, conjointement avec leur professionnel de santé
- ◆ conclusion sur l'absence d'inquiétudes liées aux **traitements du diabète basés sur le GLP-1**. La revue de toutes les données non cliniques et cliniques disponibles n'a pas confirmé les inquiétudes concernant un risque accru d'événements indésirables pancréatiques avec ces médicaments
- ◆ suspension de l'AMM de **Numeta G13%E**, une préparation pour alimentation parentérale destinée aux bébés prématurés, en raison d'un risque d'hypermagnésémie. Numeta G13 %E restera suspendu jusqu'à ce qu'une préparation reformulée soit disponible. Le rapport bénéfice-risque de Numeta G16%E, une autre préparation utilisée l'alimentation des nourrissons nés à terme et des enfants jusqu'à deux ans, reste positif, à condition que les professionnels de santé surveillent les taux sanguins de magnésium de leurs patients avant et après l'administration de la préparation
- ◆ restriction concernant l'utilisation des **solutions d'hydroxyéthyl-amidon** (HEA), qui ne doivent plus être utilisées pour traiter les patients atteints de sepsis ou présentant des brûlures, ni les patients sévèrement atteints, en raison d'un risque accru de lésions rénales et d'augmentation du taux de mortalité
- ◆ recommandations visant à réduire au maximum le risque de caillots sanguins obstruant les artères ou les veines chez les patients prenant le médicament contre la leucémie **Iclusig**.



Bilan des procédures d'arbitrage à l'initiative de la France

- ◆ Dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergocristine, dihydroergocryptine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine, nicergoline) en janvier 2012 – restriction des indications
- ◆ Méthysergide en mai 2012 – restriction des indications
- ◆ Diacéréine (Art 50[®] et génériques) en novembre 2012 – attente de la décision de la Commission européenne
- ◆ Almitrine (Vectarion[®]) en novembre 2012 – retrait d'AMM, le médicament a été retiré du marché
- ◆ Tétrazépam (Myolastan[®] et génériques) en décembre 2012 – retrait d'AMM, le médicament a été retiré du marché
- ◆ Acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol (Diane 35[®] et génériques) en février 2013 – modification du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), mise en place des mesures de minimisation du risque
- ◆ Contraceptifs oraux combinés de 3^e et 4^e générations en février 2013 – renforcement de l'information pour les patientes et les professionnels de santé
- ◆ Bromocriptine (Parlodel[®] et Bromocriptine Zentiva[®]) dans l'inhibition de la lactation en juillet 2013 – en cours d'évaluation
- ◆ Pâtes dentaires en préparation d'une dévitalisation indolore de la pulpe dentaire (Caustinerf arsenical[®], Yranicid arsenical[®]) en octobre 2013 – en cours d'évaluation.

Un triangle noir ▼ pour l'identification des médicaments sous surveillance renforcée

Depuis avril 2013, un nouveau système a été mis en place dans toute l'Union européenne (UE) afin d'identifier les médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée. Ces médicaments sont signalés par la présence d'un triangle noir inversé ▼ dans la notice et le Résumé des caractéristiques du produit (RCP - informations destinées aux professionnels de la santé). L'utilisation de ce triangle noir est obligatoire depuis l'automne 2013 pour les firmes commercialisant des médicaments dans tous les États membres de l'Union européenne à partir de l'automne 2013.

Tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Il s'agit, soit de médicaments contenant une nouvelle substance active ou un nouveau produit biologique, soit de médicaments faisant l'objet d'une étude post-autorisation, soit de médicaments dont l'Autorisation de mise sur le marché est délivrée à titre exceptionnel ou conditionnel. En aucun cas, il ne s'agit de médicaments dangereux dans leurs conditions normales d'utilisation puisqu'ils présentent un rapport bénéfice/risque favorable.

- ◆ Risque de thrombose veineuse avec EVRA, patch contraceptif – février 2013**
- ◆ Risque de thrombose veineuse et artérielle avec l'anneau vaginal Nuvaring – mai 2013**
- ◆ Norlevo (levonorgestrel) : un effet contraceptif réduit chez les femmes dont le poids est supérieur ou égal à 75 kg – novembre 2013.**

L'utilisation des contraceptifs oraux combinés de 3^e et 4^e générations

Les contraceptifs oraux combinés (COC) contiennent à la fois un œstrogène et un progestatif. L'œstrogène le plus souvent utilisé est l'éthinylestradiol. Le type de progestatif utilisé détermine la génération de la pilule.

Les COC dits de 2^e contiennent comme progestatif du lévonorgestrel ou du norgestrel et sont commercialisés depuis 1973. Les COC dits de 3^e génération contiennent comme progestatif du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate et sont commercialisés depuis 1984. Les autres COC, parfois appelés COC de 4^e génération, contiennent comme progestatif de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol et sont apparues en 2001.

En janvier 2013, l'ANSM a lancé une réévaluation du rapport bénéfice/risque des Contraceptifs hormonaux combinés (CHC, incluant les pilules, l'anneau vaginal et le patch) contenant des progestatifs de 3^e et 4^e générations et introduit une procédure d'arbitrage auprès des institutions européennes. En novembre 2013, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a confirmé le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux combinés.

L'ANSM a diffusé tout au long de l'année des informations régulières sur le processus de réévaluation des médicaments. Elle a rappelé ses recommandations et celles de la HAS sur le bon usage des COC :

- ◆ utiliser de façon préférentielle les contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel ou de la noréthistérone (ou maintenant du norgestimate) en combinaison avec la dose la plus faible d'œstrogène
- ◆ lors de la première prescription de contraceptifs hormonaux combinés, pratiquer un examen médical attentif et des examens biologiques (cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun) afin de repérer les facteurs de risque et d'adapter au mieux la contraception à chaque femme, y compris dans le cas de contre-indications
- ◆ informer les femmes des premiers signes et symptômes d'accident thromboembolique et de la nécessité de consulter un médecin s'ils surviennent.

L'ANSM a diffusé un dépliant d'information à l'attention des femmes.

Elle a également régulièrement communiqué sur les données de consommation des contraceptifs oraux qui confirment une baisse très importante de l'utilisation des COC de 3^e et 4^e générations (- 45 %) et une hausse de l'utilisation des contraceptifs de 1^e et 2^e générations (+ 30 %). Cette nouvelle habitude de prescription témoigne que les recommandations de l'ANSM ont été très bien intégrées par les professionnels de santé. Ces évolutions de prescriptions se maintiennent dans la durée et vont dans le sens d'une minimisation des risques liés à la contraception estroprogestative pour les patientes.



VOUS et ...
Vos contraceptifs œstroprogestatifs

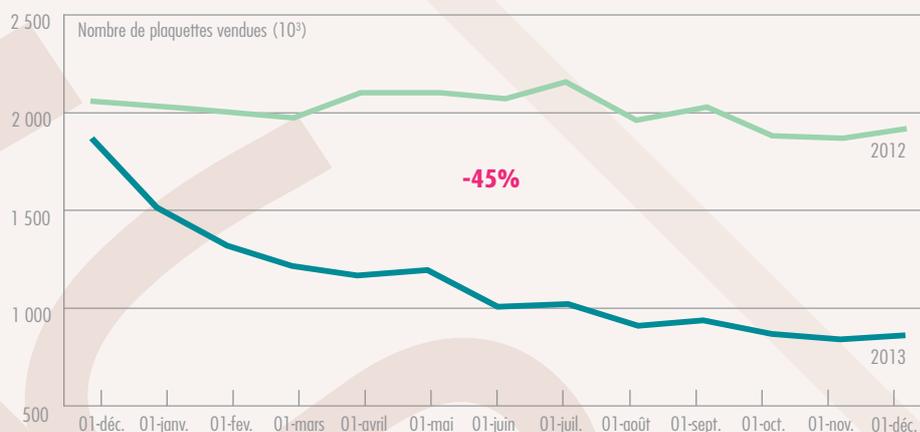
La contraception orale combinée est sûre et efficace. Elle est largement répandue. Les pilules œstroprogestatives ou combinées à caractère fixe (type d'œstrogène et de progestatif) et les anneaux vaginaux en sont les formes les plus utilisées.

- ◆ Ces médicaments sont prescrits par les médecins et les sage-femmes.
- ◆ Ces médicaments sont disponibles par les pharmaciens.
- ◆ Ces médicaments sont efficaces lorsqu'ils sont utilisés selon les conditions d'utilisation indiquées dans leur notice, mais ils peuvent avoir des effets indésirables.
- ◆ La santé de ces médicaments est strictement contrôlée.

— Ce sont des médicaments.

Les effets indésirables les plus graves sont les accidents thromboemboliques, à savoir les accidents de type caillot de sang qui peuvent provoquer des accidents de santé graves, voire mortels, tels que des accidents de santé graves, voire mortels, tels que des accidents de santé graves, voire mortels.

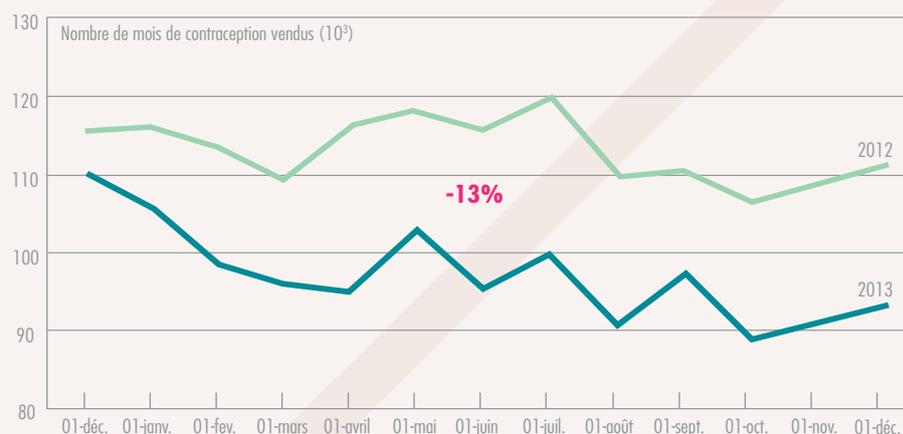
Évolution de l'utilisation des COC de 3^e et 4^e générations - 2013 vs 2012



Évolution de l'utilisation des COC de 1^{re} et 2^e générations - 2013 vs 2012



Évolution de l'utilisation des autres contraceptifs dont combinés non oraux - 2013 vs 2012



Données Celtipharm



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

**L'ANSM facilite la déclaration des effets
indésirables des médicaments en instaurant
de nouvelles modalités de déclaration en ligne
- novembre 2013.**

Faits marquants

La pharmacovigilance, la surveillance des effets indésirables des médicaments

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que sur les médicaments en cours d'essai clinique ou bénéficiant d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

En France, toute personne habilitée à prescrire, dispenser ou administrer des médicaments doit déclarer immédiatement la survenue d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang même si elle n'a pas directement prescrit, dispensé ou administré le médicament en cause. Depuis juin 2011, les patients et les associations de patients peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. Cette ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM pendant une dizaine d'années, en collaboration avec les associations.

Par ailleurs, toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées. Ce service est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM.

Le système national de pharmacovigilance repose sur ces déclarations ; il comprend un échelon régional composé de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui travaille en réseau et rapportent à un échelon national piloté par l'ANSM. Ce système s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance à travers notamment la participation de la France au comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) et l'alimentation de la base de données Eudravigilance de l'agence européenne du médicament (EMA).

Pour certains médicaments, l'ANSM observe une surveillance renforcée car la gravité ou le nombre d'effets secondaires peut remettre en cause leurs conditions d'emploi. En aucun cas, il ne s'agit de médicaments dangereux car ils ont démontré au moment de leur autorisation que leur profil de sécurité d'emploi était positif.

Effets indésirables survenus en France en provenance des centres régionaux de pharmacovigilance

Les CRPV saisissent les cas d'effets indésirables (EI) qu'ils reçoivent des professionnels de santé dans une base de données : la base nationale de pharmacovigilance. L'ANSM assure la gestion de cette base de données et effectue quotidiennement une revue de ces cas, particulièrement lorsqu'ils contiennent des effets indésirables graves.

À noter que les informations relatives aux cas d'effets indésirables peuvent évoluer au cours du temps : il s'agit de compléments d'information appelés « mises à jour ». Ces mises à jour peuvent concerner par exemple les antécédents médicaux d'un patient, l'évolution de son état de santé...

Ainsi, en 2013, 37 554 cas initiaux d'effets indésirables et 9 289 mises à jour ont été saisis dans la base nationale de pharmacovigilance. Concernant le nombre de cas déclarés par les patients, 1 794 cas initiaux d'effets indésirables et 357 mises à jour ont été saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

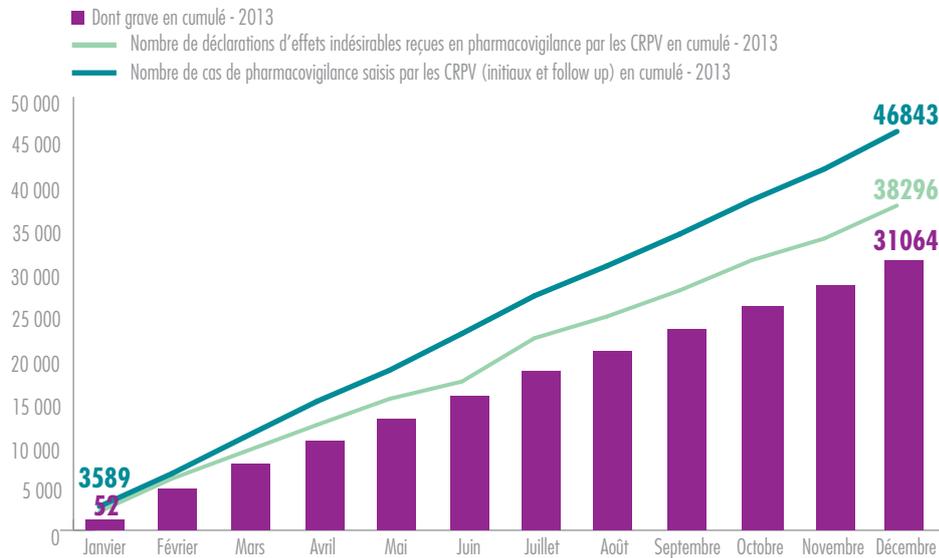
Effets indésirables graves survenus en France en provenance des laboratoires pharmaceutiques

Parallèlement aux cas d'effets indésirables provenant des CRPV, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation, aux termes de l'article R.5121-171 du code de la santé publique dans leur rédaction antérieure à la parution du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments et à la pharmacovigilance, de transmettre les effets indésirables graves à l'ANSM. Ces observations provenant des laboratoires pharmaceutiques font l'objet d'une revue quotidienne par l'ANSM au même titre que les effets indésirables provenant des CRPV.

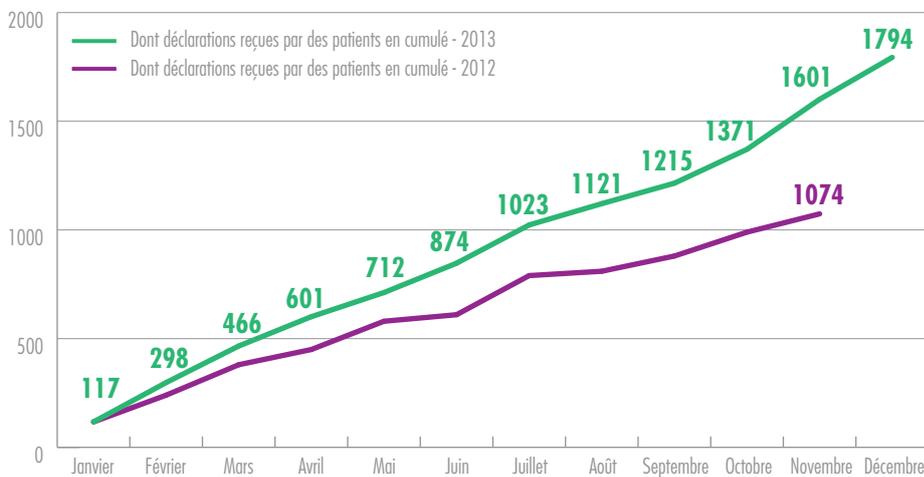
Déclaration des effets indésirables déclarés à l'ANSM	2012	2013
Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des CRPV	38 296	46 843
- dont cas d'effets indésirables graves	25 331	31 089
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques	23 975	28 180



Déclarations des cas d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



Déclarations des cas d'effets indésirables en pharmacovigilance reçues des patients - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



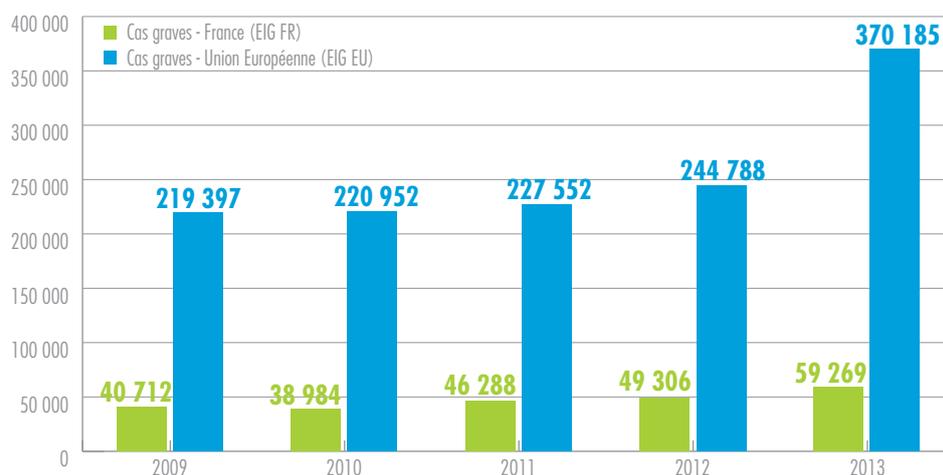
Contribution de la France à la base européenne Eudravigilance

La base de données européenne Eudravigilance est le point de collecte unique de tous les effets indésirables graves provenant des autorités compétentes nationales ou des titulaires d'AMM en Europe.

La France y contribue de façon importante par le biais des :

- ◆ données collectées par les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance
- ◆ données collectées directement par les laboratoires pharmaceutiques sur le territoire national.

Évolution des notifications - France et Union européenne¹



Le graphique ci-dessus montre que la contribution des cas d'effets indésirables notifiés en France sur l'ensemble des notifications européennes est importante et plus que ne peut le laisser présager la part de la population française au sein de l'Union européenne : environ 16 % des notifications en provenance de l'Union européenne sont des notifications françaises alors que la population française représente 13 % de la population de l'Union européenne.

Participation aux travaux du PRAC, comité européen pour l'évaluation des risques en pharmacovigilance	2013
Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	1 565
- dont France rapporteur	200
Nombre d'ouvertures et de suivi d'enquêtes de pharmacovigilance	9

1. Annual Report on Eudravigilance for the European Parliament, the Council and the Commission.

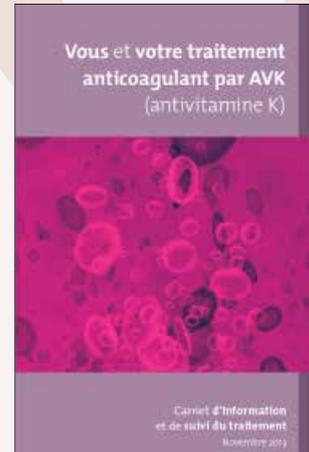


Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) dans le traitement et la prévention d'accidents thromboemboliques

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables indiqués dans la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques. Il s'agit d'anticoagulants injectables avec principalement les Héparines standards non fractionnées (HNF) et les Héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ou d'anticoagulants oraux comme les antivitamines K et les Anticoagulants oraux directs (AOD) également appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO) représentés par le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

En 2013, environ 3 millions de patients ont reçu au moins un médicament anticoagulant. Leur utilisation, qui concerne une population de plus en plus large, souvent âgée et fragile, est associée à un risque d'accidents hémorragiques dont la prévention et la prise en charge constituent un enjeu de santé publique. Le risque majeur de ces médicaments est le risque hémorragique qui, selon le patient ou la pathologie peut être amplifié (patients âgés, polyopathologies, insuffisance rénale ou hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, gestes à risque hémorragique, erreur médicamenteuse).

C'est pourquoi, l'ANSM a informé à plusieurs reprises en 2013 les professionnels de santé et les patients dans le but de leur apporter une information toujours actualisée sur le niveau d'utilisation de ces médicaments, leurs principaux risques et les règles de bon usage permettant d'optimiser leur rapport bénéfice/risque.



La place particulière des AOD/NACO dans l'arsenal thérapeutique

Il s'agit d'une classe de médicaments hétérogènes en termes de recommandations d'utilisation et de profils pharmacologiques. Cette hétérogénéité rend complexe leur maniement et implique une surveillance renforcée, d'autant qu'il n'existe pas de recommandations robustes concernant la mesure de leur activité anticoagulante dans certaines situations (surdosage/ surexposition, chirurgie/ acte invasif urgents à risque hémorragique, etc.) ni de protocole validé permettant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant en cas de saignement grave.

Les ventes d'AOD ont progressé très rapidement depuis leur mise sur le marché en 2009 mais une stabilisation a été observée à partir d'octobre 2013 probablement en lien avec les actions de sensibilisation menées conjointement par l'ANSM, la Haute Autorité de Santé (HAS), et la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Ces médicaments font d'autre part l'objet d'une surveillance particulièrement renforcée tant au niveau national qu'au niveau européen.

La minimisation du risque iatrogénique sous-tendue par un bon usage des anticoagulants

Le rapport bénéfice/risque positif des anticoagulants, toutes classes confondues, est conditionné par leur bon usage, c'est-à-dire :

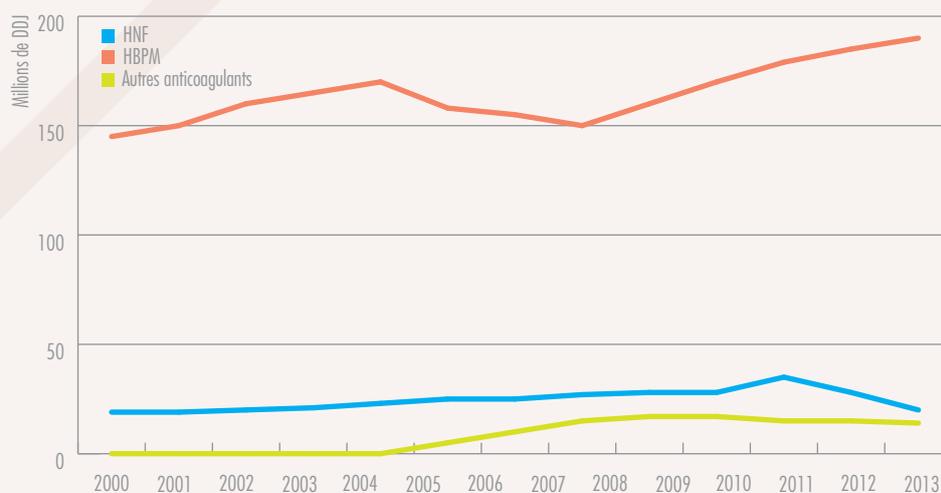
- ◆ une très bonne connaissance et le strict respect des conditions d'utilisation des AMM de ces médicaments (indications, posologies, schéma d'administration, durées de traitement, contre-indications et précautions d'emploi, prise en compte des interactions médicamenteuses, etc.)
- ◆ le respect des recommandations de bon usage de la Haute Autorité de Santé (HAS)
- ◆ un usage adapté à chaque patient et la surveillance en cours de traitement avec réévaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité
- ◆ une coordination optimale du parcours de soins
- ◆ une bonne adhésion des patients (information, observance, éducation thérapeutique).

Les autorités de santé ont donc mis en place des outils à destination des patients et professionnels de santé afin de favoriser le bon usage de ces médicaments (carnets de suivi et cartes de surveillance pour les patients et guides de prescription pour les médecins). Des entretiens pharmaceutiques ont également été mis en place au sein des officines pour faciliter le suivi des patients. Par ailleurs, l'ANSM et la CNAMTS ont lancé deux études de pharmacoépidémiologie dont le but est de comparer les profils de risques, en particulier hémorragiques, entre les patients traités par AOD en relais d'un traitement par AVK et ceux restés sous AVK (étude pilotée par l'ANSM) et entre les patients initiateurs d'AOD et d'AVK (étude pilotée par la CNAMTS).

Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ



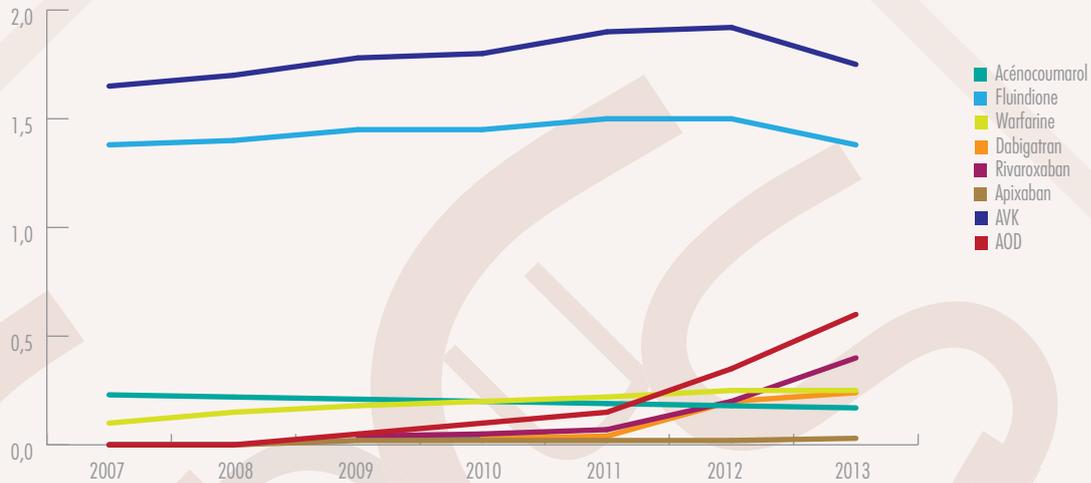
Évolution annuelle des ventes d'anticoagulants injectables en nombre de DDJ



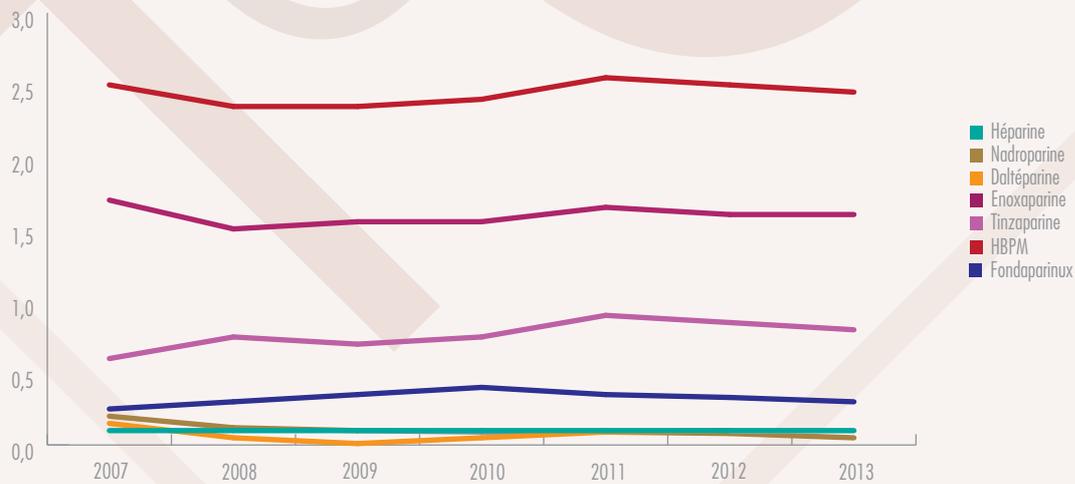


Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Évolution annuelle d'utilisation des AOD et des AVK en % - années 2007 à 2013



Évolution annuelle d'utilisation des HNF, HBPM et de fondaparinux en % - années 2007 à 2013



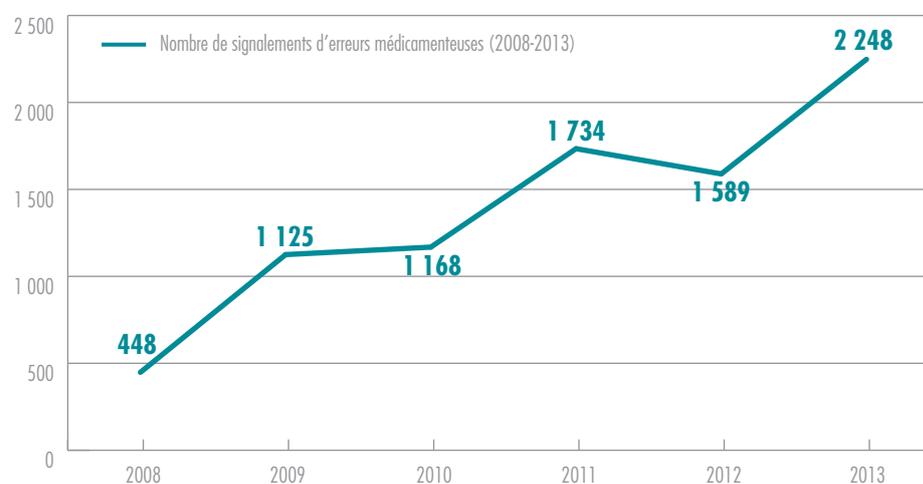
La gestion des erreurs médicamenteuses

L'ANSM porte également un regard sur les erreurs dont l'origine n'est pas un effet indésirable. Le guichet « Erreurs médicamenteuses » mis en place en 2005 recueille et traite tous les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs, liés à un médicament qu'ils concernent sa présentation (étiquetage, conditionnement), sa dénomination ou toute autre information (notice, RCP, document d'accompagnement...). Cette activité est coordonnée avec celle de pharmacovigilance (qui recueille les erreurs médicamenteuses donnant lieu à des effets indésirables) et lui est complémentaire car elle porte sur le recueil des erreurs sans effet indésirable, des erreurs potentielles ou des risques d'erreur médicamenteuse (erreurs latentes).

En 2013, 2 248 signalements ont été rapportés dont 1 783 erreurs avérées, 150 erreurs potentielles, 311 risques d'erreur médicamenteuse (ou erreurs latentes) et 4 signalements dont les descriptifs n'ont pas permis de préciser la typologie.

Parmi les signalements d'erreur avérée : 30 % n'ont pas entraîné d'effet indésirable, dans 2 % le descriptif n'a pas permis de préciser si l'erreur a entraîné un effet indésirable ou non, 68 % ont entraîné un effet indésirable (dont la moitié considérée comme grave au regard des critères de la pharmacovigilance).

Nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses (2008-2013)



L'ANSM peut y donner plusieurs suites :

- ◆ une action immédiate, nationale ou européenne, sur le produit : demande de modification de l'AMM, modification de la notice, des conditionnements primaires ou extérieurs (boîte du médicament), communication auprès des professionnels de santé ou du public...
- ◆ un traitement dans le cadre d'une réflexion globale sur les médicaments (par exemple : amélioration et harmonisation des étiquetages des solutions injectables de petits volumes, dispositifs d'administration des solutions buvables...).



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie



Attention aux erreurs médicamenteuses avec les pipettes et autres dispositifs d'administration de solutions buvables – novembre 2013

Des utilisations inappropriées des dispositifs pour administration orale de solutions ou suspensions buvables, qui ont pour la plupart des indications pédiatriques, sont régulièrement rapportées à l'ANSM. Parmi ces signalements d'erreurs médicamenteuses avérées, plus d'un tiers a entraîné un effet indésirable, dont une moitié a été qualifiée d'effets indésirables graves. Ces erreurs touchent principalement les nourrissons et les enfants âgés de 2 à 11 ans. Elles consistent le plus souvent à utiliser le dispositif d'un médicament A pour administrer un médicament B, les utilisateurs considérant à tort que les pipettes d'administration sont équivalentes entre elles. Or, les graduations varient de l'une à l'autre, pouvant ainsi conduire à administrer des doses plus importantes que celles préconisées. Dans ce contexte, l'ANSM a engagé une réflexion en lien avec son groupe de travail « Erreurs médicamenteuses » pour améliorer et sécuriser les dispositifs fournis avec les solutions buvables de médicaments qui ont abouti en 2013 à une campagne de sensibilisation destinée aux patients et à leurs proches, matérialisée par la diffusion d'une affichette rappelant les quatre règles clés pour limiter le risque d'erreur. Elle diffusera prochainement des recommandations destinées aux laboratoires pharmaceutiques visant à sécuriser les dispositifs mis sur le marché.



La réalisation d'études indépendantes en pharmacoépidémiologie

Avec la création en 2012, d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé rattaché à la direction de la stratégie et des affaires internationales, l'ANSM dispose ainsi des compétences nécessaires pour réaliser de façon autonome des études en pharmacoépidémiologie depuis l'élaboration des protocoles d'études jusqu'à l'analyse critique et la communication des résultats. Ces études sont conduites à partir des différentes bases de données disponibles. Elles contribuent à renforcer la surveillance des produits de santé en vie réelle.

Dans ce cadre, l'ANSM a renforcé ses liens avec l'Assurance maladie pour la réalisation conjointe des études à partir des données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM). Depuis fin 2013, l'ANSM dispose elle-même d'un accès aux données individuelles du SNIIRAM.

Le programme de travail en pharmacoépidémiologie de l'ANSM, lancé en 2013 en collaboration avec la CNAMTS, s'est traduit par :

- ◆ la réalisation d'une étude de cohorte à partir des données du SNIIRAM et du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information, données d'hospitalisations), en collaboration avec l'Assurance maladie, afin d'évaluer le respect des recommandations de prévention de la grossesse chez les femmes débutant un traitement par acitétrine (antipsoriasique tératogène). Cette étude ayant montré que les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer n'étaient globalement pas respectées, l'ANSM a modifié les modalités de prescription en restreignant la prescription initiale annuelle du traitement aux dermatologues
- ◆ la mise en place du programme d'évaluation et de surveillance des contraceptifs oraux combinés (COC) avec :
 - ❖ la participation à l'étude de cohorte réalisée par l'Assurance maladie sur le SNIIRAM et le PMSI dans laquelle plus de 4 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans ayant eu au moins un COC remboursé ont été suivies
 - ❖ l'estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux COC
 - ❖ l'évolution de l'utilisation des COC.

Les résultats de ces études ont amené l'ANSM à communiquer auprès des professionnels de santé afin de limiter la prescription et la délivrance des COC de 3^e et 4^e générations aux seules femmes pour lesquelles une pilule de 2^e génération n'est pas adaptée et pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible.

D'autres études pharmacoépidémiologiques, relatives aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO), ont été mises en place. Basées sur différentes sources de données, elles ont pour objet d'évaluer les risques liés à l'utilisation de ces spécialités, notamment les risques hémorragiques. Le suivi des volumes de ventes des NACO est également effectué en parallèle. Les premiers résultats d'études sont ainsi attendus pour la fin du premier semestre 2014.

Dans le domaine des biothérapies, une étude a été engagée pour estimer le risque de cancer et de lymphome associé au traitement par biothérapies, dont les MICI.



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Faits marquants

Les enjeux liés à la gestion des défauts de qualité et des ruptures d'approvisionnements

La gestion des défauts de qualité

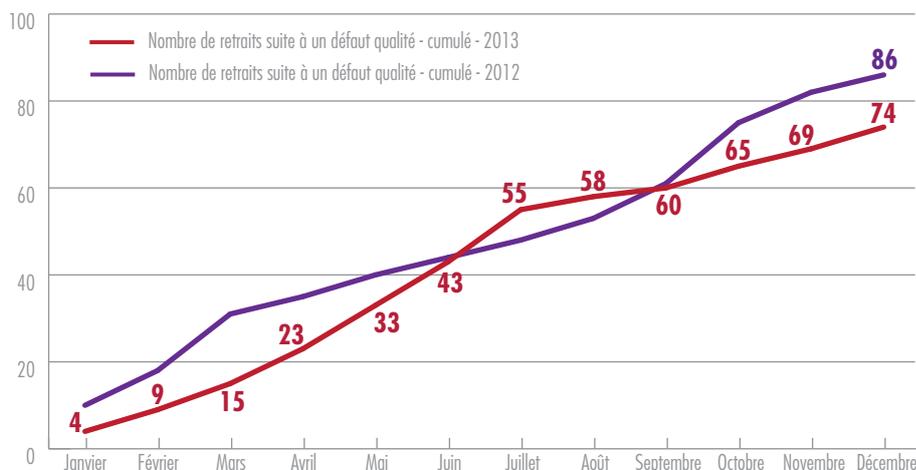
L'ANSM enregistre et traite tous les défauts de qualité qui peuvent survenir lors de la fabrication des médicaments. Lorsque cela est nécessaire, elle organise avec les laboratoires le rappel des lots déjà commercialisés. Elle diligente, le cas échéant des inspections sur place, lorsque l'étendue, la gravité ou la complexité des défauts qualité le justifient.

Depuis novembre 2011, elle utilise un nouveau mode de diffusion des alertes par l'intermédiaire du système de gestion du dossier pharmaceutique qui suit de bout en bout le circuit de distribution et de dispensation des médicaments. Par ce biais, l'information est relayée à toutes les pharmacies de métropole et des DOM/TOM, reliées à ce dispositif. Les pharmaciens prennent ainsi connaissance de l'information en temps réel par un message qui s'affiche directement sur tous les écrans d'ordinateurs de la pharmacie.

De 2008 à 2013, le nombre de signalements de défauts de qualité a fortement augmenté, passant de 934 en 2008 à 1 595 en 2013 [1 093 en 2009 – 1 332 en 2010 – 1 400 en 2011 – 1 600 en 2012]. Parmi ces 1 595 signalements, 600 environ ont fait l'objet d'investigations approfondies. 74 rappels de lots ont été effectués durant cette période.

- ◆ Retrait de tous les lots commercialisés de Furosemide Teva, comprimé sécable – juin 2013
- ◆ Retrait de 3 lots de NovoMix 30 Flex Pen 100 U/ml, suspension injectable d'insuline en stylo-prérempli – octobre 2013
- ◆ Retrait de 14 lots de Jext 150 et 300 µg, solution injectable en stylo prérempli – novembre 2013
- ◆ Retrait des poches de nutrition parentérale du Laboratoire Marette (journée de production du 28 novembre 2013) – décembre 2013.

Nombre de retraits suite à un défaut de qualité - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



La gestion des ruptures de stocks

Les ruptures de stocks de médicaments ont des origines multifactorielles : des difficultés survenues lors de la fabrication des matières premières ou des médicaments, des défauts de qualité sur les produits finis, des décisions prises par l'ANSM de suspendre l'activité d'un établissement, fabricant ou exploitant à la suite d'inspections qui remettent en cause la qualité des médicaments, des choix stratégiques relatifs aux marchés faits par les laboratoires des exportations parallèles ou encore des problèmes de transport. Ces ruptures peuvent concerner des médicaments avec une ou plusieurs alternatives mais également des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique.

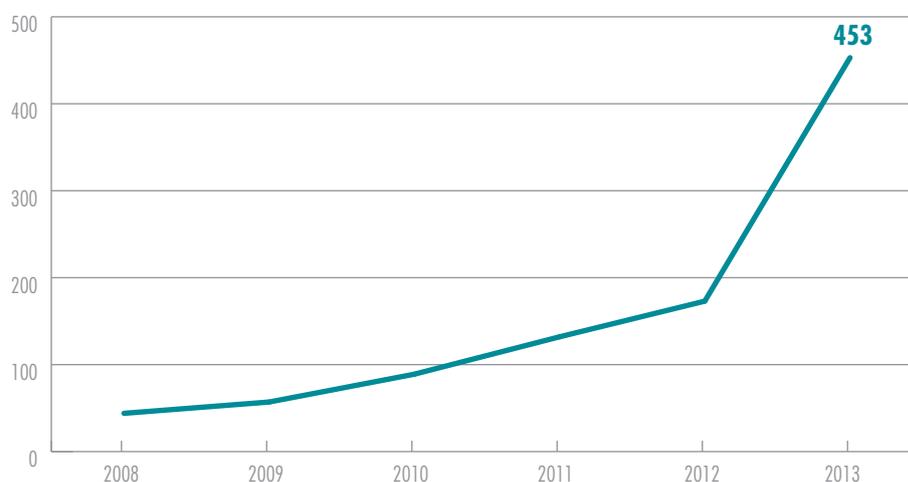
Depuis quelques années, l'Agence gère un nombre croissant de ruptures de stocks lié aux nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production qui conduisent les laboratoires à produire en flux tendu.

La parution le 28 septembre 2012 du décret n°2012-1096 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain encourage la déclaration des ruptures de stocks des médicaments qu'ils soient indispensables ou non.

Ainsi, en 2013, 453 déclarations de ruptures ou risques de ruptures de stock ont été adressées par les laboratoires à l'ANSM, ce qui représente une multiplication de l'activité par 4 sur les 2 dernières années.

La mission de l'ANSM est d'assurer au mieux la sécurisation de l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques dès l'instant où un médicament est indispensable où que son indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique. En fonction de chaque situation, elle est amenée à suivre le contingentement des stocks résiduels mis en place par le laboratoire, à rechercher en lien avec lui une ou plusieurs solutions alternatives (mobilisation d'un stock de la même spécialité disponible à l'étranger ou bien importation d'une spécialité comparable initialement destinée à des marchés étrangers) et à communiquer auprès des professionnels de santé et/ou des patients.

Évolution du nombre de ruptures de stock déclarées à l'ANSM





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Faits marquants

- ◆ Accompagnement de la rupture de stocks de l'antiépileptique médicament Di-Hydán et mise à disposition d'un médicament comparable initialement destiné au marché belge et information sur sa remise à disposition – février à mai 2013
- ◆ Risque de rupture de stock en Serecor – modification exceptionnelle et transitoire des conditions de prescription et de délivrance – avril 2013
- ◆ Remise à disposition du médicament anticancéreux Caelyx – mai 2013
- ◆ Accompagnement du risque de rupture de stock des formes injectables d'amoxicilline – mai 2013
- ◆ Accompagnement de la rupture d'approvisionnement en lévothyroxine, mise à disposition d'un médicament importé et recommandations relatives à la substitution – août et novembre 2013
- ◆ Recommandations dans le contexte de la rupture de stocks de Synacthène – juillet 2013
- ◆ Accompagnement de la rupture de stock en stylos auto-injecteurs d'adrénaline (Anapen et Jext) – points d'information et mise à disposition d'une spécialité comparable d'EPIPEN initialement destinée au marché nord-américain – février à septembre 2013
- ◆ Recommandations dans le contexte des tensions d'approvisionnement en médicaments antithyroïdiens de synthèse (Thyrozol et Néo-Mercazole) – novembre 2013
- ◆ Accompagnement de la rupture d'approvisionnement de stock en digoxine – mise à disposition d'une spécialité équivalente importée d'Espagne – novembre 2013.



Premières autorisations délivrées
par l'ANSM pour des programmes
d'apprentissage liées à l'utilisation
de médicaments, principalement
dans deux aires
thérapeutiques :
la sclérose en plaques
et les pathologies
traitées par les
hormones de
croissance –
mars 2013.

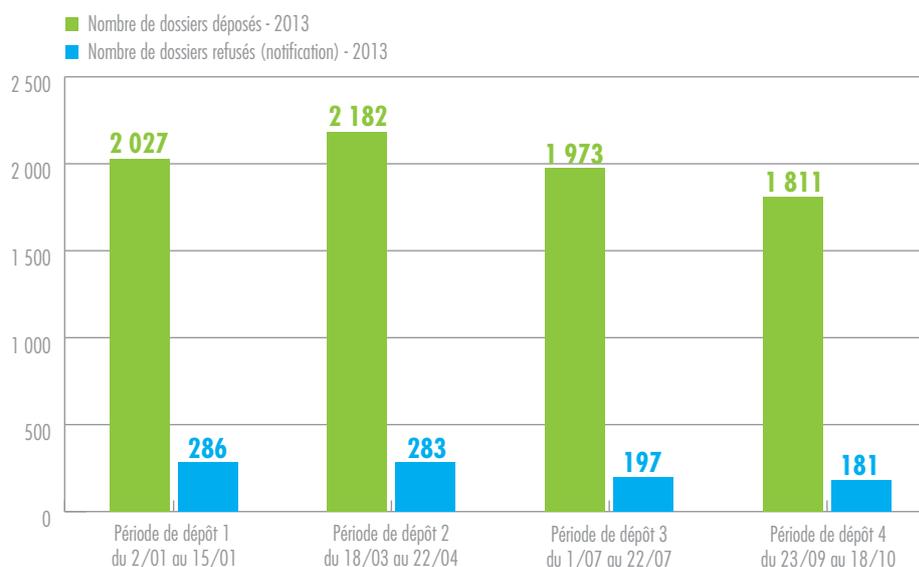
Faits marquants

Le contrôle de la publicité en faveur des médicaments

La publicité est un vecteur de bon usage du médicament et doit présenter le médicament de façon objective en respectant les dispositions de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé. En cas de manquement à ces critères, l'ANSM n'autorise pas la publicité.

Depuis juin 2012, l'encadrement de la publicité des médicaments a été renforcé avec l'entrée en vigueur du contrôle *a priori* pour les documents promotionnels destinés aux professionnels de santé. Ce contrôle *a priori* existait déjà pour la publicité auprès du grand public (limitée aux produits d'automédication et à certains vaccins).

Depuis l'entrée en vigueur de cette nouvelle réglementation qui vise à renforcer la surveillance des médicaments une fois qu'ils sont commercialisés, l'ANSM peut également interdire la publicité d'un médicament qui fait l'objet d'une procédure de réévaluation de son rapport bénéfice/risque suite à un signal de pharmacovigilance.



Des programmes d'apprentissage pour éduquer les patients

L'ANSM instruit également des dossiers d'autorisation de programmes d'apprentissage liés à l'utilisation de médicaments, conduisant à 5 autorisations et 1 refus. L'ANSM a travaillé en collaboration avec des associations de patients, afin de s'assurer du bénéfice que pourraient leur apporter ces services dans l'apprentissage de l'auto-administration de leur médicament.



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie



La place de l'ANSM dans la lutte contre la toxicomanie et interactions avec les autres institutions.

L'ANSM est l'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits à caractère stupéfiant et psychotrope, que ce soit des médicaments ou non.

Cette mission a sa source dans deux conventions internationales adoptées par l'ONU : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. L'objectif de ces conventions est de limiter l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques, et d'éviter tout détournement vers le trafic illicite. Elles prévoient que chaque État signataire détermine une administration, responsable de l'application des Conventions. L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France, surveille et évalue la pharmacodépendance et l'abus des substances psychoactives, qu'elles soient contenues dans des médicaments ou non (à l'exclusion de l'alcool et du tabac).

La France est le deuxième pays producteur licite d'opiacés. Dans le cadre de ses missions, l'ANSM surveille la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes et établit des rapports qui sont transmis chaque année à l'organe international de contrôle des stupéfiants. Elle utilise le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'UNODC (Organisation des Nations Unies contre la Drogue et le Crime).

L'ANSM évalue aussi les substances psychoactives en vue de leur classement comme stupéfiants. Elle autorise la mise sur le marché et surveille les médicaments contenant des substances psychoactives y compris ceux indiqués dans le Traitement de la dépendance aux opiacés (TSO). Elle pilote le système national d'addictovigilance avec le concours du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) implantés en régions dans les Centres hospitalo-universitaires (13). Pour repérer et évaluer l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné des médicaments ou des substances psychoactives, l'ANSM et les CEIP ont mis en place des études spécifiques de recueil et d'évaluation. Ainsi, à côté du recueil des notifications spontanées des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné notifiés par les professionnels de santé, des enquêtes sont conduites annuellement auprès de structures spécialisées de soins aux toxicomanes [OPPIDUM ⁽¹⁾], de médecins généralistes [OPEMA ⁽²⁾], de pharmaciens d'officine [OSIAP ⁽³⁾ et ASOS ⁽⁴⁾] ou d'experts toxicologues analystes [DRAMES ⁽⁵⁾ et Enquête nationale sur la soumission chimique]. L'ANSM veille également à informer les professionnels de santé de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances.

L'Agence participe aussi à la mise en œuvre de la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie, coordonnée par la MILDECA (Mission Interministérielle de lutte contre la drogue et les conduites addictives, anciennement MILDT). L'ANSM travaille également dans le cadre d'un partenariat étroit avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Les travaux de l'ANSM sont transmis à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) en particulier les données sur les décès par overdoses mortelles.

(1) *OPPIDUM (observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse)*

(2) *OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire)*

(3) *OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible)*

(4) *ASOS (Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées)*

(5) *DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances).*

◆ Arrêt de commercialisation du Rohypnol
(flunitrazépam) – avril 2013

◆ Retrait du marché des médicaments
à base de tétrazépam (Myolastan
et génériques) – juillet 2013

◆ Rappel des effets indésirables
du fentanyl transmuqueux –
septembre 2013

◆ État des lieux de la
consommation des
benzodiazépines
en France –
décembre
2013.

Les travaux d'expertise

L'ANSM fait appel à une commission d'experts, la Commission des stupéfiants et des psychotropes dont les missions sont :

- ◆ d'évaluer le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 et leurs conséquences pour la santé publique
- ◆ de proposer au directeur général de l'ANSM les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'accomplissement de ses missions
- ◆ de donner au directeur général des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance, l'abus et l'usage détourné ainsi que sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux substances et préparations vénéneuses.

Cette commission peut être consultée sur les dossiers des substances et médicaments psychoactifs pour :

- ◆ leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes
- ◆ la détermination (au moment de la demande de l'AMM) ou la modification des conditions de prescription et de délivrance (après la mise sur le marché)
- ◆ la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs
- ◆ participer à la mise en place ou à la modification des plans de gestion des risques des médicaments psychoactifs
- ◆ proposer des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou encore à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses.

Installée en mars 2013, la commission s'est réunie à 5 reprises. Elle s'est prononcée en faveur du classement comme stupéfiants de plusieurs substances en raison de leur potentiel d'abus et de dépendance :

- ◆ la méthoxétamine, molécule proche de la kétamine
- ◆ les cannabinoïdes de synthèse (nouvelles substances psychoactives)
- ◆ le 5-IT, nouvelle drogue de synthèse.

Elle s'est aussi prononcée en faveur de :

- ◆ la poursuite de la surveillance de la buprénorphine (Subutex et génériques) utilisée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés compte tenu de mésusages importants
- ◆ la poursuite du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux), antalgique opioïde de palier III indiqué dans le « traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse »
- ◆ la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem.

Elle a été interrogée sur la procédure d'AMM de Sativex, premier médicament à base d'extraits de cannabis et a proposé des conditions de prescription et de délivrance spécifiques.

La commission a également rendu un avis sur des propositions de mesures à mettre en place pour réduire la consommation de benzodiazépines en France.



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

État des lieux de la consommation des benzodiazépines et plan d'action de l'ANSM

Les benzodiazépines sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central et qui possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes.

Le niveau élevé de consommation des benzodiazépines, les risques qui leur sont associés et leur utilisation hors du cadre de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) font qu'elles représentent un problème de santé publique qui préoccupe les autorités sanitaires, dont l'ANSM, depuis de nombreuses années.

L'ANSM s'est donc engagée en 2012 dans un plan d'actions visant à renforcer la surveillance des benzodiazépines, à favoriser leur bon usage et à limiter leur surconsommation et les risques qui lui sont liés. Ce plan comprend aussi bien des analyses scientifiques, des mesures d'ordre réglementaire que des actions d'information et de communication auprès des professionnels de santé. Des mesures réglementaires ont déjà été mises en œuvre, notamment pour encadrer et sécuriser leur prescription et leur délivrance et l'ANSM a rappelé à plusieurs reprises les précautions d'emploi à observer lors de l'utilisation de benzodiazépines.

Les récentes données du marché, publiées par l'ANSM en décembre 2013, confirment la reprise de la consommation globale de benzodiazépines depuis 2010 malgré la baisse importante de la consommation du clonazépam (-70 % entre 2011 et 2012 suite aux mesures de restriction prise par l'Agence) et le retrait du marché en 2013 du flunitrazépam et du tétrazépam.

L'ANSM poursuit donc sa vigilance active. Dans ce cadre, elle suit avec attention les études et les données de consommation et de tolérance des benzodiazépines dont la consommation en France reste l'une des plus élevées en Europe et porte une attention particulière aux risques associés à leur consommation : abus, dépendance, troubles de la mémoire et du comportement et chutes.



Bilan thématique	2009	2010	2011	2012	2013
Enquête post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques	14	11	12	12	9
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de demandes d'AMM	8	16	4	4	4
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives (plantes, drogues de synthèse, ...)	8	6	6	8	3
Suivi national d'addictovigilance	2	2	4	6	6



La surveillance des produits sanguins et des autres produits biologiques issus du corps humain

L'hémovigilance ou surveillance de la chaîne transfusionnelle

L'ANSM intervient dans le suivi des effets indésirables pouvant survenir à la fois chez les donneurs de sang et chez les receveurs de PSL et des incidents de la chaîne transfusionnelle.

Cette hémovigilance s'appuie sur le système national de télédéclaration e-FIT qui permet aux correspondants d'hémovigilance des établissements de santé ou de transfusion sanguine de déclarer à une base de données sur la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle, des effets indésirables graves survenus chez le donneur de sang et des effets indésirables survenus chez le receveur de Produits sanguins labiles (PSL). Cette base de données permet aussi aux membres du réseau (coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, pôle vigilances de l'Établissement français du sang (EFS), hémovigilance du centre de transfusion sanguine des armées et ANSM) d'intervenir rapidement et de communiquer sur tout événement pouvant avoir un impact.

L'ANSM intervient aussi pour proposer des mesures de prévention face au risque de transmission par la transfusion sanguine et la greffe des agents infectieux responsables d'épidémies (West Nile, dengue, chikungunya, coronavirus MERS, paludisme...). En 2013, 31 situations épidémiques ont été recensées en 2013. L'ANSM, au travers de la gestion de la Cellule d'aide à la décision (CAD), a géré les conséquences des alertes épidémiologiques à arboviroses, en proposant d'exclure de façon temporaire du don les voyageurs exposés de retour d'une zone épidémique.

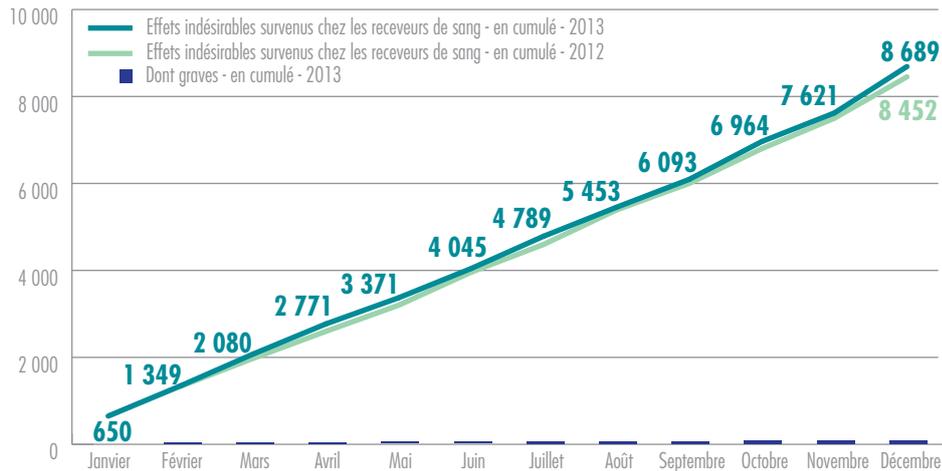


Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

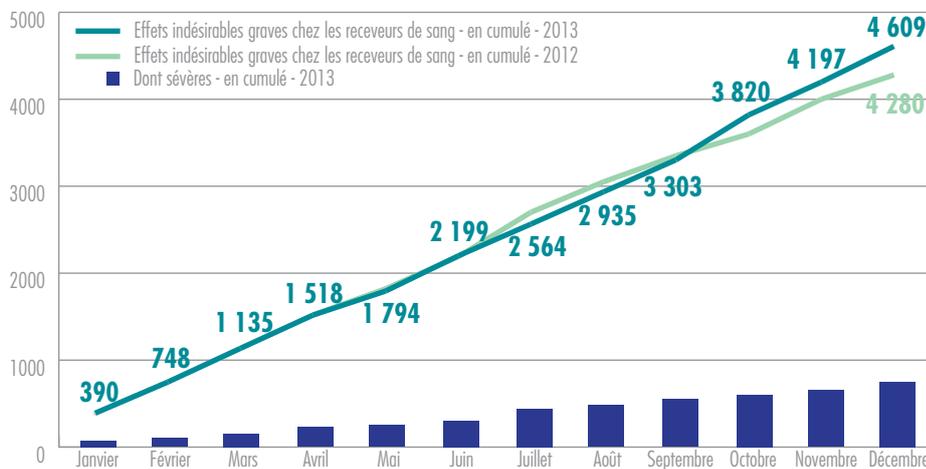
Risques de transmission par le sang de
la maladie de Creutzfeld-Jakob :
évolution de l'analyse de risque
depuis 15 ans au regard de la
transfusion et des
médicaments dérivés du
sang – octobre 2013.

Faits marquants

Déclarations d'effets indésirables en hémovigilance (receveur) - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



Déclarations d'effets indésirables graves en hémovigilance (donneur) - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



Le nombre d'effets indésirables graves chez des donneurs de sang a continué d'augmenter en 2013. Cependant, on constate que 80 % des effets indésirables déclarés sont de gravité modérée. Les effets indésirables les plus fréquents sont un malaise vagal sur le lieu de prélèvement ou un hématome au point de prélèvement. L'augmentation observée des déclarations des effets indésirables graves est donc en partie liée au changement du contenu de la déclaration.

**Mise en place d'un comité scientifique
spécialisé temporaire concernant le risque
de transmission d'infections à
Herpesviridae lors de greffes de tissus
composites ou d'administration de
préparations de thérapie
cellulaire à caractère non vital.**

Faits marquants

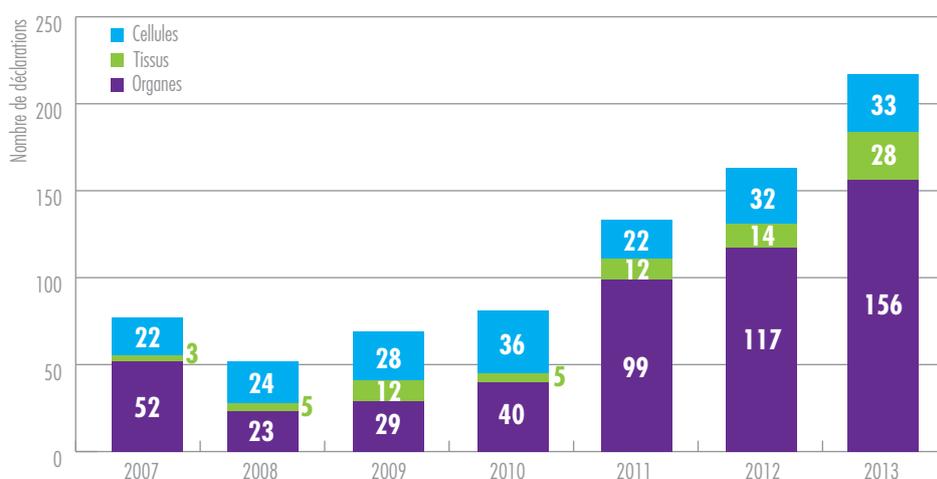
La biovigilance ou surveillance de la chaîne de prélèvement des organes, des tissus, des cellules, du lait maternel et des produits thérapeutiques annexes

Dans le domaine des organes, tissus et cellules, lait maternel à usage thérapeutique, l'ANSM concentre principalement son action sur la surveillance d'un vaste éventail de pratiques médicales et chirurgicales dans un registre de pathologies très étendues et le plus souvent extrêmement graves, sans alternative thérapeutique et dans un contexte de relative pénurie.

Cette biovigilance intervient *a posteriori* pour traiter tout événement indésirable qui survient tout au long de la chaîne du prélèvement des organes, tissus et cellules, lait maternel, chez le donneur à l'administration ou la greffe chez le receveur.

Biovigilance	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre d'événements déclarés	153	186	296	387	461

Répartition des effets indésirables par catégorie de produits en 2013





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Le lait maternel à usage thérapeutique

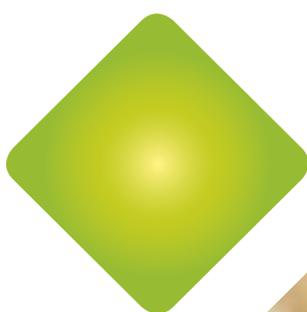
Le lait maternel à usage thérapeutique est délivré par des lactariums. Ces établissements interviennent dans le domaine de la périnatalité et sont particulièrement impliqués dans la prise en charge des grands prématurés. Le risque principal affectant l'utilisation de lait humain est celui de sa contamination microbiologique.

L'ordonnance du 1^{er} septembre 2005 a confié à l'Agence la compétence sur le lait maternel collecté, traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé. La collecte, la préparation, la qualification, le traitement, la conservation, la distribution et la délivrance sur prescription médicale du lait maternel doivent être réalisés conformément à des règles de bonnes pratiques définies par l'Agence par décision (septembre 2007).

Depuis 2010, l'ANSM est chargée de l'instruction technique des dossiers pour statuer sur la conformité technique des installations et de l'organisation conformément à la procédure d'autorisation des lactariums par les ARS en vigueur depuis le 27 décembre 2010.

L'action de l'ANSM dans ce domaine se situe principalement au niveau de l'inspection pour l'autorisation d'exercer des lactariums situés en France et de la surveillance, au travers de la biovigilance, des incidents et des événements indésirables pouvant être liés à l'utilisation du lait maternel dans un usage thérapeutique.

Gestion et inspection des lactariums	2012	2013
Nombre de dossiers instruits	41	1
Nombre d'inspections	11	15
Nombre d'événements indésirables déclarés	1	1



Faits marquants

- ◆ Adoption des bonnes pratiques en matière de micro-organismes et toxines afin de permettre une amélioration des conditions de mise en œuvre de ces matériels biologiques
- ◆ Évaluation positive du cadre réglementaire et des pratiques de la France dans le cadre des travaux de la CIABT (Commission sur l'interdiction des armes biologiques et à toxines)
- ◆ Participation au « Dialogue sur la bio-sûreté et biosécurité avec le FBI » organisé par le ministère de la défense
- ◆ Évaluation du changement des méthodes de désinfection d'un laboratoire.

La surveillance des produits contenant des Micro-organismes hautement pathogènes pour l'homme et des toxines (MOT)

La mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (MOT) nécessitent la délivrance par l'ANSM d'autorisations pour les activités effectuées sur ces agents réputés les plus dangereux pour la santé publique. Cette mission implique deux niveaux d'intervention pour l'Agence : un travail d'évaluation sur dossier préalable à la délivrance des autorisations et l'inspection sur site des activités menées sur ces micro-organismes et toxines.

L'évaluation par l'ANSM des risques induits par ces opérations, tant en matière de sécurité biologique que de sûreté biologique, conditionne la délivrance et le renouvellement des autorisations. Les inspections sur la sécurité et la sûreté biologique ont pour but de vérifier que les activités exercées au sein des laboratoires sont conformes aux autorisations délivrées par l'ANSM, et que le fonctionnement des installations répond bien aux exigences de sécurité et de sûreté biologiques compte tenu du risque induit par ces MOT.

Micro-organismes et toxines (MOT)	2011	2012	2013
Instruction des dossiers d'autorisation			
Nombre de suspensions d'autorisation	5	0	0
Nombre de décisions de police sanitaire	1	0	1
Nombre d'autorisations délivrées	928	1 259	1 311
Inspection des laboratoires et des établissements			
Nombre d'établissements (sites)	266	122	116
Nombre de titulaires d'autorisations	473	138	143
Nombre d'inspections réalisées	24	24	20



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie



La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Un dispositif médical correspond à tout instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine) y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme.

Contrairement au médicament, l'ANSM n'autorise pas la mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Leur arrivée sur le marché s'appuie sur un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de « nouvelle approche » qui impose aux fabricants l'apposition d'un marquage CE sur leur produit, préalablement à leur commercialisation. Ce marquage traduit la conformité du dispositif aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit énoncées dans ces directives. Ces exigences essentielles fixent les objectifs à atteindre pour que les dispositifs soient conçus de façon à ce que leur utilisation ne compromette ni l'état clinique des patients, ni la sécurité et la santé des patients et des utilisateurs. Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et leurs risques éventuels doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient. Cette démonstration de conformité doit être faite selon des procédures décrites dans les directives.

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction de leurs risques potentiels (classe I à III en fonction d'un risque croissant à l'utilisation). À l'exception de ceux appartenant à la classe de risque la plus faible (classe I non stérile et sans fonction de mesure), la démarche suivie par un fabricant pour démontrer la conformité de ses dispositifs médicaux avant la mise sur marché et obtenir le marquage CE, est évaluée par un organisme habilité (ou notifié) qu'il choisit dans la liste des organismes désignés par les autorités compétentes dans l'Union européenne. Cet organisme notifié évalue, dans tous les cas, le système qualité du fabricant. Pour les dispositifs de classe III (catégorie correspondant au risque le plus élevé) ou pour les dispositifs médicaux implantables actifs, un examen du dossier de conception est également systématique. À l'issue de cette démarche, l'organisme notifié délivre le certificat de conformité qui permet au fabricant de marquer CE, ses dispositifs et de les mettre sur le marché européen. Tous les autres produits mis sur le marché devront être conformes à celui qui a obtenu le certificat de conformité permettant l'apposition du marquage CE.

Pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, les conditions de mise sur le marché suivent le même principe.

Une fois sur le marché, le dispositif médical est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise. Des audits sont conduits périodiquement par l'organisme notifié.

Le marché des dispositifs médicaux est très vaste. Il comporte plus de 10 000 types de produits selon la nomenclature internationale GMDN, comprenant des consommables à usage unique ou réutilisable, des implants passifs ou actifs et des équipements et des réactifs et automates de biologie médicale. Le tissu industriel est multiple, composé à la fois de grandes multinationales et de toutes petites PME. Et le secteur est très innovant.

Le principe même du marquage CE suppose donc une surveillance efficace et active du marché. Les autorités compétentes nationales, dont l'ANSM en France, assurent cette mission et peuvent intervenir pour remettre en cause la conformité d'un dispositif mis sur le marché. Dans la chaîne du contrôle qu'elle exerce sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, l'ANSM intervient à cinq niveaux :

- ◆ l'exercice de la surveillance du marché par les activités d'enregistrement des dispositifs les plus à risque, la réalisation de campagnes thématiques par gamme de produits, et l'évaluation des incidents de vigilance (matérovigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident
- ◆ le contrôle de la qualité en laboratoire quand des analyses complémentaires sont nécessaires
- ◆ le contrôle de la publicité depuis l'entrée en vigueur de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
- ◆ l'inspection des sites de fabrication pour vérifier la conformité des activités de mise sur le marché aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi que la conformité des produits fabriqués et de leurs conditions de fabrication au dossier technique produit à l'appui du marquage CE et la robustesse du système de vigilance
- ◆ le contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français, par le biais d'un audit annuel. L'ANSM peut également, intervenir, dans le cadre d'audits conjoints avec ses homologues européens dans des audits d'organismes notifiés étrangers.



La surveillance des incidents et risques d'incident survenant avec des dispositifs médicaux

La matériovigilance

La matériovigilance évalue les incidents et les risques d'incident mettant en cause un dispositif médical. Le système de matériovigilance repose sur un échelon national piloté par l'ANSM et un échelon local confié à des correspondants locaux de matériovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés et des professionnels de santé tenus de signaler les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

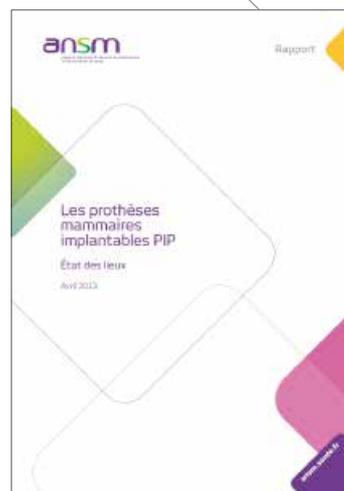
Près de 63 % des signalements sont remontés par les établissements de santé, 29 % par les fabricants et 8 % par les autres acteurs (associations distribuant des dispositifs à domicile, particuliers, professionnels de santé non hospitaliers, institutionnels français et européens).

Répartition des mesures prises par l'ANSM

Répartition des mesures	2009	2010	2011	2012	2013
Informations de sécurité des fabricants relayées par l'ANSM sur son site Internet	140	281	395	557	551
Actions correctives des fabricants validées par l'ANSM	45	78	168	169	37
Recommandations d'utilisation ou de suivi de patients émises par les fabricants	-	-	-	-	337
Recommandations émises par l'ANSM	4	21	6	3	12
Enquêtes réalisées par l'ANSM auprès des utilisateurs	4	9	5	4	1
Notifications adressées par l'ANSM aux États membres de l'Union européenne	10	50	62	16	70

Nombre mensuel de signalements d'incidents graves

	Janv.	Fév.	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.
2012	78	73	72	76	76	52	64	53	52	88	68	55
2013	87	71	99	102	80	79	89	69	74	83	84	72



Faits marquants

- ◆ **Implants PIP**
 - ❖ Bilans réguliers des incidents de matériovigilance survenus chez les femmes porteuses d'implants PIP
 - ❖ Implants PIP : état des lieux un an après les premières recommandations – avril 2013
- ◆ **Sondes de défibrillation**
 - ❖ Recommandations de suivi des patients porteurs de sondes de défibrillation Isoline de la société Sorin – janvier 2013
 - ❖ Recommandations de suivi des patients porteurs de sondes de défibrillation Riata et Riata ST silicone de la société St Jude – décembre 2013
- ◆ **Accompagnement de rappels produits, avec communication dans la presse publique, de défibrillateurs cardiaques externes des sociétés Schiller et Heartsine suite à des dysfonctionnements techniques – juillet à septembre 2013**
- ◆ **Information des organisations professionnelles de gynécologues et de sages-femmes sur les risques d'interaction entre les stérilets et les coupes menstruelles, produits de consommation courante**
- ◆ **Surveillance particulière des stents intracrâniens de type Flow Diverter à la survenue d'accidents graves après la pose : information de sécurité – septembre 2013**
- ◆ **Recommandations d'utilisation des dispositifs médicaux de consommation courante comme les anti-poux, les anti-verrues et les anti-molluscums – octobre 2013**
- ◆ **Résultats de l'enquête de matériovigilance réalisée auprès des établissements de santé et des industriels concernés sur la dialyse et les risques de réactions allergiques, suite à plusieurs signalements décrivant des réactions allergiques liées à l'utilisation des dispositifs d'hémodialyse, en particulier avec des dialyseurs composés d'acrylonitrile (AN69ST) et en polysulfone – novembre 2013**
- ◆ **Procédure de suivi des patients porteurs d'une prothèse totale de hanche avec tige fémorale modulaire ABGII commercialisées par la société Stryker dans le cadre du partenariat ANSM – Sofcot**
- ◆ **Participation à l'enquête de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur l'évaluation de l'incident de radiothérapie impliquant 2 accélérateurs Siemens dans un centre de radiothérapie français.**





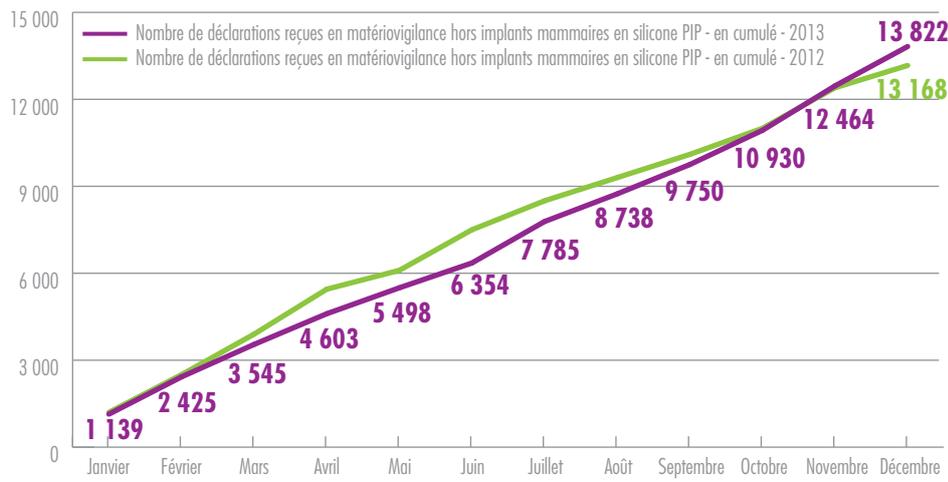
Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Faits marquants

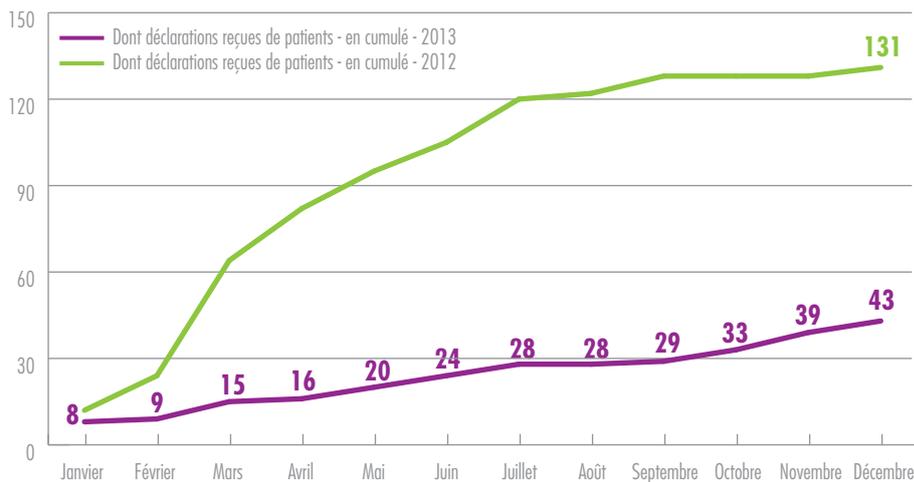
◆ Suivi du remplacement des lecteurs de glycémie OneTouch Verio IQ destinés au grand public, et Verio Pro et Pro + destinés à un usage hospitalier de la société LifeScan, suite à un défaut de logiciel (résultat erroné ou absence de lecture) – mars 2013

◆ Suite à inspection et décision de suspension de mise sur le marché des produits, accompagnement du retrait du marché de milieux de transport et de conservation cellulaires des sociétés Alphapath et Cyt All utilisés pour la recherche de papillomavirus sur les Frottis cervico-utérins - juillet 2013. Décision abrogée en mars 2014.

Déclarations d'effets indésirables en matériovigilance hors implants mammaires en silicone PIP - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



Déclarations d'effets indésirables en matériovigilance reçues des patients - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



Faits marquants

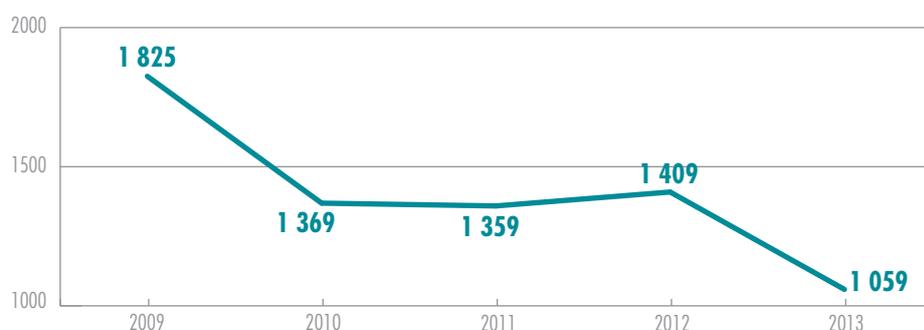
◆ Suspension de la commercialisation des milieux de transport et de conservation CHDH et Fixcytol, utilisés pour la réalisation de Frottis cervico-utérins (FCU) prescrits dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus, en raison de non-conformités détectées lors d'une inspection par l'ANSM – juillet 2013. Décision abrogée en mars 2014

◆ Retrait du marché du test de dépistage du Sida Laboquick Anti-VIH ½ en raison d'une infraction à la réglementation (absence d'études de stabilité et de performances diagnostiques, mise en évidence lors d'une inspection) – décembre 2013.

La réactovigilance

La réactovigilance évalue les incidents et les risques d'incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Le système de réactovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et sur un échelon local (correspondants locaux de réactovigilance, professionnels de santé et fabricants ou leurs mandataires).

Signalements de réactovigilance pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*



Répartition des mesures prises par l'ANSM

Répartition des mesures	2009	2010	2011	2012	2013
Informations de sécurité des fabricants relayées par l'ANSM sur son site Internet	117	188	164	232	262
Recommandations émises par l'ANSM	1	0	1	2	0
Actions correctives des fabricants validées par l'ANSM	18	40	1	3	2
Notifications adressées par l'ANSM aux États membres de l'Union européenne	2	9	6	7	15

Répartition des signalements par type de dispositif médical de diagnostic *in vitro*

Réactifs	617	58 %
Automates et équipements	187	18 %
Tests unitaires	109	10 %
Dispositifs de recueil d'échantillons	87	8 %
Non dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	29	3 %
Logiciels	4	0 %
Autres	23	2 %



L'activité du contrôle du marché

L'ANSM peut également procéder à tout moment de la vie d'un dispositif médical à une évaluation du rapport bénéfice/risque de façon proactive dans le cadre de la surveillance du marché en complément de sa gestion des signalements de vigilance. Pour cela, elle surveille *a posteriori* le marché en menant des opérations de contrôle sur des gammes de produits destinées à vérifier la démonstration de la conformité aux exigences essentielles, la qualité de la procédure suivie par le fabricant, et le cas échéant celle suivie par l'organisme notifié.

Les opérations de contrôle du marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

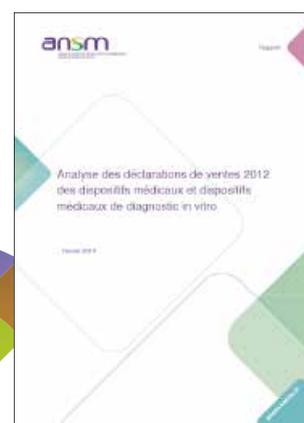
L'ANSM recense chaque année l'arrivée sur le marché des dispositifs médicaux. Outre les fabricants français de dispositifs de classe I et de dispositifs sur mesure qui doivent établir une déclaration obligatoire de leur activité, les fabricants, mandataires ou distributeurs de dispositifs des autres classes doivent effectuer obligatoirement une communication à l'ANSM.

Cette communication, préalable à la mise sur le marché sur le territoire français, permet de connaître les dispositifs utilisés sur le territoire national, ainsi que les acteurs du marché.

Enregistrement des dispositifs médicaux	2009	2010	2011	2012	2013 *
Dispositifs médicaux de classe I	469	641	1 307	978	3 142
Dispositifs médicaux de classe IIa, IIb, III et DMIA	1 394	3 726	4 341	3 527	5 196
Dispositifs médicaux sur mesure	-	-	151	441	174
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	543	970	844	422	394

* Les écarts entre 2013 et les années précédentes peuvent s'expliquer par un nouveau mode d'interrogation des applications en 2013.

- ◆ Décisions de police sanitaire concernant des irrégularités réglementaires dans l'activité de la société Gifrer liée à la mise sur le marché de certains dispositifs médicaux – avril 2013
- ◆ Décisions de police sanitaire concernant des irrégularités réglementaires dans l'activité de la société Céraver liées à la mise sur le marché de prothèses de hanche – mai à juillet 2013
- ◆ Décision de police sanitaire concernant des irrégularités réglementaires dans l'activité de distribution de dispositifs médicaux par la société IST cardiology – juin 2013
- ◆ Décision de police sanitaire concernant la mise sur le marché, la distribution et l'utilisation des implants mammaires préremplis en silicone M-Implants mis sur le marché par la société Rofil Medical Implants
- ◆ Recommandations destinées aux patients utilisant des dispositifs médicaux d'assistance respiratoire utilisés à domicile – septembre 2013
- ◆ Rapport sur le contrôle du marché des tests rapides de diagnostic de la grippe : bilan de la campagne conduite par l'ANSM et recommandations à destination des fabricants – octobre 2013
- ◆ Communication sur le statut des appareils correctifs dans le déficit auditif
- ◆ Rapport d'analyse des ventes 2012 des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* – février 2014.





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Campagnes thématiques par gamme de produits engagées et poursuivies en 2013

- ◆ Réalisation d'une enquête sur des robots chirurgicaux
- ◆ Produits de blanchiment dentaires
- ◆ Réservoirs et bouteilles de recueils de lait à destination des nouveaux-nés fragiles
- ◆ Produits d'hémodialyse, de nutrition et de perfusion ne contenant pas de phtalates
- ◆ Stents flow diverter pour anévrismes cérébraux
- ◆ Substituts de dure-mère d'origine animale
- ◆ Participation active aux échanges européens et internationaux sur les logiciels dispositifs médicaux
- ◆ Stérilisation à l'oxyde d'éthylène des dispositifs médicaux destinés aux nouveau-nés
- ◆ Élaboration d'informations sur les défibrillateurs automatiques externes à destination des utilisateurs grand public
- ◆ Suivi du processus de marquage CE des autotests VIH
- ◆ Contrôle de notices de systèmes de tomosynthèses mammaires
- ◆ Amalgames dentaires.

Ces campagnes ont donné lieu en 2013 à la décision d'interdiction de mise sur le marché de produits de blanchiment sur la face externe des dents sous le statut de dispositif médical, d'un point d'information sur les stents flow diverter, d'une réunion d'information et de discussion avec les industriels sur le sujet des produits contenant des phtalates.

Les autres campagnes donneront lieu à la publication de rapports d'expertise, le plus souvent, ou de décisions en 2014 et 2015.



Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux, instauré par le décret 2001-1154 relatif à la maintenance et au contrôle de qualité, a pour objet de s'assurer du maintien des performances des dispositifs médicaux tout au long de la durée de leur exploitation. Ce contrôle peut s'appliquer à tous les dispositifs médicaux dès l'instant où ils sont inscrits sur une liste arrêtée par la ministre des affaires sociales et de la santé.

Le choix a fait dans un premier temps d'effectuer ce contrôle sur les dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants. 60 000 appareils environ actuellement en service en France sont concernés. Les modalités de ce contrôle de qualité ont été progressivement fixées par l'ANSM qui s'appuie sur des organismes indépendants agréés chargés de vérifier sur site la conformité aux référentiels de contrôle qu'elle a elle-même établis. En cas de doute, lors de l'instruction ou postérieurement, l'ANSM peut également diligenter une inspection. Une cinquantaine d'agréments sont en vigueur à ce jour.

Par ailleurs, les organismes de contrôle, ainsi que les utilisateurs, doivent signaler à l'ANSM les non-conformités constatées lors des contrôles de qualité. En cas de non-conformité grave, l'ANSM notifie aux exploitants de l'installation la nécessité de cesser l'exploitation jusqu'à remise en conformité. Depuis 2003, date d'entrée en vigueur du contrôle de qualité externe des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements, plus de 11 000 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.

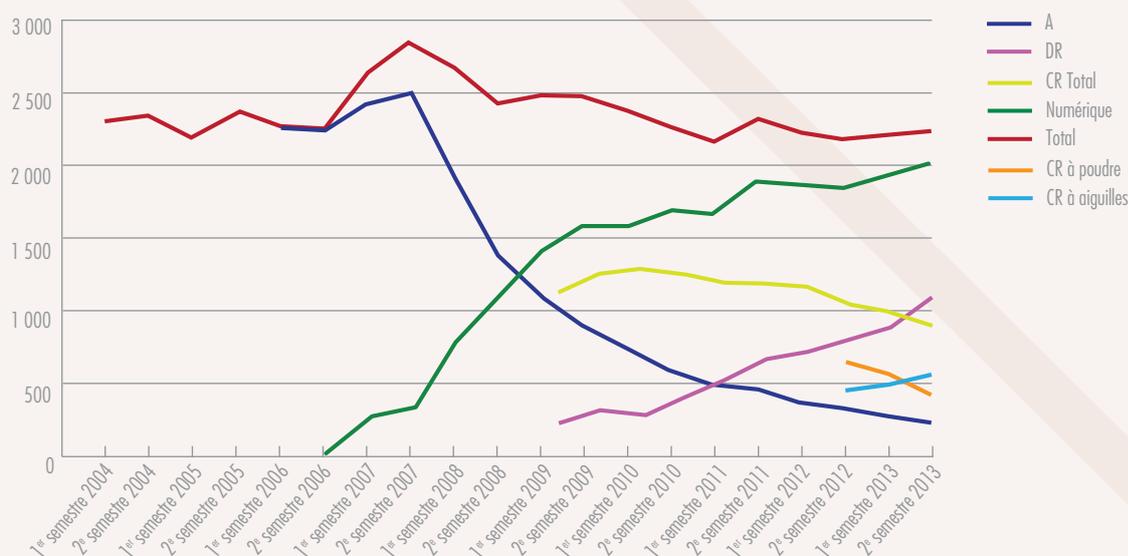
Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de nouveaux référentiels	0	1	2	1	0
Nombre d'agréments délivrés	15	20	16	9	17
Nombre de non-conformités déclarées	994	1281	1973	1516	1593



Bilan des contrôles de qualité des installations de mammographie numérique en 2013

Les installations de mammographie, analogiques ou numériques, sont utilisées notamment dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein. Le contrôle de qualité de ces installations que réalise l'ANSM permet de s'assurer du maintien de la performance de ces installations. Pour la mammographie numérique, la nouvelle réglementation du 23 novembre 2012, renforçant l'obligation de contrôle de qualité, est entrée en vigueur le 15 avril 2013. Fin 2013, l'ensemble des installations de mammographie numérique exploitées en France a donc été contrôlé conformément à cette nouvelle réglementation.

En mammographie numérique, il existe plusieurs types de récepteurs : ceux permettant une numérisation directe de l'image (DR) et ceux permettant une numérisation indirecte (CR), se répartissant en CR à poudre (CRP) et CR à aiguilles (CRA). À ce jour, la communauté scientifique et médicale considère que la technologie DR est celle qui présente le meilleur compromis entre la dose d'irradiation délivrée aux patientes et la qualité des images.

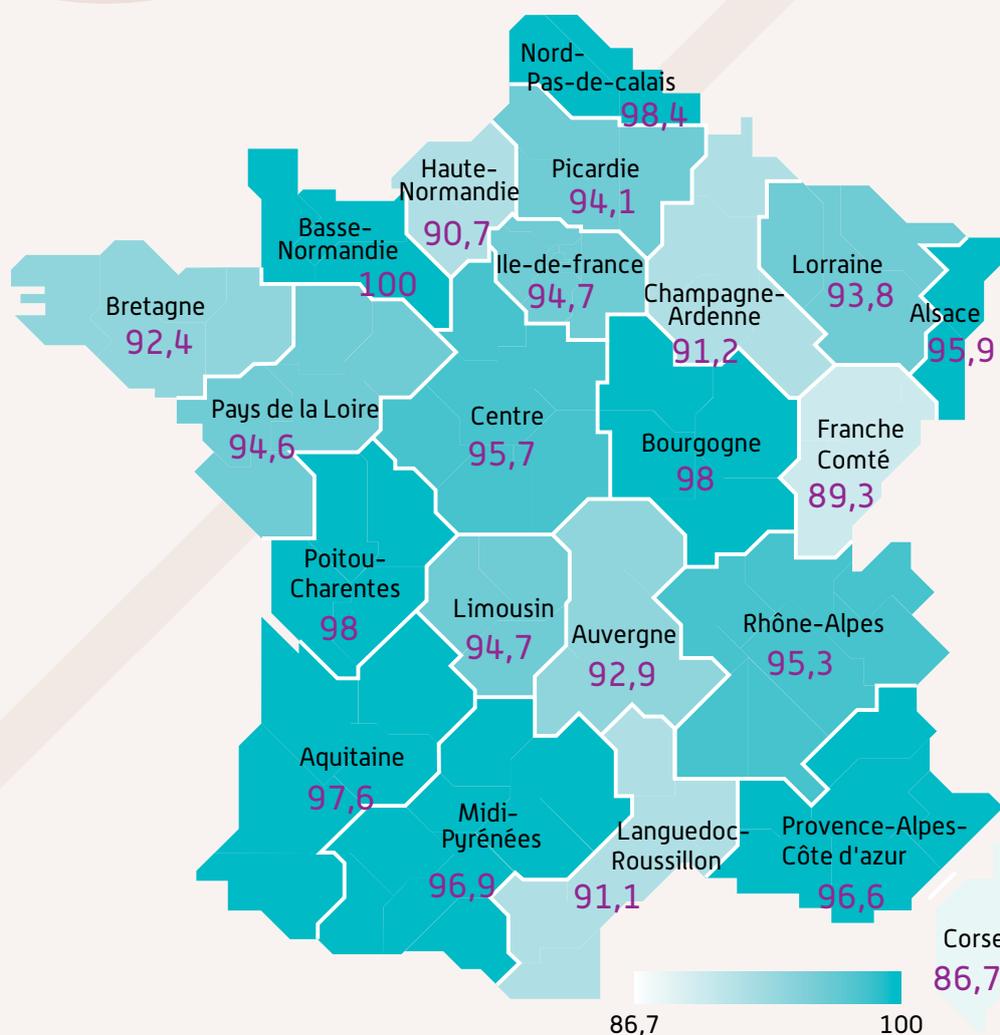


Les résultats des contrôles de qualité en fonction du type de récepteur montrent que pour les installations utilisant les récepteurs CRP, la proportion présentant des performances moindres est beaucoup plus élevée que pour les installations CRA et les installations DR (CRP : 66,1 %, CRA : 8,5 %, DR : 1,6 %). Parmi les installations CRP exploitées fin 2012, 43 % ont été remplacées par des installations DR (75 %) et CRA (25 %). 42 % sont toujours exploitées, soit approximativement 280 installations ; 15 % ont cessé d'être exploitées. La proportion de CRP par rapport au parc total est passée de 30 % environ fin 2012 à environ 15 % fin 2013.

Globalement, la proportion d'installations exploitées en 2013 par rapport à 2012 est comprise entre 95 et 98 %. L'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation n'a eu qu'un impact très limité sur l'offre de mammographie au niveau national.

En conclusion, l'augmentation des exigences de qualité a entraîné une transformation de la composition du parc avec une forte diminution de l'effectif du parc CRP et une augmentation concomitante essentiellement de celui du parc DR et dans une moindre mesure du parc CRA. Par ailleurs, les mesures mises en place par l'ANSM et les efforts consenties par les parties prenantes ont permis de limiter grandement l'impact de la décision sur l'offre de mammographie.

Le contrôle de qualité des installations de mammographie numérique se poursuit désormais selon les modalités classiques comprenant notamment une périodicité semestrielle quel que soit le type de récepteur.





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Surveillance du robot Da Vinci

Le robot Da Vinci est un dispositif médical fabriqué par la société Intuitive Surgical. Il constitue un système de commande à distance d'instruments endoscopiques et permet de réaliser des interventions chirurgicales de type mini-invasives dans plusieurs domaines et notamment en urologie. Suite à l'évolution rapide du nombre de robots Da Vinci mis sur le marché en France (80 robots en octobre 2013) et la diffusion de signaux relatifs à des effets indésirables graves qui seraient survenus en France, l'ANSM a réalisé, en novembre 2013, une enquête auprès des 69 établissements de santé équipés d'au moins un robot Da Vinci afin de mieux connaître les risques qui peuvent lui être associés et de compléter les données de matériovigilance. 57 % des établissements sollicités ont répondu à l'enquête, soit 39 établissements de santé. Sur les 17 000 interventions réalisées par ces établissements avec ce robot depuis 2011, une trentaine d'événements indésirables graves a été rapportée. La cause de ces incidents la plus souvent rapportée (dans 45 % des cas) est l'expérience et la formation du chirurgien. Cette enquête met l'accent sur le lien entre la formation des utilisateurs et la survenue d'événements indésirables et pointe l'importance que chaque utilisateur bénéficie d'une formation complète et continue.

La commercialisation des autotests pour le dépistage du Sida

En avril 2013, la ministre des affaires sociales et de la santé a annoncé être favorable à la commercialisation d'autotests pour le dépistage du Sida en France suite aux avis du Conseil national du Sida et comité consultatif national d'éthique formulés en août 2012.

L'ANSM a donc été interrogée sur la mise à disposition de ces nouveaux tests, non encore disponibles sur le marché français et sur l'interprétation de la réglementation européenne et nationale applicable à ce type de tests en vue de leur marquage CE. Elle a saisi le groupe de travail européen dédié aux dispositifs de diagnostic *in vitro* pour que des précisions soient apportées et qu'un consensus soit établi pour l'évaluation de ces tests partout en Europe. De plus, l'ANSM a reçu les fabricants pour les accompagner dans le processus de marquage CE.

Elle a également travaillé en coopération avec la direction générale de la santé afin de préparer les actions de communication à mettre en place auprès des utilisateurs pour l'arrivée de ces produits sur le marché français. Elle a rappelé notamment qu'à ce jour il n'existe aucun autotest VIH conforme à la réglementation et mis en garde sur les tests proposés sur Internet qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité ni de leur qualité.

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Le contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 2308 laboratoires de biologie médicale exerçant en France. Ce contrôle de qualité permet l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire et de la performance globale de réalisation d'un examen, et la surveillance des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés dans les laboratoires.

En 2013, l'Agence a conduit 29 opérations thématiques de contrôle, comprenant plus de 70 examens réalisés par les laboratoires d'analyse de biologie médicale. L'activité a généré la rédaction 16 500 comptes rendus individuels.

Laboratoires participant au Contrôle national de qualité	2009	2010	2011	2012	2013
Laboratoires privés ou assimilés	4025	4039	2 375 *	2 243 *	1 322
Laboratoires hospitaliers	868	861	820	819	781
Laboratoires de l'EFS	169	169	163	160	164
Laboratoires des centres de lutte contre le cancer	29	29	27	27	27
Laboratoires des armées	17	16	13	13	14
Total	5 108	5 114	3 398	3 262	2 308
Laboratoires Experts « empreintes génétiques »	63	63	70	76	79

* La diminution du nombre de laboratoires participant au contrôle national de qualité, observée depuis 2011, correspond à la mise en œuvre de l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale, qui autorise désormais le regroupement de laboratoires d'analyse de biologie médicale.

Le contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité est un outil complémentaire pour encadrer la sécurité d'emploi des produits de santé. La loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire des produits de santé du 29 décembre 2011 a élargi le champ d'application du contrôle de la publicité aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Désormais, toute publicité faite auprès du public ou auprès de professionnels de santé est soumise à autorisation par l'ANSM pour certaines catégories de dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine. Le décret 2012-743 du 9 mai 2012 définit les modalités d'application de ce nouveau régime d'autorisation de la publicité en faveur des dispositifs médicaux : modalités de dépôt de la demande d'autorisation, modalités d'instruction par l'ANSM et modalités de délivrance de l'autorisation. Le non-respect de ces règles est sanctionné par l'ANSM qui peut prononcer des mises en demeure ou des interdictions.

Depuis l'entrée en vigueur de ces dispositions, au 1^{er} janvier 2013, 1 187 dossiers ont été déposés dont 26 ont fait l'objet d'un refus de la part de l'ANSM, 462 publicités ont été autorisées après que l'ANSM ait demandé des modifications substantielles sur la publicité pendant la période d'évaluation.



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie



Programme de surveillance des dispositifs médicaux à risque

L'ANSM a engagé un programme d'action spécifique de surveillance renforcée de certains dispositifs médicaux à risque le plus élevé, intégrant les trois approches d'évaluation, d'inspection et de contrôle en laboratoire.

Cinq catégories de dispositifs médicaux implantables ont été retenues :

- ◆ les implants mammaires préremplis de gel de silicone
- ◆ les prothèses de hanche à couple de frottement métal/métal
- ◆ les prothèses totales de genou
- ◆ les sondes de défibrillation cardiaques
- ◆ les valves cardiaques.

Les critères qui ont présidé à ce choix sont :

- ◆ la population cible exposée de grande ampleur
- ◆ ou au contraire, la population cible restreinte et engagement du pronostic vital ou caractère innovant du dispositif médical.

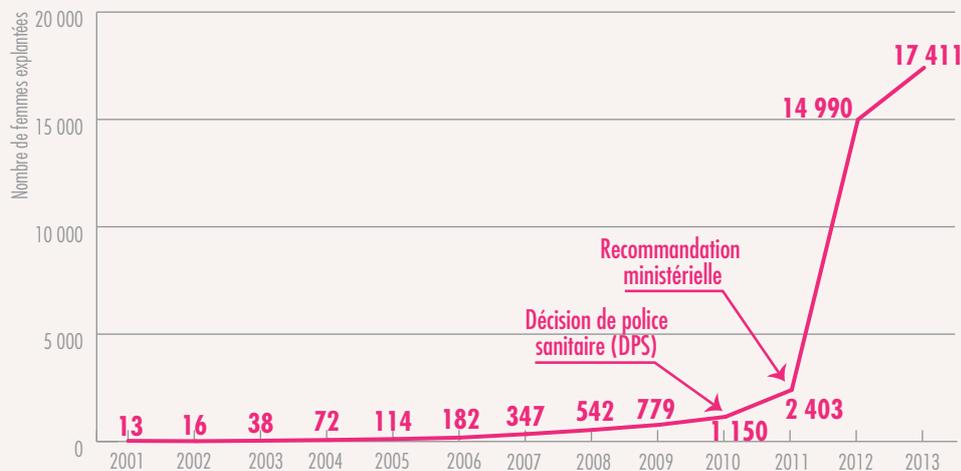
L'année 2013 a permis d'avancer sur l'intégralité des sujets engagés :

◆ Les implants mammaires préremplis de gel de silicone

L'ANSM a publié en avril 2013 le bilan à fin 2012 des signalements de matériovigilance sur les prothèses mammaires de marque PIP et des données portant sur l'évaluation de la sécurité de ces prothèses en France et à l'étranger. L'Agence a également continué à publier le bilan périodique des signalements de matériovigilance chez des femmes porteuses d'implants mammaires PIP.

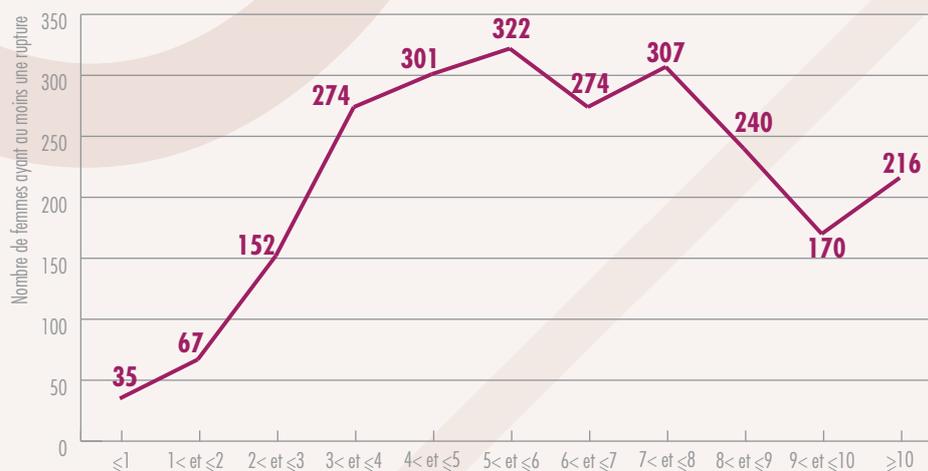
Les données à fin décembre 2013 montrent que 17 411 femmes ont subi une explantation de leur(s) prothèse(s) en gel de silicone PIP entre 2001 et fin décembre 2013, soit 30 099 explants.

Nombre de femmes porteuses d'implants PIP ayant subi une explantation signalée à l'Agence



À fin décembre 2013, 4 560 femmes ont subi une explantation sur signe d'appel, qui correspond à la détection d'un dysfonctionnement de l'implant et/ou à un signe clinique ayant eu pour conséquence l'explantation de prothèse PIP. Le nombre de rupture de prothèse PIP avec signe d'appel clinique ou détection lors de l'échographie, déclaré à l'ANSM a concerné 3 005 femmes, ce qui correspond à 3 656 implants rompus, certaines femmes ayant eu plusieurs prothèses rompues. Les ruptures surviennent en moyenne à 6,7 ans (médiane à 6,3).

Répartition du nombre de femmes ayant eu au moins une rupture



Par ailleurs, l'Agence a enregistré 128 222 déclarations d'explantations préventives dont 11 817 avec des dates d'explantation renseignées par le déclarant. Ces explantations font suite à un souhait de la patiente de retirer les implants PIP sans qu'un signe clinique ou échographique d'un événement indésirable n'ait été détecté préalablement. Les explantations se poursuivent. Dans 20 % des cas lors de l'explantation préventive (2 555 femmes soit 30 femmes de plus qu'à fin septembre 2013), il y a eu découverte d'un dysfonctionnement de la prothèse (rupture, suintement...) et/ou d'un effet indésirable non détecté par les examens précédant cette intervention.

Évolution mensuelle en cumul du nombre de femmes ayant été explantées préventivement d'avril 2010 à fin décembre 2013





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

En complément, l'ANSM a dressé le bilan des données de vigilance survenues avec les implants mammaires et réalisé la synthèse du programme d'inspection et de contrôle de tous les fabricants commercialisant des implants mammaires en France. Ces travaux seront publiés en 2014 sous la forme d'un rapport de synthèse qui prévoit notamment une information renforcée des femmes avant implantation et des recommandations de suivi rapproché des femmes.

Enfin, elle surveille de façon active toute nouvelle mise sur le marché d'implant mammaire.

◆ Les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal

L'ANSM assure le leadership du groupe européen placé sous l'égide du MDEG Vigilance (Medical Devices Expert Group – Groupe d'experts en dispositifs médicaux) dont le but est de définir la place des prothèses totales de hanche et de resurfaçage métal/métal dans la stratégie thérapeutique en arthroplastie. Ces travaux tiennent compte des publications récentes en comparant les résultats de ces prothèses avec les données disponibles pour les prothèses de hanche à autre couple de frottement (métal/polyéthylène, céramique/céramique, céramique/polyéthylène).

Parallèlement à cette implication, la Commission européenne a mandaté, sous l'impulsion de l'ANSM, le comité scientifique européen sur les risques sanitaires émergents et nouveaux SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) afin qu'il engage une réflexion sur la toxicité des ions métalliques relargués par ces prothèses et les modalités de suivi du dosage des ions sur les patients implantés. Les conclusions seront intégrées dans la réflexion européenne qui va consister à revoir le bénéfice/risque des prothèses de hanche à couple de frottement métal/métal et leur place dans la stratégie thérapeutique en arthroplastie. Cet avis global, qui sera rendu en 2014, sera un support pour les actions à mener au niveau français.

◆ Les prothèses totales de genou

Les travaux de réévaluation par l'ANSM des prothèses totales de genou ont débuté en 2013 par un état des lieux portant sur les données issues de la surveillance du marché. Une campagne d'inspection a également été conduite et une étude de suivi épidémiologique des patients porteurs de prothèses de genou est en cours. Un rapport sera publié en 2014, après analyse de l'ensemble des données en collaboration avec la SOFCOT.

◆ Les sondes de défibrillation cardiaques

Suite aux difficultés rencontrées ces dernières années avec plusieurs modèles de sondes de défibrillation qui ont conduit l'ANSM à demander le retrait du marché français de plusieurs produits, et compte tenu des risques inhérents à ce type de dispositif médical, l'ANSM a décidé de mettre en place une procédure d'exploitation particulière des signalements de vigilance liés à l'utilisation des sondes de défibrillation cardiaques, qui sera complétée par l'étude des données internationales de survie. En complément, elle a lancé une campagne d'inspection en 2013 et continue à surveiller les signaux de matériovigilance qui lui sont remontés chez des patients porteurs des sondes ayant fait l'objet d'un retrait du marché. Un rapport de synthèse sera publié en 2014.

◆ Les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale

L'ANSM a lancé un programme de surveillance des valves cardiaques en lien avec la Haute Autorité de Santé. Ce programme s'appuie notamment sur les résultats d'une campagne d'inspection qui sera lancée en 2014.



La surveillance des autres produits de santé

La surveillance des risques associés aux produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont régis depuis le 11 juillet 2013 par le règlement (CE) n°1223/2009 qui stipule que ces produits sont mis sur le marché sous la responsabilité du fabricant, ou de son représentant. Ils arrivent donc sur le marché sans autorisation préalable mais ils doivent remplir certaines conditions :

- ◆ ne pas nuire à la santé humaine dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'emploi
- ◆ faire mention de leur composition pour l'information des consommateurs.

Les opérateurs, notamment les fabricants et les responsables de la mise sur le marché, doivent constituer un dossier comprenant notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini tenant compte en particulier du profil toxicologique des substances entrant dans leur composition et de leur niveau d'exposition. Ce dossier doit être tenu en permanence à la disposition des autorités, l'ANSM et la direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF). En complément, la réglementation prévoit l'élaboration de listes de substances interdites ou autorisées sous certaines conditions, établies pour garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et protéger la santé des consommateurs. Ces listes sont révisées régulièrement par les instances européennes, en présence des agences nationales. Elles sont ensuite rendues opposables dans tous les pays de l'Union européenne.

Depuis décembre 2010, de nouvelles règles sont entrées en vigueur, relatives aux substances classées cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction susceptible d'entrer dans la composition des produits cosmétiques. Le principe général est l'interdiction sans mesure d'adaptation réglementaire européenne. Mais des dérogations sont possibles selon des critères définis en fonction de la classification de la substance.

Le contrôle du marché des produits cosmétiques est assuré à la fois par l'ANSM et la DGCCRF qui mutualisent leurs interventions dans le domaine de l'inspection et des contrôles en laboratoire. L'ANSM assure également des missions d'évaluation sur la toxicité des substances entrant dans la composition des produits cosmétiques et sur les effets indésirables pouvant survenir lors de l'utilisation des produits cosmétiques dans le cadre de la cosmétovigilance instaurée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'Agence est ainsi amenée à élaborer des recommandations et peut prendre des mesures de police sanitaire en cas de danger pour la santé humaine. Elle porte également ses travaux d'évaluation devant les instances européennes afin de faire évoluer la réglementation européenne.



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Faits marquants

- ◆ Risque de réactions cutanées parfois sévères avec les tatouages éphémères noir au henné – juillet 2013
- ◆ Échanges au niveau européen des déclarations des effets indésirables graves depuis juillet 2013 (mise en place des formulaires SUE)
- ◆ Mise en conformité des produits de blanchiment et/d'éclaircissement dentaire avec la réglementation – juillet 2013.

La cosmétovigilance

L'ANSM assure la surveillance des effets indésirables survenus avec l'utilisation des produits cosmétiques, et prend les mesures nécessaires destinées à mieux encadrer l'utilisation de ces produits et des substances qui entrent dans leur composition.

Le système de cosmétovigilance, instauré en 2004 par la loi de santé publique, repose sur la déclaration par les professionnels de santé des effets indésirables graves ou susceptibles de revêtir un caractère de gravité liés à l'utilisation d'un produit cosmétique, le recueil et l'enregistrement, l'évaluation de l'imputabilité, de la gravité et de l'impact en termes de santé publique par l'ANSM, et la prise de mesures correctives.

En 2013, l'Agence a traité 157 signalements de cosmétovigilance (versus 193 en 2008, 232 en 2009, 219 en 2010, 187 en 2011 et 171 en 2012).

Le contrôle du marché des produits cosmétiques

L'ANSM assure également des missions d'évaluation du profil toxicologique des substances entrant dans la composition des produits cosmétiques. Le plus souvent, ces travaux d'évaluation donnent lieu à des coopérations actives avec d'autres institutions, en particulier avec la DGCCRF et l'ANSES.

Plusieurs familles de substances font l'objet d'expertises approfondies.

Pour l'inspection des établissements de produits cosmétiques, voir chapitre sur l'inspection (page 108).

Les produits de tatouage

Les produits de tatouage sont des substances ou des préparations colorantes destinées, par effraction cutanée, à créer une marque sur les parties superficielles du corps humain. Il n'existe pas de réglementation européenne harmonisée. Néanmoins, les produits de tatouage sont traités dans le cadre du Conseil de l'Europe par le comité d'experts sur les produits cosmétiques.

En 2013, l'ANSM a poursuivi son engagement dans les travaux européens du Conseil de l'Europe.

Par ailleurs, dans le cadre de la convention de collaboration ANSM-DGCCRF, des encres de tatouage ont fait l'objet d'une enquête courant 2012-2013. Trente-cinq encres de tatouage ont été contrôlées par l'ANSM. Des essais de stérilité ont été effectués sur 26 produits et la recherche d'amines aromatiques réalisée sur 28 échantillons. Les travaux des laboratoires de la DGCCRF ont porté sur la recherche de métaux lourds. 3 produits ont été trouvés non stériles, et la présentation et/ou l'étiquetage de 11 produits ont été considérés non conformes à la réglementation.



Programme de réévaluation des substances entrant dans la composition des produits de santé

La sécurité d'emploi des produits de santé passe par la révision du profil de sécurité des ingrédients chimiques ou biologiques entrant dans leur composition, qu'il s'agisse de médicaments, de dispositifs médicaux ou de cosmétiques.

En 2013, l'Agence a conduit d'importants travaux scientifiques sur des sujets d'actualité majeure de santé publique. Ainsi, elle a mené un programme d'évaluation du risque sanitaire des phtalates, qui a été suivi de mesures visant à réduire l'exposition des patients aux effets reprotoxiques identifiés de ces substances. En effet, les firmes pharmaceutiques, qui commercialisent des médicaments comportant ces substances en tant qu'excipient à des quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence européenne du médicament, ont été informées de la nécessité de changer d'excipient dans un délai de 18 mois. Pendant la période transitoire, une restriction des conditions de leur utilisation, en particulier pour les personnes les plus sensibles (femmes enceintes, femmes allaitantes et enfants) a été mise en place.

D'autres sujets continuent à faire l'objet d'un suivi rapproché comme notamment l'aluminium dans les produits de santé, le dioxyde de titane. Enfin, au niveau européen, l'Agence poursuivra ses travaux de réévaluation des excipients à effet notoire.

◆ Phtalates

Nouvelles précautions d'emploi imposées par l'ANSM en lien avec les recommandations européennes – juillet 2013.

L'ANSM a identifié que les phtalates entrant dans la composition d'environ 150 spécialités pharmaceutiques sont : le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diéthyle (DEP), l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d'hypromellose (HPMCP) et l'acétate phtalate de cellulose (CAP). Parmi ces 5 phtalates, seuls 3 (DBP, DEP, PVAP) pourraient être toxiques pour l'homme, selon les données disponibles. L'EMA a ainsi déterminé des seuils pour ces 3 composés.

En l'état actuel des connaissances, les spécialités suivantes ont été identifiées comme contenant un phtalate potentiellement toxique pour l'espèce humaine, en l'occurrence le DBP, en quantités supérieures à celles recommandées par l'EMA.

Spécialité	Dénomination commune internationale	Dosage concerné	Forme pharmaceutique concernée
Acadione	tiopronine	250 mg	Comprimé dragéifié
Atrican	ténonitrozole	250 mg	Capsule molle gastro-résistante
Prokinyl	métoclopramide	15 mg	Gélule à libération prolongée
Rowasa	mésalazine	250 mg	Comprimé enrobé gastro-résistant
Rowasa	mésalazine	500 mg	Comprimé enrobé gastro-résistant

En 2013, en attendant leur remplacement dans les spécialités pharmaceutiques par d'autres excipients, et par mesure de précaution, l'ANSM a recommandé aux professionnels de santé :

- ◆ de limiter la dose et la durée de traitement par les spécialités concernées, en l'absence d'alternative thérapeutique
- ◆ d'en déconseiller l'utilisation chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, en cas d'alternative thérapeutique existante (autres spécialités contenant le même principe actif et ne comportant pas de phtalates, ou autres spécialités contenant un principe actif différent mais ayant la même indication thérapeutique).



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie



L'inspection pour le respect de la qualité des pratiques et des produits de santé

La loi confie à l'ANSM le soin de veiller à la qualité des pratiques conduisant à la mise sur le marché des produits de santé. Pour cela, l'Agence :

- ◆ contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques destinées aux opérateurs)
- ◆ gère les établissements correspondants (autorisations, agréments, déclarations, sanctions...)
- ◆ s'assure par des inspections sur le terrain que les cadres réglementaires opposables sont bien mis en œuvre.

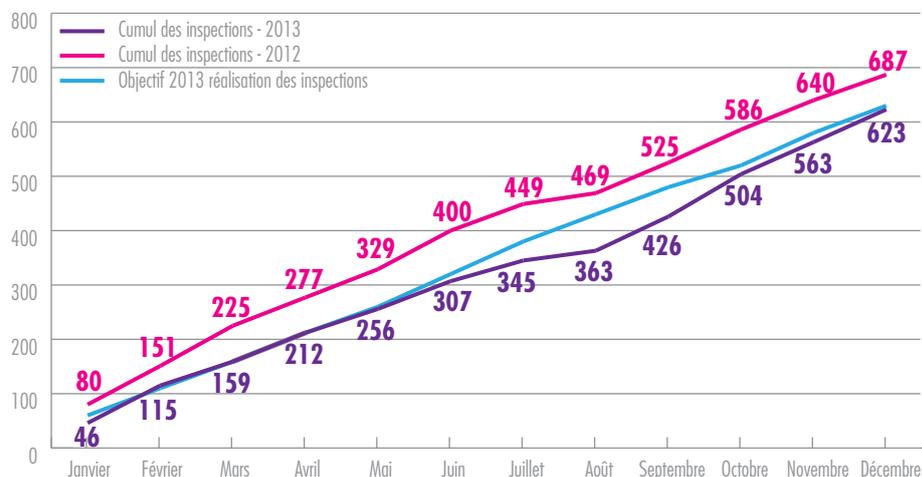
L'inspection permet donc d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs...) qui restent au premier chef responsables de leurs pratiques et de la qualité et de la sécurité des produits de santé sur lesquels ils interviennent et qui sont mis sur le marché y compris, en ce qui concerne les matières premières entrant dans la composition de ces produits.

Le programme d'inspection est dicté par 5 critères :

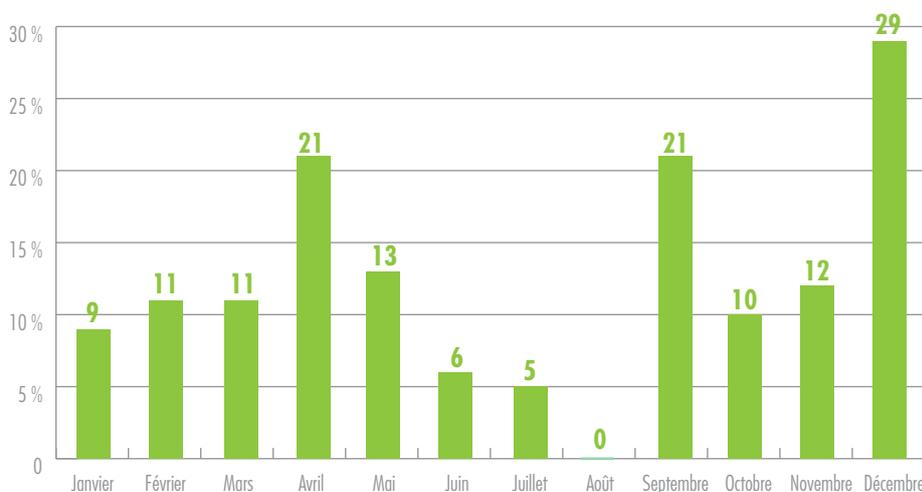
- ◆ des inspections requises réglementairement
- ◆ des inspections liées aux risques intrinsèques dus aux activités exercées
- ◆ des inspections liées à l'historique de l'établissement
- ◆ des inspections liées à des signaux reçus par l'ANSM
- ◆ des inspections liées à une thématique.

En 2013, le nombre total d'inspection s'est élevé à 623 avec un taux d'inspections inopinées de 13 %. L'année 2013 a été marquée par un nombre important de décisions de police sanitaire résultant de constats d'inspection (12).

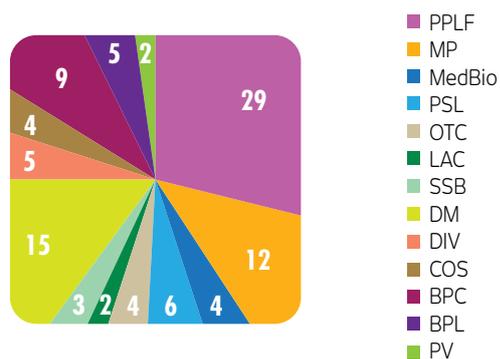
Nombre d'inspections réalisées - comparaison des données cumulées 2013 par rapport à l'objectif 2013



Taux d'inspections inopinées - en %



Répartition des inspections par thème - cumul à fin décembre 2013 - en %





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Faits marquants

◆ Suspension partielle de l'activité d'un établissement de la société OPODEX en raison de plusieurs non-conformités importantes ne permettant pas d'apporter la démonstration de la qualité des produits – juillet 2013

◆ Décisions de police sanitaire concernant des prothèses orthopédiques mises sur le marché en dehors des spécifications de leur marquage CE – mai à juillet 2013

◆ Décision de police sanitaire concernant un distributeur de dispositifs médicaux qui leur apportait des modifications non prévues par le dossier technique et n'assurait une traçabilité satisfaisante – mai 2013

◆ Décisions de police sanitaire concernant un dispositif de détection précoce VIH n'ayant pas les performances requises

◆ Deux décisions retirant du marché des milieux de transport de prélèvements destinés à la détection de l'HPV

◆ Décision de police sanitaire concernant des implants mammaires de qualité insuffisante (qui n'avaient pas encore été mis sur le marché français)

◆ Décision de police sanitaire concernant de flacons unidose destinés notamment au lavage ophtalmique en pédiatrie et n'ayant pas les qualités requises.

SYNTHÈSES D'INSPECTIONS PUBLIÉES EN 2013

- ◆ Matériels médicaux et prestations de soins à domicile : synthèse d'inspections réalisées chez les prestataires de services et distributeurs de matériel (avril 2011 – mars 2013) – août 2013
- ◆ État des lieux des inspections de vérification de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire de 1994 à 2012 – août 2013
- ◆ Synthèse des inspections des activités de reconditionnement de substances actives (2011 – 2012) – mars 2013
- ◆ Synthèse d'inspection des activités de distribution et d'importation des matières premières à usage pharmaceutique – mars 2013.



L'inspection des établissements pharmaceutiques et la lutte contre les fraudes

L'activité d'inspection porte sur la vérification des conditions de fabrication et de distribution des médicaments mais aussi sur les systèmes de pharmacovigilance. En 2013, l'ANSM a réalisé 204 inspections dans le domaine du médicament, soit près d'un tiers du nombre total d'inspections.

En 2013, le nombre d'inspections d'établissements pharmaceutiques a diminué (204 pour 2013 contre 276 en 2012), en raison du renouvellement d'une partie des équipes d'inspection et du recentrage de la notion d'inspections sur la vérification exclusive de la conformité des établissements aux référentiels en vigueur (exclusion des instructions d'ouverture ou de modification sur site). S'agissant des établissements de fabrication, distribution et d'importation de matières premières à usage pharmaceutique, le nombre d'inspections en 2013 est équivalent à celui de 2012.

Fin 2013, l'ANSM recense en France 1 007 établissements pharmaceutiques, dont environ 450 fabricants, 300 exploitants et 465 distributeurs en gros (certains établissements disposant de plusieurs statuts). Environ 340 établissements disposant exclusivement du statut de distributeur en gros sont inspectés pour le compte de l'ANSM par les Agences régionales de santé, les autres établissements étant inspectés par les inspecteurs de l'ANSM.

L'ANSM recense par ailleurs en France 660 établissements de fabrication, distribution et d'importation de matières premières à usage pharmaceutique.

204 établissements exploitants, fabricants et importateurs ont été inspectés en 2013 par l'ANSM. Sur la base de ces inspections et de celles réalisées par les ARS, 16 établissements ont fait l'objet d'une mise en demeure et 1 établissement fabricant a fait l'objet d'une décision de suspension d'activité.

L'ANSM contribue également à la lutte contre la falsification des produits de santé et plus largement à la surveillance de l'ensemble des acteurs du circuit de fabrication et de distribution de ces produits par le biais d'une veille et d'investigations concernant tous les types de défaillance de ce circuit et le développement de circuits de distribution illégaux susceptibles de présenter un risque pour la santé publique ainsi qu'à la diffusion d'information sur le sujet au grand public (par ex. le point d'information sur le site de l'Agence en février 2013 concernant la vente illégale de Norditropine falsifiée à des fins d'usage détourné). L'année 2013 a dans ce domaine notamment été marquée par la participation à l'opération PANGEA et à des investigations menées dans le cadre d'une opération judiciaire concernant la fabrication et la vente non autorisées de médicaments à base de plantes.



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

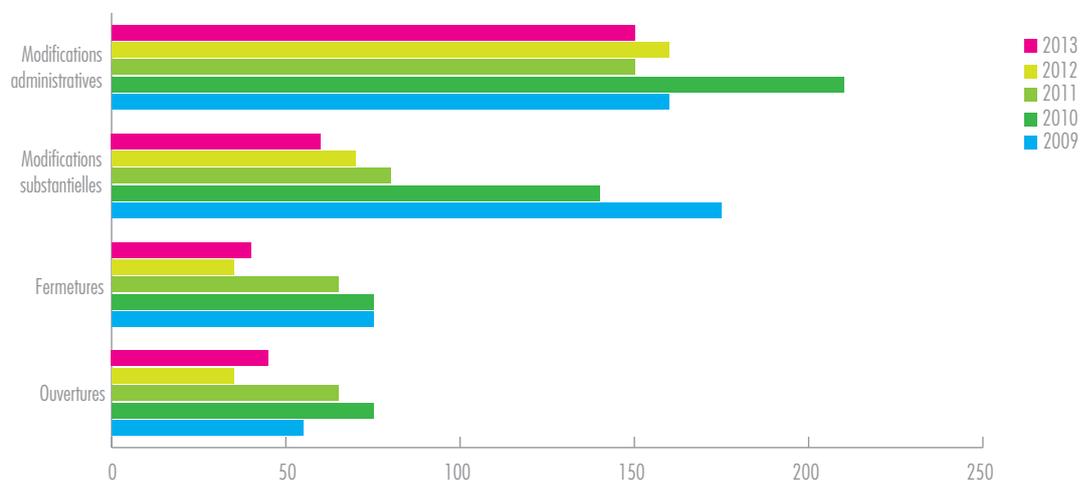
Inspection des matières premières	2009	2010	2011	2012	2013
Inspections sur site	90	91	105	75	75
- dont en France	67	70	77	55	59
- dont à l'étranger	23	21	28	20	16
Mises en demeure	-	-	2	7	11
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	0	0

Inspection des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants et distributeurs)	2009	2010	2011	2012	2013
Inspections sur site	359	344	321	276	204
- dont en France	328	269	236	244	188
- dont à l'étranger	31	85	85	32	16
Mises en demeure et décisions de police sanitaire	-	-	18	26	16
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	2	3	4

Inspection des systèmes de pharmacovigilance	2009	2010	2011	2012	2013
Inspections sur site	9	15	17	9	13
- dont en France	7	-	16	8	13
- dont à l'étranger	2	-	1	1	0
Mises en demeure	-	-	4	1	4
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	0	0

Gestion administrative des établissements pharmaceutiques	2012	2013
Établissements pharmaceutiques		
Autorisations d'ouverture	42	48
Décisions de fermeture	41	44
Décisions actant la suspension d'activité d'établissements pharmaceutiques	2	1
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	162	166
Établissements de « matières premières »		
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	77	93

Gestion administrative des établissements : comparatif 2009/2013



L'inspection des produits sanguins et des produits biologiques

L'inspection des établissements producteurs ou distributeurs apporte une garantie supplémentaire. Chaque banque de tissus ou unité de thérapie cellulaire bénéficie d'une autorisation d'activité délivrée par l'ANSM et d'un contrôle sur site de la conformité aux bonnes pratiques qui leur sont applicables.

Activité d'inspection des unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus	2009	2010	2011	2012	2013
Inspections sur site					
- France	28	46	30	22	25
- Étranger	3	6	30	0	0

Activité d'inspection des Produits sanguins labiles	2009	2010	2011	2012	2013
Inspections sur site (France)	82	74	63	33	38

Gestion administrative des établissements de transfusion sanguine	2012	2013
Autorisations et renouvellements	-	17
Modifications	21	33
Fermetures	-	-



L'inspection des dispositifs médicaux et la gestion des établissements

Le programme d'inspection en matière de dispositifs médicaux est dicté par 5 critères :

- ◆ inspections liées aux risques intrinsèques dus aux activités exercées
- ◆ inspections liées à l'historique de l'établissement
- ◆ inspections liées à des signaux reçus par l'ANSM
- ◆ inspections liées à une thématique.

S'adjoignent à ce programme de contrôle des opérateurs, des inspections spécifiques de l'organisme notifié par la France pour la certification des dispositifs médicaux. À ce titre 5 inspections du LNE /G-MED ont été réalisées dont 1 conjointement avec des experts des autres autorités compétentes européennes dans le cadre d'un « joint assessment ».

Les campagnes thématiques de contrôle et d'inspection sont menées, le plus souvent sur les familles de dispositifs médicaux à risque plus élevé (classes IIb et III) et ou en plein essor.

En 2013, la campagne thématique engagée en 2011 /2012 sur les prothèses mammaires implantables pré-remplies de gel de silicone a été finalisée. Des campagnes sur les fabricants d'implants articulaires de hanche et de genoux aussi ont été menées. Une campagne sur les sondes de défibrillation a été initiée et va se poursuivre sur l'année 2014.

En 2013, l'ANSM a réalisé 122 inspections dans le domaine des dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro*, soit 20 % du nombre total d'inspections. Dans le domaine des DM, 30 % des inspections ont été réalisées de façon inopinée. 22 établissements DM et 11 dans le domaine des DM DIV ont fait l'objet d'une mise en demeure suite à des constats d'inspection.

10 décisions de police sanitaire visant une suspension d'un produit et / ou le retrait du marché de celui-ci ont été prises. Cette évolution très forte du nombre des décisions suite à des inspections est la conséquence d'une capacité plus grande de l'agence à croiser ses expertises suite à sa réorganisation.

Inspection des fabricants	2009	2010	2011	2012	2013
Dispositifs médicaux	59	88	92	83	92
- dont inspections réalisées à l'étranger	-	-	8	6	10
- dont inspections réalisées à la demande d'une organisation internationale	-	-	8	8	3
Nombre de produits prélevés	-	-	39	34	12
Nombre de mises en demeure	4	5	14	21	22
Nombre de décisions de police sanitaire	0	1	2	1	7
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	0	2	1
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	29	37	41	36	30
- dont inspections réalisées à l'étranger	-	-	5	2	1
- dont inspections réalisées à la demande d'une organisation internationale	-	-	1	3	2
Nombre de produits prélevés	-	-	0	0	333
Nombre de mises en demeure	0	4	12	0	11
Nombre de décisions de police sanitaire	0	0	2	0	3
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	1	6

Gestion administrative des fabricants de DM et de DMDIV	2012	2013
Dispositifs médicaux : nombre d'établissements déclarés	3000	1500
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> : nombre d'établissements déclarés	450	450



L'inspection des produits cosmétiques et la gestion des établissements

L'ANSM inspecte les fabricants de cosmétiques pour vérifier la conformité des pratiques de fabrication, de distribution, d'importation et d'exportation des produits à la réglementation en vigueur. Dans ce domaine, elle travaille en collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole d'accord qui prévoit la préparation d'un programme annuel de contrôle de marché des produits à visée non thérapeutique.

Le programme annuel 2013 d'inspections a notamment intégré la poursuite de la vérification de la prise en compte des Bonnes Pratiques de Fabrication sur les sites de fabrication ainsi qu'une campagne thématique sur les produits de blanchiment des dents.

7 fabricants ont fait l'objet d'une mise en demeure suite à des constats d'inspection.

Inspection des établissements de produits cosmétiques	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre total d'inspections	60	52	55	48	26
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	-	-	1	0	0
Nombre de produits prélevés	-	-	85	39	128
Nombre de mises en demeure	-	-	5	5	7
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	1

Gestion des établissements de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre total d'établissements déclarés	-	-	1 538	1 590	600 *

* Hors importateurs.



Prise en compte de l'analyse de risque au moment de l'élaboration du programme d'inspection

L'inspection vise à établir un bon degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs...). Ces derniers restent au premier chef responsables de leurs pratiques et, *in fine*, de la qualité et de la sécurité des produits de santé ainsi que de la sécurité des patients inclus dans des essais.

Depuis plusieurs années, l'ANSM a engagé un programme d'actions fondé sur la prise en compte des risques liés à l'utilisation des produits de santé. Cette notion de gestion du risque a donné lieu à des travaux méthodologiques en 2013 qui permettront de progresser dans trois domaines.

En premier lieu, la programmation des inspections va être notamment déployée pour les inspections des établissements pharmaceutiques. Une méthodologie de planification par le risque a été bâtie et mise en œuvre par l'Agence dans le domaine des matières premières. Elle sera étendue à partir du début 2014 au domaine pharmaceutique, puis progressivement à d'autres domaines tels que les essais cliniques, les dispositifs médicaux, les diagnostics *in vitro* et les produits cosmétiques. Cette extension devrait permettre d'utiliser ce principe pour environ 50 % des inspections menées par la direction de l'inspection dès 2014. Pour cela, des spécificités ont été définies pour établir la criticité globale des établissements, basées sur l'historique des inspections, la nature des fabrications (la production des médicaments stériles est plus critique que celle des gélules), ainsi que d'autres signaux d'entrée comme les résultats des contrôles effectués par la direction des contrôles, des saisines provenant des autres directions, des délations et en définissant à la fois un risque intrinsèque et un risque de non-conformité, qui conduisent à des niveaux de risque haut, moyen et bas. C'est sur cette base que le rythme des inspections est défini. Ceci permet une utilisation beaucoup plus rationnelle des ressources d'inspection et une focalisation sur les établissements les plus « à risque ». L'expérience acquise dans le domaine de l'inspection des matières premières à usage pharmaceutique (plus de 400 inspections) a montré la robustesse d'un tel modèle.

Il s'agit en second lieu de contribuer à une meilleure analyse et faire mesurer le risque de pratiques déviantes par l'opérateur à l'issue des inspections. Les rapports d'inspection sont établis par les inspecteurs et transmis à l'opérateur, accompagnés des suites que l'Agence envisage de leur donner (émission de certificat de Bonnes pratiques de fabrication-BPF, autorisation d'ouverture d'établissement, avertissement, mise en demeure, suspension d'activité, décision de police sanitaire...). Ces rapports explicitent l'ensemble des constats réalisés par les inspecteurs et en cotent la gravité (critique, majeur, autre). Il apparaît à l'expérience que certains opérateurs se concentrent de manière trop exclusive sur les actions curatives visant à lever ces constats et évaluent insuffisamment les risques sous-jacents qui doivent être associés à ces constats. Ces derniers devraient faire l'objet de mesures préventives.

Un nouveau format des rapports d'inspection, conçu en 2013, va être expérimenté en 2014. Il s'agit en fait de rendre plus lisible la lecture des rapports en liant les écarts relevés au cours d'une inspection à un thésaurus de risques, basé sur l'expérience des inspecteurs au regard des écarts relevés et de leur gravité. Ce thésaurus est établi pour chaque domaine d'inspection spécifique et a été validé de façon rétrospective sur des rapports déjà rédigés. Ainsi, la conclusion du rapport sera plus explicite quant aux risques identifiés, par exemple sur le site d'un établissement pharmaceutique (risque de contamination croisée, rupture de traçabilité et perte des données...).



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie



Ce nouveau format de rapport sera bénéfique à la fois à l'Agence et aux structures inspectées. Pour l'Agence, il permettra notamment un meilleur suivi de ces structures et une meilleure approche globale des risques dans un domaine spécifique. Il permettra aussi d'amener plus facilement l'opérateur à mieux exercer sa responsabilité en fonction des risques les plus élevés. Pour les structures inspectées, elles seront à même, au-delà d'apporter une réponse à un écart, d'envisager une approche plus globale (notamment proactive) aux risques identifiés à la fois sur le site inspecté mais aussi sur les autres sites d'une même structure. La dimension pédagogique du rapport s'en trouvera renforcée et les retombées d'une même inspection démultipliées.

Enfin, un effort important est consenti en matière de formation des inspecteurs sur la gestion des risques. Les modules de formation dédiée élaborés en 2013, en liaison avec la direction des ressources humaines, continueront à être mis à disposition en tant que de besoin.

L'inspection à l'étranger

Le développement de la mondialisation des échanges accroît l'investissement de l'ANSM à l'international. Aujourd'hui, la majeure partie des matières premières proviennent de pays extérieurs à l'Union européenne. Ce phénomène concerne aussi la fabrication des produits finis, la conduite des essais précliniques ou cliniques, et notamment les essais cliniques de bioéquivalence.

Pour intervenir là où les risques sont les plus prégnants, l'ANSM opère des choix et met en œuvre une démarche de priorisation dans la conduite de ses activités internationales, fondée sur une analyse du risque vis-à-vis d'un pays ou d'un produit donné et sur la mutualisation des moyens entre États, stimulée par une collaboration active et la reconnaissance mutuelle.

Cela est particulièrement vrai dans le domaine de l'inspection où l'ANSM est amenée à aller de plus en plus loin. Sur les 623 inspections réalisées en 2013, 62 ont été menées à l'étranger (en dehors de l'Union européenne), soit près de 10 % du total des inspections réalisées par l'ANSM. Ces inspections s'assurent des conditions de réalisation des essais cliniques ou de fabrication des matières premières et des produits finis fabriqués à l'étranger et commercialisés en France, et vérifient qu'ils répondent aux critères d'exigences de la réglementation française. Elles concernent principalement des médicaments chimiques ou biologiques et les matières premières à usage pharmaceutique (substances actives en particulier) et portent également sur des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

Pour cela, l'ANSM compte sur son propre corps d'inspecteurs et elle s'appuie également sur les compétences de ses homologues européens avec lesquels elle a signé des accords de reconnaissance mutuelle en matière d'inspection.

L'ANSM s'implique également dans les travaux du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) notamment sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication des médicaments, des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments, des substances actives, du sang, des tissus et des cellules, mais également dans le domaine de la gestion du risque par la qualité.

Inspections France / étranger	2012			2013		
	Nombre total d'inspection	dont France	dont étranger	Nombre total d'inspection	dont France	dont étranger
Inspections des essais cliniques	54	30	24	50	31	19
Inspection des essais non cliniques	26	25	1	30	30	0
Inspection des médicaments	276	223	32	204	188	16
Inspection des matières premières	75	55	20	75	59	16
Inspection des systèmes de pharmacovigilance	9	8	1	13	13	0
Inspection des lactariums	11	11	0	15	15	0
Inspection des organes, tissus, cellules	22	22	0	25	25	0
Inspection des Produits sanguins labiles	34	33	1	38	38	0
Inspection sécurité et sûreté biologiques	22	22	0	20	20	0
Inspection des dispositifs médicaux	83	77	6	92	82	
Inspection des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	36	34	2	30	30	0
Inspection des produits cosmétiques	48	48	0	26	26	0

L'introduction d'injonctions et de sanctions sur les suites des inspections menées par l'ANSM

En 2013, l'ANSM a largement contribué à l'élaboration de l'ordonnance en date du 19 décembre 2013 visant à prendre des injonctions et prononcer des sanctions financières à l'encontre des opérateurs ayant fait l'objet d'une inspection qui a permis de constater des manquements dans leurs activités liées aux produits de santé. Cette ordonnance a été suivie du décret du 30 janvier 2014 et ces dispositions sont entrées en vigueur le 1^{er} février 2014.

Le directeur général de l'ANSM peut désormais prendre des injonctions et des sanctions financières à l'encontre des opérateurs en cas de manquement aux lois et règlements applicables aux activités et produits mentionnés à l'article L.5311-1 du Code de la santé publique (CSP). Ces nouvelles mesures, qui ne s'excluent pas entre elles, s'ajoutent aux Décisions de police sanitaire (DPS), déjà prévues par le CSP, sur les produits et sur les établissements soumis à autorisation.

Ces mesures administratives prises à l'encontre des opérateurs sont destinées à :

- ◆ être appliquées de manière uniforme quels que soient les activités et produits de santé
- ◆ donner des suites adaptées et proportionnées en fonction des manquements et dysfonctionnements constatés par l'ANSM
- ◆ agir dans un souci d'équité, d'efficacité
- ◆ garantir la transparence des actions de l'ANSM.



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

◆ Les injonctions

Lors d'une inspection, les inspecteurs de l'ANSM, ont constaté le non-respect des lois et règlements par un opérateur. L'ANSM peut désormais prononcer une injonction, à l'issue d'une procédure contradictoire, auprès de cet opérateur afin qu'il régularise la situation dans un délai déterminé. La procédure contradictoire avec l'opérateur concerné par l'injonction est effectuée avant application de l'injonction, afin de déterminer les actions correctives nécessaires et leur délai maximum de mise en œuvre. Ces injonctions sont publiées sur le site Internet de l'ANSM jusqu'à ce que la situation soit régularisée sur l'ensemble des actions correctives.

◆ Les sanctions financières

Dans son champ d'intervention (régulation des activités et des produits de santé) et en cas de manquement à des dispositions du Code de la santé publique, l'ANSM peut prendre des sanctions financières vis-à-vis d'un opérateur. Les montants de ces sanctions financières sont fixés, en fonction du chiffre d'affaires et de la nature des manquements relevés ou constatés par l'ANSM (ordonnance du 19/12/2013 et décret d'application du 30/01/2014, entrés en vigueur le 1^{er} février 2014). Une procédure contradictoire est établie avec l'opérateur. Elle a pour but de déterminer les actions correctives nécessaires et leur délai maximum de mise en œuvre pour régulariser la situation et de disposer du chiffre d'affaires constituant l'assiette de la sanction financière. Si la situation n'a pas été régularisée dans le délai imparti par l'ANSM, des astreintes journalières peuvent s'ajouter. Les montants des sanctions financières et des astreintes sont versés au Trésor Public. Ces sanctions financières sont susceptibles d'être publiées sur le site Internet de l'ANSM jusqu'à régularisation de la situation.

◆ Rappel sur les décisions de suspension d'activités ou de produits

En cas de risque pour la santé publique résultant de la mise sur le marché ou de l'utilisation d'un produit de santé ou de conditions de fabrication non conformes, l'ANSM peut prendre des mesures de police sanitaire : suspension de mise sur le marché, de fabrication, de distribution, de restriction d'utilisation... Ces décisions peuvent concerner :

- ◆ des produits ou des activités **soumis** à autorisation ou à enregistrement
- ◆ des produits ou des activités **non soumis** à autorisation ou enregistrement.

Les décisions de police sanitaire constituent des actes juridiques forts : elles résultent d'un processus d'évaluation scientifique et réglementaire visant à garantir la proportionnalité de la mesure au risque sanitaire. Une procédure contradictoire avec l'opérateur concerné par la décision est effectuée, sauf en cas d'urgence pour la santé publique. Ces décisions sont publiées sur le site Internet de l'ANSM et au Journal officiel de la République Française.



Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des médicaments, leur sécurité d'emploi et leur activité (pharmacologique, biologique, toxique, etc.).

Dans ce domaine, l'ANSM exerce les missions principales suivantes :

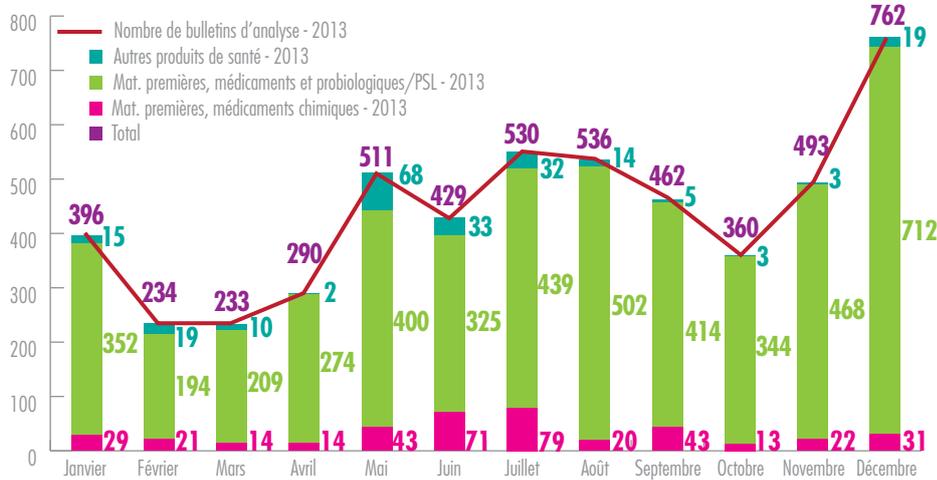
- ◆ la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur commercialisation (lire aussi la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang) [voir page 47]
- ◆ la réalisation de contrôles en laboratoire pour tous les produits de santé, dans le cadre de la surveillance du marché dans un contexte programmé ou pour des demandes ponctuelles « en urgence »
- ◆ la contribution à l'élaboration des Pharmacopées française et européenne. La Pharmacopée est un ouvrage de valeur réglementaire qui définit, par la publication de monographies et de chapitres généraux, les critères de qualité et de pureté des matières premières à usage pharmaceutique ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle en laboratoire. Les monographies de la Pharmacopée doivent être obligatoirement prises en compte dans tous les dossiers d'Autorisation de mise sur le marché des médicaments.





Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Bulletins d'analyse 2013



Bulletins d'analyse - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



Faits marquants

Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques

Les contrôles en laboratoire réalisés dans le cadre de la surveillance du marché des médicaments et des produits biologiques revêtent deux formes :

- ◆ **des enquêtes programmées issues de choix fondés sur une analyse de risque préalable.** Cette analyse est réalisée de façon qualitative et/ou quantitative selon un modèle de cotation développé par le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCLs). Les critères sont basés sur la probabilité de survenue d'un défaut de qualité, la nature des effets délétères potentiels et le niveau d'exposition pour la population. Les enquêtes concernent à la fois les médicaments autorisés au niveau européen et les médicaments autorisés au niveau français. Les échantillons proviennent directement des laboratoires pharmaceutiques à qui l'ANSM en fait la demande ou de prélèvements effectués par les inspecteurs de l'ANSM, chez le fabricant du produit fini ou chez le producteur de matières premières (en France ou à l'étranger). Un nombre important de génériques est contrôlé, quelle que soit leur procédure d'AMM. Chaque enquête donne lieu à des rapports détaillés
- ◆ **des contrôles réalisés en urgence en cas de suspicions de défaut de qualité signalées** au travers d'inspections, de saisines issues d'autorités judiciaires et de signalements par les professionnels de santé ou les utilisateurs.

Au total, en 2013, le taux des non-conformités mises en évidence avec médicaments chimiques s'est élevé à 6 % pour les contrôles en situation programmée et 18 % pour les contrôles réalisés en urgence, le plus souvent dans le cadre d'une suspicion de défaut de qualité. Un suivi adapté est mis en place pour chaque non-conformité décelée. Ce taux est conforme aux années précédentes.

Pour les médicaments biologiques et issus des biotechnologies, le taux des non-conformités s'est élevé à 0,7 % pour les contrôles en situation programmée et 48 % pour les contrôles réalisés en urgence.

- ◆ **Contrôles de 4 produits dans le cadre de la procédure européenne centralisée d'autorisation des médicaments : 2 anticorps monoclonaux utilisés en oncologie (Mabthera et Arzerra), 1 médicament biosimilaire (Biograstim) et 1 traitement thrombolytique (Metalyse). Les résultats trouvés étaient conformes aux spécifications**

- ◆ **Réalisation d'une étude pour vérifier la qualité des laits maternels dans les lactariums de France.**



Garantir la sécurité
des produits de santé
tout au long de leur cycle de vie

Contrôle en laboratoire dans un contexte européen					
	Médicaments en procédure européenne centralisée	Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle	Contrôles réalisés pour la direction européenne de la qualité du médicament	Contrôles réalisés en urgence	Total
Médicaments chimiques (y compris les compléments alimentaires)	16 lots	98 lots	13 lots	7 lots	134 lots correspondant à 105 spécialités
Médicaments biologiques et issus des biotechnologies	15 lots	-	25 lots	-	40- lots correspondant à 12 produits

Détection des non-conformités		
	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques (y compris les compléments alimentaires)	20 lots détectés non conformés sur 321 (6 %)	14 lots détectés non conformés sur 79 (18 %)
Médicaments biologiques et issus des biotechnologies	2 lots détectés non conformés sur 296 (0,7 %)	23 lots détectés non conformés sur 48 (48 %)*

*Il s'agit de lots de produits s'apparentant à des hormones de croissance, saisis par les Douanes, n'ayant pas le statut de médicament en France.

Pharmacopée	2009	2010	2011	2012	2013
Études de monographie pour la pharmacopée française	234	156	123	114	73
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	163	116	224	126	181

Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apporte une expertise technique et scientifique sur la qualité des dispositifs médicaux et leur sécurité d'emploi. Elle participe également au développement d'études collaboratives et de méthodes alternatives de contrôle dans le cadre de son activité de recherche/développement.

Contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de dispositifs médicaux contrôlés	5	97	129	145	73
Nombre de lots contrôlés dans le cadre du maintien du stock stratégique d'État	42	3	-	66	0
Nombre de non-conformités décelées	4	22	14	7	0

◆ Enquête sur les sondes de nutrition entérale à usage pédiatrique stérilisés à l'oxyde d'éthylène

◆ Contrôle programmé des prothèses mammaires commercialisées sur le marché français avec recherche en particulier de petites molécules (D4 et D5) comme critère de qualité

◆ Contrôles en laboratoire réalisés à la suite d'inspections pour vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, dans le domaine des produits cosmétiques.

Les campagnes de contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et des produits de tatouage

Dans le domaine du contrôle en laboratoire, l'ANSM travaille en étroite collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole d'accord qui prévoit la préparation d'un programme annuel de contrôle de marché des produits à visée non thérapeutique.

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apporte une expertise technique et scientifique sur la qualité et la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et des substances qui entrent dans leur composition. Dans ce domaine, l'ANSM exerce plusieurs types d'activités :

- ◆ la réalisation de contrôles en laboratoire dans le cadre de la surveillance du marché dans un contexte programmé ou pour des demandes ponctuelles (contrôles dits « en urgence »)
- ◆ la contribution à l'élaboration de normes et référentiels AFNOR, ISO et/ou CEN relatifs aux produits cosmétiques au niveau européen et international.

Pour les produits cosmétiques, diverses analyses peuvent être réalisées avec notamment :

- ◆ des dosages, de substances soumises à restriction ou d'agents conservateurs ou encore de filtres solaires
- ◆ des recherches de substances interdites par exemple glucocorticoïdes, hydroquinone, phtalates, etc.
- ◆ des mesures de l'efficacité des produits de protection solaire (mesures des indices de protection UVB *in vitro*)
- ◆ des contrôles de propreté microbiologiques et de l'efficacité des systèmes conservateurs des produits finis.

L'ANSM participe également au développement d'études collaboratives et de méthodes alternatives de contrôle dans le cadre de son activité de recherche/développement.

Enquêtes de surveillance du marché programmées en partenariat avec la DGCCRF

L'ANSM et la DGCCRF ont rendu leurs conclusions sur l'enquête portant sur les encres de tatouages. Dans ce cadre, 35 produits ont été contrôlés par l'ANSM (essais de stérilité, recherche d'amines aromatiques et vérification de la présentation/étiquetage vis-à-vis de la réglementation).

Contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et tatouages	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de produits cosmétiques contrôlés	269	161	217	135	72
Nombre de non-conformités décelées	35	28	18	39	31

2013
Rapport d'activité



3

Informier et instruire de façon transparente

La transparence des processus de décision et les nouveaux principes de recours à l'expertise	128
L'entrée en fonction des nouvelles instances consultatives	129
Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques de l'ANSM.....	134
Le partage de l'information.....	137
Le développement des outils de diffusion de l'information.....	147



Informer et instruire
de façon transparente



La transparence des processus de décision et les nouveaux principes de recours à l'expertise

Les nouveaux principes de recours à l'expertise externe pour asseoir les décisions de l'Agence, approuvés par le Conseil d'administration (26 octobre 2012) et le Conseil scientifique (4 juillet 2012), ont été mis en application en 2013. Les commissions et les groupes de travail de l'ANSM ont ainsi été créés, leurs membres nommés et ont démarré leurs travaux en 2013 selon les nouveaux principes, marquant des évolutions très importantes par rapport à la situation précédente.

Afin de limiter les risques de conflits d'intérêts, l'ANSM a renforcé ses niveaux d'exigence, de neutralité et d'indépendance des membres des instances consultatives placées auprès d'elle dès leur constitution. L'Agence a ainsi introduit des critères d'incompatibilité qui ont été pris en considération lors de la sélection des experts et qui s'appliquent pendant toute la durée de leur mandat. De plus, les éventuels liens d'intérêts subsistants sont analysés au regard de l'ordre du jour de chaque réunion. Les déclarations publiques d'intérêts de tous les experts participant aux différentes instances sont consultables sur le site Internet de l'ANSM.

Les travaux des commissions ont été intégralement enregistrés et filmés, l'ensemble des ordres du jour et des comptes rendus ainsi que des extraits vidéo ont été publiés sur le site Internet de l'Agence. Plus de 27 heures de débats filmés lors des commissions de 2013 sont disponibles sur le site (30 vidéos représentant 24 sujets différents).

Par ailleurs, les ordres du jour et les comptes rendus des comités techniques, groupes de travail et comités d'interface ont été mis en ligne régulièrement.

Le nombre total d'instance a été fortement diminué, passant de 107 à 49 instances pérennes : 4 commissions, 4 comités techniques, 5 comités de la pharmacopée, 33 groupes de travail et 3 comités d'interface, auxquels se sont ajoutés en 2013, 5 comités scientifiques spécialisés temporaires.

Les industriels et les représentants des administrations ne participent plus aux instances, en revanche les représentants des patients participent aux commissions et votent. Le nombre de membres de chaque instance a fortement diminué, il est de 14 à 16 membres pour chacune des 4 commissions et d'environ une dizaine par groupe de travail.

Le processus d'instruction des dossiers ne prévoit plus de recours systématique à l'expertise externe. Bien sûr, l'avis des instances est consultatif. Sont soumis aux commissions, par exemple, les dossiers sur lesquels un avis pluridisciplinaire, complémentaire de l'expertise interne, est requis pour éclairer la décision du directeur général. Il s'agit généralement des dossiers qui présentent des enjeux importants en termes de santé publique, de sécurité sanitaire ou d'information auprès des patients et des professionnels de santé.

Pour leur part, les groupes de travail ont pour mission de répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation préalable des dossiers réalisée en interne.



L'entrée en fonction des nouvelles instances consultatives

Les quatre nouvelles commissions sont entrées en fonction

Les 4 commissions ont été créées par décision du directeur général le 1^{er} février 2013, pour une durée de 6 ans. Elles sont composées de médecins, de pharmaciens, de spécialistes des risques et des bénéfices liés aux produits de santé et d'usagers du système de santé. Leurs membres ont été nommés par le directeur général le 8 février 2013, pour une durée de 3 ans renouvelable une fois. Les commissions apportent au directeur général de l'ANSM un éclairage pluridisciplinaire, collégial, sur des dossiers qui présentent des enjeux importants en termes de santé publique et notamment de sécurité sanitaire. Cette approche plus qualitative des dossiers, en fonction du besoin réel des équipes, a permis d'alléger un dispositif antérieur extrêmement lourd.

Commission	Président Vice-président	Date d'installation	Nombre de réunions en 2013
Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé	W. Rozenbaum M Biour	26 mars 2013	6
Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé	P. Ambrosi L. De Calan	19 mars 2013	6
Commission des stupéfiants et psychotropes	M. Mallaret N. Authier	21 mars 2013	5
Commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits	J. Ancellin D. Cugy	25 avril 2013	2



La pertinence de l'examen sélectif des dossiers au regard de l'ancien examen systématique s'est confirmée tout au long de l'année 2013. En effet, la diminution du nombre de dossiers soumis aux commissions a permis de les examiner de manière approfondie, avec un temps d'échange suffisant pour aboutir à une prise de position éclairée.

La commission d'évaluation initiale s'est ainsi prononcée sur :

- ◆ 2 demandes d'autorisation d'essais cliniques de thérapie cellulaire : essai clinique de thérapie cellulaire dit essai ESCORT et essai clinique portant sur les cellules mononucléées allogéniques déplétées de cellules CD25+
- ◆ 11 autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (cholbam, sirdalud, cystadrops, sofosbuvir, simeprevir, ikervis, vimizim, mylotarg, pitolisant, raxone, xofigo)
- ◆ 3 recommandations temporaires d'utilisation (roactemra, baclofène, velcade).

Par ailleurs, elle a été systématiquement informée des dossiers examinés lors des séances du comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP). Elle a également été sensibilisée au nouveau cadre d'autorisation par l'ANSM des recommandations temporaires d'utilisation et à état des lieux sur les médicaments biosimilaires (septembre 2013).

La commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé s'est prononcée sur la réévaluation :

- ◆ des contraceptifs oraux combinés
- ◆ de Diane 35
- ◆ des médicaments à base de tétrazépam
- ◆ des médicaments myorelaxants associés à des effets indésirables cutanés
- ◆ des médicaments à base de naftidrofuryl qui s'intègre dans le cadre plus général de la réévaluation des vasodilatateurs périphériques lancée en 2011
- ◆ des médicaments à base de bromocriptine qui ne sont plus favorables dans l'inhibition de la lactation
- ◆ des médicaments à base de ranélate de strontium
- ◆ des médicaments à base de carpipramine
- ◆ de la métoclopramide dans le cadre d'un arbitrage européen.

et sur l'évaluation :

- ◆ du risque de cancer associé avec l'insuline glargine
- ◆ du risque pancréatique associé aux incrétines
- ◆ des risques associés aux nouveaux anticoagulants oraux.

Les comités techniques d'animation des réseaux des vigilances

L'Agence s'appuie dans ses travaux sur des réseaux de vigilance qui ont un rôle essentiel dans la surveillance des produits de santé au niveau territorial. Quatre comités techniques ont été créés et sont entrés en fonction en 2013 :

Comité	Date de création	Nombre de réunions en 2013
Comité technique de pharmacovigilance	15 mars 2013	9
Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance	27 mars 2013	4
Comité technique d'hémovigilance	21 mai 2013	3
Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance	1 ^{er} août 2013	2

Le comité technique de pharmacovigilance et le comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, étant des instances qui pré-existaient, s'étaient réunis début 2013 avant leur nouvelle création, respectivement deux fois et une fois.

Au regard de la délibération du Conseil d'administration du 26 octobre 2012, le comité technique initialement prévu d'hémovigilance et de biovigilance a été recentré exclusivement sur les activités d'hémovigilance.

Le comité technique de matériovigilance et de réactovigilance est nouveau. Il traduit l'importance croissante de ces activités au sein de l'Agence et accompagne la mise en place effective d'un nouveau réseau de vigilance, dans le domaine des dispositifs médicaux.

33 groupes de travail constitués en 2013

Les groupes de travail sont des instances d'expertise, constitués au maximum d'une vingtaine d'experts externes du ou des domaines concernés. Ils peuvent être spécifiques à certaines pathologies ou transversaux et ont pour mission de répondre à des questions précises soulevées par l'évaluation des dossiers préalablement réalisée en interne.

Au 31 décembre 2013, 33 groupes de travail ont été constitués.

Le nombre total de réunions des groupes de travail en 2013 s'est établi à 84 réunions. Seuls 4 groupes de travail ne se sont pas réunis en 2013.



Les groupes de travail de l'ANSM au 31 décembre 2013

GT recherche biomédicale
GT dispositifs médicaux, diagnostics et plateaux techniques
GT donneurs de produits du corps humain et des sujets sains
GT études épidémiologiques des produits de santé
GT gériatrie
GT pédiatrie
GT receveurs de produits du corps humain
GT reproduction, allaitement et grossesse
GT sécurité non-clinique
GT sécurité virale et sécurité microbiologique des produits de santé
GT sur la toxicovigilance des médicaments
GT sur les conditions de prescriptions et délivrance de médicaments
GT sur les dispositifs médicaux implantables
GT sur les erreurs médicamenteuses
GT sur les gaz à usage médical
GT sur les interactions médicamenteuses
GT sur les médicaments à base de plantes et les médicaments homéopathiques
GT sur les médicaments de dermatologie
GT sur les médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie
GT sur les médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire
GT sur les médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie
GT sur les médicaments de pneumologie, oto-rhino-laryngologie (ORL)
GT sur les médicaments de prescription médicale facultative
GT sur les médicaments de rhumatologie et d'antalgie
GT sur les médicaments des maladies infectieuses
GT sur les médicaments d'hépatogastro-entérologie, des maladies rares métaboliques (y compris antidote)
GT sur les médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose
GT sur les médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques
GT sur les médicaments utilisés en oncologie et hématologie
GT sur les produits cosmétiques, les substances et produits biocides et produits de tatouage
GT sur les produits sanguins
GT sur les thérapies innovantes
GT vaccins

Pour les travaux sur la pharmacopée, qui nécessitent d'intégrer des représentants de l'industrie pour la rédaction des monographies, 5 comités ont été créés le 14 août 2013 :

- ◆ comité français de la pharmacopée «produits biologiques et thérapies innovantes»
- ◆ comité français de la pharmacopée «homéopathie»
- ◆ comité français de la pharmacopée «plantes médicinales et huiles essentielles»
- ◆ comité français de la pharmacopée «préparations pharmaceutiques/pharmacotechnie»
- ◆ comité français de la pharmacopée «substances chimiques».

5 comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST)

Ces groupes d'experts externes, constitués expressément pour répondre à une problématique donnée (*ad hoc*), ne se réunissent qu'un nombre de fois limité et sur une période déterminée. Les comités sont constitués si un groupe de travail pérenne ne peut répondre à la question qui lui est posée.

Comité scientifique spécialisé temporaire	Date de création	Nombre de réunions en 2013
Comité scientifique spécialisé temporaire « Enquête sur les dispositifs de transport automatisé des Produits sanguins labiles »	16 octobre 2013	2
Comité scientifique spécialisé temporaire « Transplantation de microbiote fécale »	2 août 2013	3
Comité scientifique spécialisé temporaire « Virus hépatite E »	25 juillet 2013	1
Comité scientifique spécialisé temporaire « ATU de cohorte Hépatite C »	2 août 2013	2
Comité scientifique spécialisé temporaire « sur le prion »	3 juin 2013	2

Les ordres du jour de chaque séance sont publiés la veille et les comptes rendus sont publiés au plus tard une fois les travaux du CSST terminés, dans le respect des secrets légalement protégés.



Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques de l'ANSM

Compte tenu des enjeux de santé publique qui s'attachent à l'utilisation des produits de santé, l'impartialité et l'indépendance des personnes participant aux travaux des instances de l'ANSM sont des éléments essentiels de qualité, de légitimité et de crédibilité du système d'évaluation scientifique de l'Agence, au même titre que la pluralité des points de vue et leur libre expression, le respect du contradictoire ou encore la collégialité des débats.

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, en particulier son titre 1 relatif à la transparence des liens d'intérêts, comporte d'importantes dispositions en matière de déontologie et renforce les mesures de transparence concernant les liens d'intérêts.

Pour faire face aux nouvelles exigences, l'Agence a mis en place en avril 2012 un service spécifiquement en charge de la déontologie de l'expertise, qui s'appuie sur un comité de déontologie, lesquels sont placés auprès du directeur général.

L'activité du service de déontologie de l'expertise en 2013 s'est déclinée autour de :

- ◆ la mise à disposition d'un ensemble d'outils destinés à faciliter l'application des règles déontologiques, à savoir la réalisation d'une fiche sur le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts publiée sur le site Internet de l'Agence ainsi que la mise à disposition des services de nouveaux documents destinés à les aider dans l'analyse des liens d'intérêts et leurs conséquences en terme de participation aux travaux de l'ANSM. Des actions de formation et d'appui à l'appropriation de ces outils ont également été dispensées
- ◆ l'intégration des règles déontologiques dans les règlements intérieurs des différentes instances consultatives de l'ANSM et dans leur fonctionnement
- ◆ la poursuite du renforcement des règles déontologiques en matière d'expertise interne. En particulier, dans le cadre de la publication des déclarations d'intérêts des agents de l'ANSM soumis à cette obligation (soit plus de 500 déclarations d'intérêts), une analyse de l'ensemble de ces déclarations a été effectuée afin d'identifier les éventuelles situations de conflits d'intérêts et de permettre ainsi la mise en place, en lien avec la direction des ressources humaines, de mesures destinées à prévenir de telles situations.

L'ANSM participe également à plusieurs travaux pilotés par le ministère et impliquant d'autres agences sanitaires comme, par exemple, la mise en place d'un site unique pour les déclarations publiques d'intérêts de tous les experts.

Mise en place du contrôle interne de l'application des règles déontologiques

Afin de garantir l'application des règles en matière de déontologie, une mission d'audit et de contrôle internes a été confiée au service de déontologie de l'expertise. Ainsi, ont été conduites en 2013 :

- ◆ 2 missions de contrôle de processus portant :
 - ❖ sur l'appropriation par les différentes directions des règles déontologiques dans la gestion des groupes de travail
 - ❖ sur la prise en compte du risque déontologique dans un processus décisionnel de l'Agence ayant conduit à une suspension d'AMM.
- ◆ une série d'opérations de contrôle ayant porté sur :
 - ❖ la conformité des déclarations d'intérêts du personnel au regard de l'obligation légale d'avoir une déclaration d'intérêts à jour datant de moins d'un an et publiée (267 déclarations d'intérêts contrôlées)
 - ❖ sur la vérification par échantillonnage, d'une part, du caractère à jour des déclarations publiques d'intérêts et, d'autre part, de la cohérence du contenu de celles-ci au regard des déclarations effectuées dans le cadre du décret n° 2013-414 du 21 mai 2013 relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétiques destinées à l'homme (256 déclarations d'intérêts contrôlées).

En 2013, le service déontologie de l'expertise de l'ANSM a rendu 1 236 avis



L'activité du comité de déontologie

Créé par décision du directeur général en date du 4 mai 2012 (JO du 1^{er} juillet 2012), le comité de déontologie est une instance consultative placée auprès du directeur général qui peut être saisie de toute question relative à la déontologie.

Il s'est réuni 5 fois en 2013 et a examiné des dossiers de recrutements externes (7) et de repositionnements internes (2). Il est aussi associé à la mise en place des missions de contrôle interne dont il aura à examiner le bilan et le programme de travail.



Composition du comité de déontologie

- ❖ Le directeur général ou son représentant
- ❖ Un directeur de l'ANSM
- ❖ Le responsable du service de déontologie de l'expertise ou son représentant
- ❖ Une personne chargée de la coordination de la politique de prévention des conflits d'intérêts auprès de la direction aux affaires juridiques placée auprès du secrétariat général des ministères sociaux
- ❖ Le président du conseil d'administration ou son représentant
- ❖ Le président du conseil scientifique ou son représentant.

Publications de l'ANSM dans le domaine de la déontologie de l'expertise

- ❖ « De l'organisation de l'expertise relative aux médicaments, retour d'expérience » - E. Herail - Revue de droit sanitaire et sociale n°5 sept-oct 2013 (extrait du colloque « la sécurité sanitaire, alimentaire et environnementale entre droit et science » organisé par l'École du droit de la Sorbonne le 12 décembre 2012)
- ❖ « L'ANSM face aux catastrophes sanitaires », par D. Maraninchi et E. Herail (extrait du séminaire «Les catastrophes sanitaires, modèle controversé et repensé de la gestion de la crise» organisé par le Centre du droit de la santé de la Faculté de droit et de science politique d'Aix-Marseille le 16 novembre 2012).





Le partage de l'information

L'ANSM produit une information de référence sur la sécurité des produits de santé à l'intention des professionnels de santé et des patients, qu'elle diffuse à travers les vecteurs d'information les plus adaptés à ces publics. Par ailleurs, elle répond à de nombreuses demandes d'information de la presse et également des parlementaires qui ont un rôle de relais d'information auprès des publics concernés.

L'ANSM a réalisé en 2013 une étude sur les attentes et les perceptions de ses publics prioritaires : les patients et les professionnels de santé afin, notamment, de mieux répondre à leurs besoins en matière d'information. Il apparaît que les personnes (grand public) qui se déclarent bien informées sur la manière de bien utiliser les médicaments sont aussi celles qui ont le niveau de confiance le plus élevé dans les actions mises en œuvre pour évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments. Cette enquête fait également apparaître des attentes particulières de la part des médecins généralistes et spécialistes, en matière d'adaptation de l'information à leurs besoins spécifiques.

L'information des professionnels de santé

Les professionnels de santé sont les premiers acteurs à devoir connaître et prendre en compte les décisions et les actions de l'ANSM sur le médicament et les autres produits de santé. Ils sont donc, dans la mesure du possible, informés les premiers, de façon transparente et argumentée. Les informations de l'ANSM parviennent aux professionnels directement et/ou à travers les relais, en particulier les Ordres, les sociétés savantes, syndicats ou autres organismes professionnels.

L'ANSM s'adresse aux professionnels de santé à travers plusieurs formats d'information spécifiques :

- ◆ **la mise en garde.** Il s'agit d'une information apportée par l'ANSM directement aux professionnels de santé, dans l'attente d'une décision sur un produit qui implique une prise en compte immédiate dans leur pratique. Une mise en garde est envoyée directement par l'ANSM aux professionnels concernés par mail, fax ou voie postale. Elle est également mise en ligne et relayée par les Ordres et sociétés savantes concernées. Lorsqu'il s'agit de médicaments, l'impact d'une mise en garde est mesuré notamment par l'évolution des prescriptions.

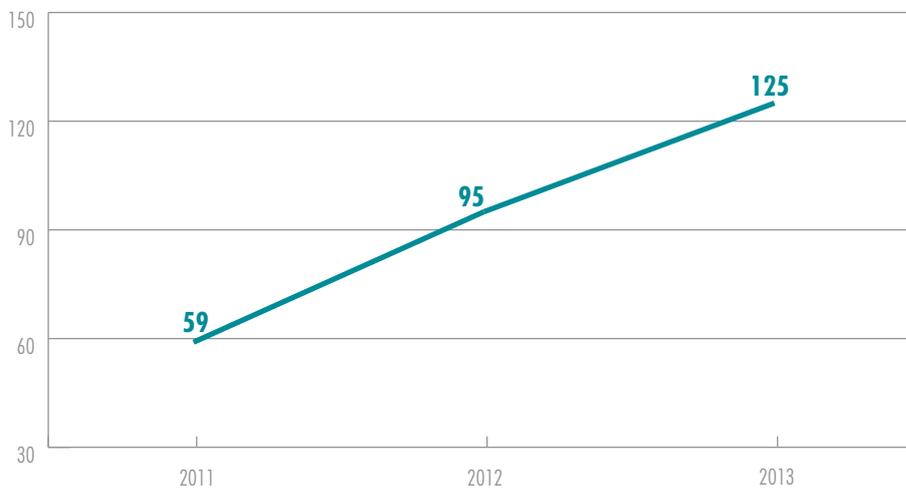
Une mise en garde a été envoyée aux professionnels de santé concernés en février 2013 concernant la prochaine suspension de Diane.



◆ **le point d'information.** Il vise à sensibiliser les professionnels mais parfois aussi les patients à un problème de sécurité concernant un médicament, une classe thérapeutique ou un autre produit de santé. Les points d'information accompagnent aussi les publications de l'Agence (rapports d'expertise...) ou certaines lettres aux professionnels de santé envoyées par les industriels sous l'autorité de l'ANSM et pour la plupart à la demande de l'Agence européenne des médicaments. Ils sont systématiquement publiés sur le site Internet de l'ANSM et envoyés aux abonnés de la liste de diffusion de site.

125 points d'information ont été publiés en 2013, leur nombre augmente régulièrement depuis 2011 (+53 % entre 2011 et 2013).

Points d'information diffusés de 2011 à 2013



Les 3 points d'information les plus consultés en 2013 (mis en ligne en 2013 ou antérieurement)

1	82 629 visites	Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information mis en ligne le 20/09/2013, actualisé le 09/10/2013
2	58 309 visites	Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir - Point d'Information mis en ligne le 26/04/2012
3	37 293 visites	Tétrazépam (Myolastan et génériques) : des effets indésirables cutanés parfois graves sont susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice/risque de ces spécialités - Point d'information mis en ligne le 11/01/2013

- ◆ **Les rapports d'expertise.** L'ANSM a produit 12 rapports d'expertise en 2013 concernant des produits ou des classes thérapeutiques. Ces rapports, qui constituent une information de référence, sont régulièrement actualisés.

Les rapports publiés en 2013 par l'ANSM

- ❖ État des lieux de la consommation de benzodiazépines en France - (12/2013)
- ❖ Caractérisation des antibiotiques considérés comme «critiques» - (02/12/2013)
- ❖ Lévothyroxine état des lieux de l'utilisation en France - (19/11/2013)
- ❖ Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants PIP - septembre 2013 (11/10/2013)
- ❖ Les médicaments biosimilaires - État des lieux - (26/09/2013)
- ❖ Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France - (17/07/2013)
- ❖ Analyse des ventes de médicaments en France en 2012 - (10/07/2013)
- ❖ Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 - (17/06/2013)
- ❖ Évolution de l'utilisation en France, des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de Décembre 2012 à Avril 2013 - (30/05/2013)
- ❖ Les prothèses mammaires implantables PIP - État des lieux 2013 (11/04/2013)
- ❖ Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011 - (26/03/2013)
- ❖ Réévaluation du rapport bénéfice/risque de DIANE 35 - Acétate de cyprotérone 2 mg + éthinylestradiol 0.035 mg - (28/02/2013).



- ◆ **Le bulletin des vigilances** (et ses numéros spéciaux notamment sur l'hémovigilance) a pour objectif d'illustrer, à l'aide de cas concrets, les activités de vigilance de l'ANSM, afin notamment d'offrir une visibilité sur les processus d'instruction et sur les mesures qui en découlent. En 2013, le bulletin s'est enrichi d'une rubrique sur la pharmaco-épidémiologie. Quatre numéros ont été diffusés aux professionnels concernés et mis en ligne sur le site Internet.

Bulletins des vigilances publiés en 2013 par l'ANSM

- ❖ Vigilances - Bulletin n° 59 (22/10/2013)
- ❖ Vigilances - Bulletin n° 58 (10/07/2013)
- ❖ Vigilances - Bulletin n° 57 (29/03/2013)
- ❖ Hémovigilance - Bulletin n° 24 (18/11/2013)



- ◆ **Les Questions/Réponses** apportent aux professionnels des explications sur des activités particulières liées à la sécurité des produits de santé.

Questions/Réponses destinés aux professionnels de santé publiés en 2013 par l'ANSM

- ❖ Questions/Réponses à destination des professionnels de santé concernés relatif au contrôle de qualité des installations de mammographie numérique et de l'impact de la décision du 23/11/2012 (30/04/2013)
- ❖ Qualification et positionnement réglementaire des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* - Questions/Réponses (19/11/2013)
- ❖ Questions/Réponses - Déclaration des effets indésirables à l'ANSM (07/11/2013)
- ❖ Activité de courtage de médicaments - Questions/Réponses (06/06/2013)
- ❖ Questions/Réponses faisant suite à la publication du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (25/03/2013).

Participation aux congrès professionnels

La présence de l'ANSM dans des congrès professionnels permet des échanges directs avec des professionnels de santé afin de présenter et d'expliquer les actions de l'Agence dans des domaines spécifiques. Ils permettent également de présenter les différents outils mis en place à leur intention pour accéder aux informations de sécurité. Durant l'année 2013, l'ANSM a participé à 6 congrès, *via* la tenue d'un stand :

- ◆ 2 congrès de médecins généralistes :
 - ❖ Congrès de Médecine Générale France (CMGF), 27-29 juin 2013
 - ❖ Congrès du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE), 28 et 29 novembre 2013.

- ◆ 2 congrès concernant les dispositifs médicaux :
 - ❖ Europharmat, 8-10 octobre 2013
 - ❖ Journées internationales de biologie (JIB), 13-15 novembre 2013.

- ◆ 2 congrès spécialisés :
 - ❖ Eurocancer, 25 et 26 juin 2013
 - ❖ Journées dermatologiques de Paris (JDP), 11-13 décembre 2013.

Des réunions thématiques pour les professionnels de santé et les industriels

La mise en œuvre par l'ANSM de certaines évolutions législatives ou réglementaires, française ou européenne, nécessite parfois une information très spécifique et une interaction avec les acteurs concernés. Ceux-ci peuvent être des industriels, des professionnels de santé, des chercheurs, universitaires et hospitaliers, des représentants d'autres administrations ou organismes impliqués dans la recherche et le développement. En 2013, l'ANSM a organisé 8 réunions thématiques dans ses locaux ou sur des sites parisiens.



La participation aux congrès et le nombre de rencontres organisées par l'ANSM a été multiplié par 2 en 2013.

	2011	2012	2013
Congrès	4	5	6
Rencontres	3	3	8
Séminaires	1		1
Total	8	8	15

Réunions thématiques organisées par l'ANSM en 2013

Thème de la réunion	Date
Les Recommandations temporaires d'utilisation	18 janvier
Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement	22 mars
Seminar for police and customs Officials for raising awareness on Illegal and Fraudulent Activities (IFA) in the Area of Human Organs, Tissues and Cells	8-10 avril
Le contrôle de la publicité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	30 mai
Le CESP (Common European Submission Platform) et la phase pilote proposée par l'ANSM	20 septembre
Le nouvel avis aux demandeurs export	27 septembre
L'Inspection des établissements pharmaceutiques : évolution de la réglementation	25 octobre
Rencontre innovation : les dispositifs médicaux	29 novembre

L'information des patients

Pour les patients, l'information sur les produits de santé émanant de l'ANSM doit constituer une information de référence et répondre aux questions légitimes qu'ils se posent, dans un contexte où beaucoup d'informations parfois contradictoires ou alarmistes circulent. L'arrêt brutal d'un traitement sans avis médical peut constituer un risque grave pour certains patients. L'ANSM s'est attachée en 2013 à développer les moyens d'apporter aux patients une information de référence, compréhensible par tous et facilement accessible. Sur les sujets complexes des « Questions-Réponses » spécifiquement destinés aux patients sont publiés sur le site Internet. Par ailleurs, les points d'information sont rédigés pour être accessibles et mettent en avant, lorsque la situation le justifie, des recommandations pour les patients, de façon symétrique aux recommandations pour les professionnels de santé.

D'autre part, à la suite de son appel à projets 2013 en direction des associations, l'Agence finance 6 projets destinés à améliorer l'information des patients et/ou des aidants informels.

Questions/Réponses destinées aux patients publiés en 2013 par l'ANSM

- ◆ Médicaments et dispositifs médicaux :
 - ❖ Rappel des lots des spécialités JEXT et échange par les spécialités semblables EPIPEN - (16/12/2013)
 - ❖ Béta-2 mimétiques d'action courte : restriction de l'utilisation de ces médicaments en obstétrique - (03/12/2013)
 - ❖ Pilule du lendemain (NORLEVO) et poids - (28/11/2013)
 - ❖ Stylo NovoMix 30 FlexPen : informations sur le potentiel défaut de qualité - (28/10/2013)
 - ❖ Phtalates et médicaments - (23/07/2013)
- ◆ À l'attention des patients traités par :
 - ❖ Levothyroxine - (16/08/2013)
 - ❖ Bromocriptine - (25/07/2013)
 - ❖ Anticoagulants et nouveaux anticoagulants - (09/10/2013)
 - ❖ Pilule contraceptive - Le point en 22 questions - (26/06/2013)
 - ❖ Le patch contraceptif (EVRA) et le risque de thrombose - (27/02/2013)
 - ❖ Diane 35 et ses génériques - (30/01/2013)
- ◆ Vaccins :
 - ❖ Vaccination par Gardasil - (26/11/2013)
 - ❖ Vaccins pandémiques grippe A (H1N1) et narcolepsie - (19/09/2013).

Les relations avec la presse

En 2013, l'ANSM a organisé 7 conférences de presse : 5 concernaient les contraceptifs œstroprogestatifs, une l'anti-acnéique Diane 35 et une autre les nouveaux anticoagulants oraux (NACO). Par ailleurs, l'ANSM a établi des rendez-vous informels réguliers avec la presse pour faire un point sur des dossiers en cours et faire de la pédagogie autour du rapport bénéfice/risque des médicaments et des missions de l'ANSM. L'Agence a par ailleurs répondu à plus de 2000 demandes ponctuelles de journalistes, concernant les produits de santé, ses activités ou ses modes de fonctionnement et de prise de décision.

L'Agence a bénéficié d'une forte couverture médiatique avec 6370 retombées de presse écrite et audiovisuelle (44 % de presse écrite papier, 23 % de web, 16 % de radio et 16 % de TV). Les retombées de la presse écrite ont été équilibrées entre le grand public et les professionnels de santé et ont assuré une couverture continue de l'actualité de l'ANSM. Les chaînes d'information TV en continu et les radios du service public ont couvert fortement la crise liée aux pilules. Les produits de santé représentent 83 % de la couverture médiatique et les informations institutionnelles (déontologie, expertise, transparence, procès) 17 %. Globalement, les retombées médiatiques sont factuelles (pour plus de 80 %).



Un document pour aider les femmes à repérer les signes évocateurs d'accidents thrombotiques

Dans le cadre du plan d'action mis en place début 2013 sur les risques thrombotiques liés aux contraceptifs oraux combinés, l'Agence a réalisé un document destiné aux femmes : « Vous et vos contraceptifs œstroprogestatifs... » pour les aider à mieux connaître les effets indésirables, les signes évocateurs de la survenue d'un accident thrombotique, qui sont rares mais graves, ainsi que les précautions d'emploi pour minimiser les risques liés aux contraceptifs œstroprogestatifs (pilules, anneau et patch). Ce document, qui s'intègre dans la collection « Vous et vos médicaments... », a été réalisé en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS), les professionnels de santé et les associations de patients. Il a été mis en ligne sur le site Internet de l'ANSM, de la HAS, de la CNAMTS, de l'Ordre de pharmaciens et diffusé auprès des pharmaciens qui en assurent le relais auprès des femmes concernées. Il a également été diffusé auprès des sociétés savantes, des associations de patients et de la presse.



Ouverture de la Base de données publique des médicaments

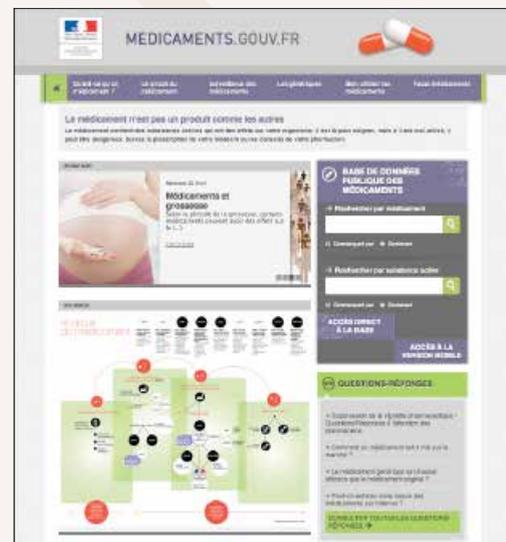
www.medicaments.gouv.fr

La base de données publique des médicaments a été mise en production le 1^{er} octobre 2013 dans le cadre de l'application de l'article 8 de la Loi du 29 décembre 2011. La mise en œuvre de ce projet a été confiée à l'ANSM en partenariat avec la HAS et la CNAMTS et sous l'égide de la DGS.

Accessible depuis un portail d'information générale sur le médicament du site Internet du ministère des affaires sociales et de la santé, cette base permet aux professionnels de santé et au grand public d'accéder, en un même espace, aux informations émanant des différentes institutions de santé, en lien avec les missions dont elles ont la charge sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés au 1^{er} octobre 2011. La base de données constitue ainsi un référentiel officiel sur le médicament.

Elle est disponible sous deux formats, une présentation Internet classique et une présentation adaptée au mobile. Entre le 1^{er} octobre et le 31 décembre 2013, 1 687 404 pages de la base ont été consultées.

En 2014, cette base de données fera l'objet de nouvelles évolutions que ce soit par la mise à disposition de nouvelles fonctionnalités ou de nouveaux contenus.

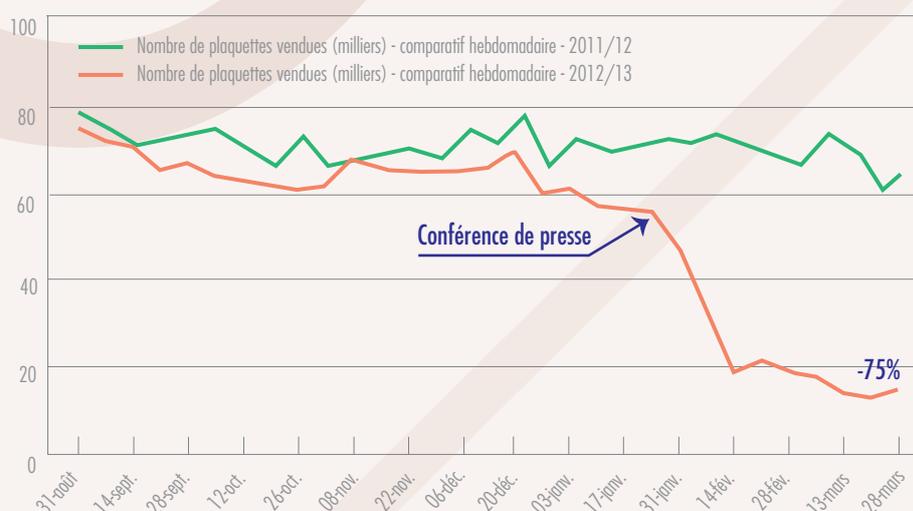


L'impact de l'information

◆ Exemple Diane 35

Entre décembre 2012 et mars 2013, les ventes de Diane 35 ont chuté de 75 %. Le 31 janvier au cours d'une conférence de presse, le directeur général de l'ANSM a annoncé la suspension du produit en France (effective en mai 2013) et le lancement d'un arbitrage européen.

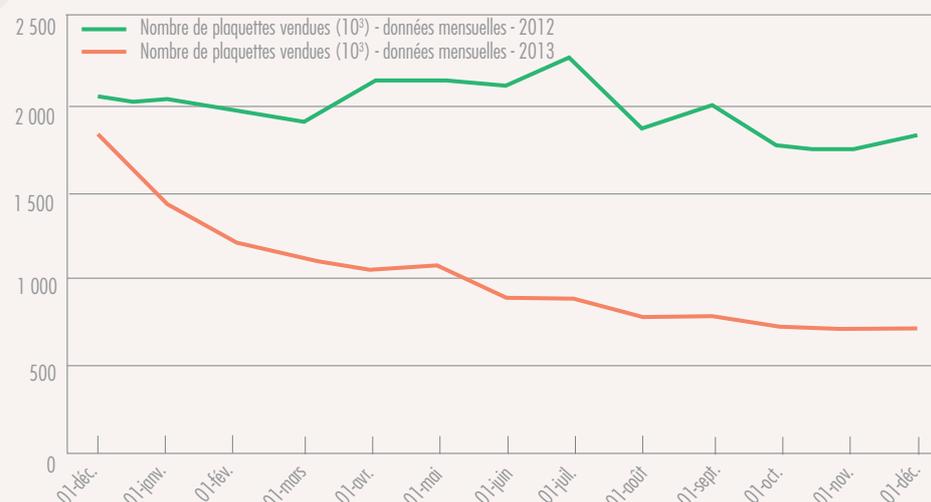
Comparatif hebdomadaire - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013



◆ Exemple des contraceptifs oraux combinés de 3 et 4^e générations

Les ventes de contraceptifs oraux combinés (COC) de 3 et 4^e générations ont chuté de 45 % entre décembre 2012 et décembre 2013. L'ANSM a informé directement les professionnels de santé, organisé 5 conférences de presse au cours de l'année pour faire part des résultats de ses études de pharmacoépidémiologie, mis en ligne un dossier consacré aux « Pilules contraceptives et risque thrombotique » actualisés tout au long de l'année et accessible dès la page d'accueil du site.

Données mensuelles - comparaison des données cumulées 2012 vs 2013





Les demandes des administrés en forte augmentation

Dans le cadre de la loi du 17 juillet 1978 modifiée portant diverses mesures d'amélioration des relations entre l'administration et le public et diverses dispositions d'ordre administratif, social et fiscal, 120 demandes de transmission de documents administratifs ont été adressées à l'ANSM pour l'année 2013, soit une augmentation de 35% par rapport à l'année 2012. Les documents demandés portent majoritairement (plus de 80%) sur le médicament et plus particulièrement sur leur évaluation ou encore, ce qui est relativement nouveau, sur les rapports d'inspection. Le délai de réponse de l'Agence à ces demandes s'inscrit dans le délai d'un mois prévu par la loi précitée. Les documents sont transmis après occultation des secrets protégés par la loi, notamment les secrets industriels et commerciaux ou le secret médical.

Les demandes de la revue Prescrire sont nombreuses. Sur la seule période du 1^{er} juin au 31 décembre 2013, 41 réponses ont été transmises pour 43 demandes reçues. Elles portent essentiellement sur les éléments qui relèvent de la compétence nationale (Blue box) comme les conditions de prescription et de délivrance.

Par ailleurs, l'Agence a saisi la Commission d'accès aux documents administratifs (CADA) d'une demande de conseil concernant les demandes d'extraction des bases de données de pharmacovigilance et d'hémovigilance de l'Agence (Conseil n°20133264).

Dans sa réponse, la CADA estime que, dès lors que les informations sollicitées doivent, pour être extraites d'un fichier informatique, faire l'objet de requêtes informatiques complexes ou d'une succession de requêtes particulières (occultation ou disjonction d'éléments identifiants exigeant des retraitements individuels) qui diffèrent de l'usage courant pour lequel ce fichier a été créé, l'ensemble des informations sollicitées ne peut être regardé comme constituant un document administratif existant, mais comme un nouveau document.

L'information des Parlementaires

Trois sénateurs et trois députés siègent au Conseil d'administration de l'ANSM qui fixe notamment les orientations de la politique de l'Agence, vote son budget et son programme de travail. Les échanges avec les Parlementaires sont également alimentés à travers la contribution de l'Agence aux réponses apportées aux courriers et aux questions écrites adressés à la ministre des affaires sociales et de la santé ou directement à l'Agence. En 2013, l'Agence a fourni les éléments de réponse à 89 questions écrites et 35 courriers parlementaires. Les principales questions des Parlementaires ont porté sur :

- ◆ les conséquences des ruptures de stocks et d'approvisionnements
- ◆ la qualité des médicaments génériques
- ◆ les pilules contraceptives de 3^e et 4^e générations
- ◆ la vente de médicament par Internet
- ◆ les prescriptions « abusives » de statines
- ◆ les effets indésirables des médicaments
- ◆ le baclofène.



Le développement des outils de diffusion de l'information

Complémentarité des vecteurs d'information

L'ANSM a poursuivi la diffusion de ses informations à travers plusieurs vecteurs qui permettent d'atteindre ses différents publics, et en particulier les professionnels de santé.

La lettre mensuelle électronique « ANSM Actu » qui reprend les principales actualités de l'Agence, les informations européennes et les nouveaux textes législatifs et réglementaires relatifs aux produits de santé publiés durant le mois précédent, a été diffusée à plus de 13 000 destinataires. Les principales catégories d'abonnés à « ANSM Actu » sont des acteurs institutionnels, des professionnels de santé, des associations de patients et des industriels.

Les publics qui souhaitent être informés très rapidement des nouvelles informations mises en ligne sur le site de l'Agence (lettre aux professionnels de santé, alertes, points d'information, ruptures de stock, retraits de lots et autres informations de sécurité) peuvent s'abonner à une liste de diffusion qui leur adresse toutes les 6 heures, 7 jours sur 7, un message mail leur permettant d'accéder aux dernières informations mises en ligne sur le site Internet.



Multiplication des relais d'information

Pour assurer la transmission de l'information aux professionnels concernés, l'ANSM, outre ses propres moyens de diffusion, a mis en place des partenariats ou des échanges réguliers avec des organismes professionnels qui relayent les informations concernant les produits de santé auprès de professionnels spécifiques.

Des partenariats avec les ordres des pharmaciens, des médecins et des sages-femmes, les sociétés savantes, d'autres organismes professionnels, institutionnels et des associations de patients et d'usagers du système de santé, permettent d'assurer un relais ciblé des informations de l'Agence. Le partenariat avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens permet en particulier de transmettre des messages de sécurité ou concernant des ruptures d'approvisionnement de médicaments indispensables via le Dossier pharmaceutique. Grâce à cet outil, l'ensemble des pharmaciens est informé en temps réel et peut mettre immédiatement en pratique une mesure de sécurité afin de protéger les patients.

Harmonisation des informations de sécurité envoyées par les industriels sous l'autorité de l'ANSM

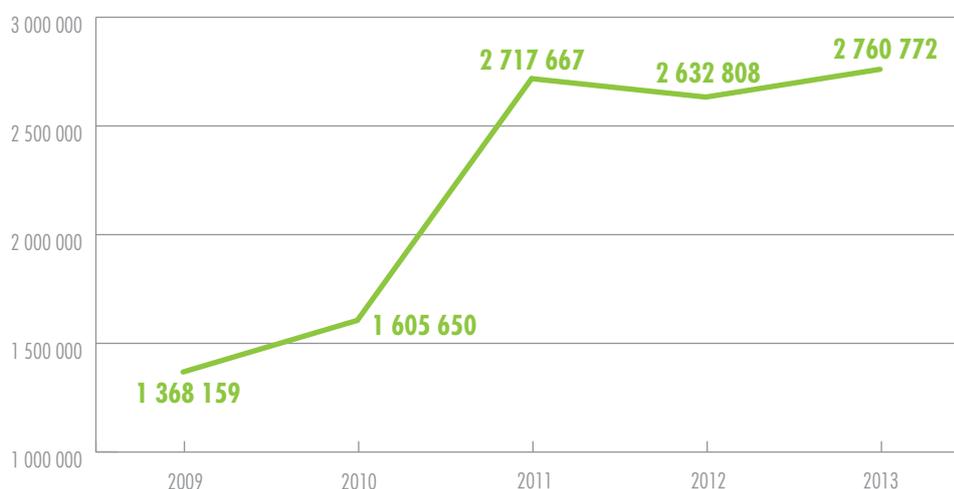
Les professionnels de santé sont destinataires de lettres visant à les informer efficacement et rapidement des informations nouvelles relatives aux médicaments. Ces informations de sécurité sont diffusées par les industriels, souvent à la suite d'une décision nationale ou européenne entraînant une modification d'AMM, une restriction d'indication, un retrait ou une suspension d'AMM, ou encore font suite à de nouvelles données de pharmacovigilance ou de réévaluation du rapport bénéfice/risque. Afin d'assurer une meilleure reconnaissance de ce type de message par les professionnels concernés, un nouveau dispositif a été mis en place en 2013. Il s'inscrit dans le cadre du renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments instauré par la loi du 29 décembre 2011.

Une convention cadre, conclue entre l'ANSM, Les entreprises du médicament (le Leem), Le générique même médicament (le Gemme) et l'Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable (l'Afipa), assure la coordination entre les acteurs, notamment lorsque plusieurs laboratoires sont concernés par un même médicament, et harmonise la présentation de ces messages. Un logo « Information sécurité patients » a notamment été créé pour faciliter l'identification de ces informations de sécurité par les professionnels. 34 Lettre aux professionnels de santé ont ainsi été diffusées aux médecins, pharmaciens et sage femmes sous l'autorité de l'ANSM entre mai et décembre 2013.

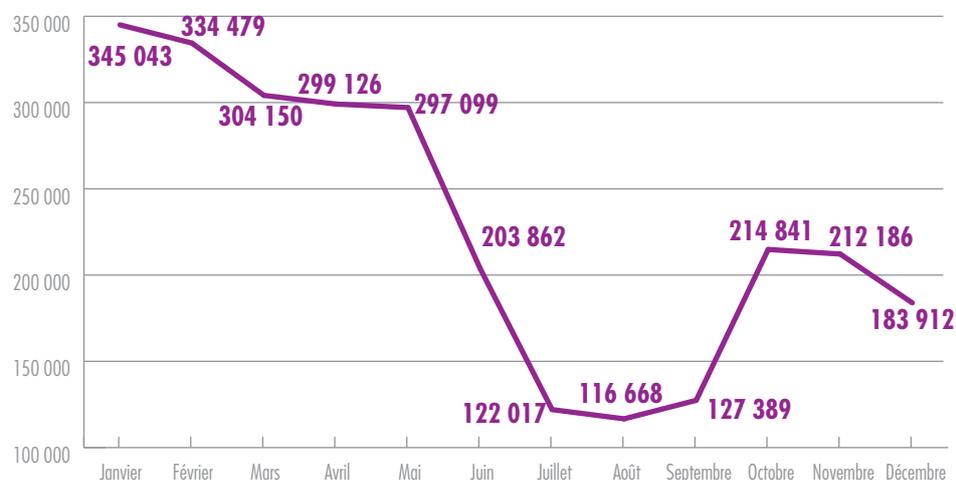


L'évolution du site Internet

En constante évolution, pour s'adapter notamment aux nouvelles responsabilités de l'Agence, le site Internet de l'ANSM a reçu 2 760 772 visiteurs uniques en 2013, soit 5 % de plus qu'en 2012. Les visiteurs sont très majoritairement français, toutefois 8 % des pages lues proviennent d'adresses IP aux USA, 5 % en Grande-Bretagne et 2 % en Allemagne.



Évolution du nombre de visites uniques sur le site Internet de l'ANSM



Nombre de visites uniques sur le site Internet en 2013

Le site Internet a été enrichi de nouvelles rubriques au cours de l'année, concernant notamment :

- ◆ les activités de l'Agence européenne des médicaments : retour d'information sur les séances du CHMP et du PRAC
- ◆ les décisions de l'Agence : concernant le fonctionnement de l'Agence (nominations, créations d'instances), les décisions de police sanitaire et les décisions concernant le contrôle de la publicité
- ◆ les activités de courtage des médicaments et médicaments de thérapie innovantes préparées ponctuellement (MTIPP) dans la rubrique « Gérer les établissements ».

De nouveaux dossiers thématiques ont été mis en ligne :

- ◆ Diane 35 et ses génériques
- ◆ Pilules œstroprogestatives et risque thrombotique
- ◆ Les anticoagulants
- ◆ Furosémide Teva...



La déclaration des effets indésirables facilitée

Depuis novembre 2013, la déclaration des effets indésirables suspects d'être liés à l'utilisation d'un produit de santé est facilitée par une nouvelle rubrique sur le site Internet de l'ANSM. La navigation par type de produit (médicaments, dispositifs médicaux,...), puis par déclarant (professionnel de santé, patient,...), permet d'accéder rapidement au formulaire adapté et aux informations pratiques pour le remplir. La transmission de cette déclaration à l'organisme chargé du recueil et de la gestion des signalements est également simplifiée. Il est désormais possible de déclarer en ligne les effets indésirables liés aux médicaments, et prochainement, les incidents liés aux dispositifs médicaux.

2013

Rapport d'activité





Renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international

L'Agence affirme sa stratégie.....	152
Les travaux européens.....	170
Les actions de coopération internationale.....	178



Renforcer la stratégie nationale
et l'engagement de l'Agence
à l'international



L'Agence affirme sa stratégie

Première année de plein exercice de ses instances de gouvernance, l'année 2013 a permis à l'ANSM d'affirmer son positionnement et sa stratégie d'action. Les travaux du Conseil d'administration et du Conseil scientifique ont validé des axes stratégiques autour desquels ont été construit le programme de travail et les priorités scientifiques.

Parallèlement, les nouvelles instances consultatives ont été mises en place et ont fonctionné selon les nouvelles modalités définies par la loi du 29 décembre 2011.

La stratégie nationale de l'ANSM s'est inscrite dans la stratégie nationale de santé annoncée par la ministre des affaires sociales et de la santé en septembre 2013 qui fixe un cadre pour les prochaines années.



Les instances de gouvernance

Le Conseil d'administration met en place des séminaires sur les sujets d'actualité

Le Conseil d'administration de l'ANSM, dont la première séance s'était tenue le 26 octobre 2012, s'est réuni en séance 3 fois en 2013 (mars, juillet et décembre) et à 2 reprises en séminaires (février et novembre).

Alors que les séances ont été consacrées aux sujets pour lesquels le Conseil doit délibérer (budget, programme de travail, personnels, organisation, stratégie immobilière, suivi des actions...), les 2 séminaires ont été l'occasion de présenter aux membres des problématiques liées aux activités de l'Agence afin de leur permettre de s'y impliquer davantage. Ainsi, le début de l'année 2013 ayant été marqué par le dossier relatif aux contraceptifs oraux combinés de 3^e et 4^e générations, le séminaire de février a notamment été consacré à ce sujet avec la présentation des actions engagées par l'ANSM et l'audition de l'Association des victimes d'embolie pulmonaire (AVEP). Le séminaire de novembre a permis de faire le point sur les sujets, tels que la gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments, le plan d'actions de l'Agence concernant la sécurité des nouveaux anticoagulants oraux ou encore la programmation des actions de l'ANSM en matière de surveillance.

Plusieurs évolutions concernant les membres et la composition du Conseil d'administration sont intervenues au cours de l'année 2013. Claude Pigement a été élu vice-président du Conseil d'administration le 11 juillet 2013. Le sénateur Alain Milon a été nommé en septembre, en remplacement de Jean-Louis Lorrain décédé en juin 2013.

En octobre 2013, les 2 représentants des régimes obligatoires de base d'assurance maladie, Hubert Allemand et Patrick Choutet, ayant pris leur retraite, ont ainsi été remplacés respectivement par François Alla et Anne-Claude Crémieux.

Enfin, le décret du 11 juillet 2013 a modifié la composition du Conseil d'administration en permettant la nomination de membres suppléants pour les représentants des régimes obligatoires de base d'assurance maladie (Pierre Fender et Stéphanie Deschaume), de l'Ordre national des médecins (Patrick Romestaing), de l'Ordre national des pharmaciens (Martial Fraysse) et des représentants des associations d'usagers du système de santé (Paul Gimènès et Gisèle Kesler).



Les membres du Conseil d'administration de L'ANSM au 31 décembre 2013

Présidente	JEANNET Agnès
Vice-président	PIGEMENT Claude

Représentants de l'État	
Le directeur général de la santé ou son représentant	VALLET Benoît
	POIRET Christian
	FAVROT Marie-Christine
	CHOMA Catherine
	assisté(e)s de JEAN Emmanuelle
Le secrétaire général des ministères chargés des affaires sociales ou son représentant	BRAS Pierre-Louis
	QUIOT Agnès
	BETEMPS Jean-Marc
Le directeur de la Sécurité sociale ou son représentant	FATOME Thomas
	BIOT Claire
	LAFOIX Caroline
	CASANOVA Sophie
Le directeur général de l'offre de soins ou son représentant	DEBEAUPUIS Jean
	GONZALEZ Gérard
	SALOMON Valérie
La directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ou son représentant	HOMOBONO Nathalie
	BOULANGER Alain
	RIOUX Catherine
Le directeur général de la compétitivité, de l'industrie et des services ou son représentant	FAURE Pascal
	ANGOT Pierre
	GARBIL Bénédicte
Le directeur général de la Recherche et de l'Innovation ou son représentant	Roger GENET
	DEMOTES-MAINARD Jacques
	CHAPEL Catherine
Le directeur du budget ou son représentant	MORIN Denis
	VALERY Aude
Le directeur de l'Union européenne, représenté par la direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats	LEVY Pierre
	RENAUDIN Stéphane

Députés
BAPT Gérard
HUREL Sandrine
ROBINET Arnaud
Sénateurs
CAZEAU Bernard
COHEN Laurence
MILON Alain
Représentants de l'Assurance maladie
ALLA François (CNAMTS) - (Titulaire)
FENDER Pierre (CNAMTS) - (Suppléant)
CREMIEUX Anne-Claude (MSA) - (Titulaire)
DESCHAUME Stéphanie (RSI) - (Suppléant)
Représentant de l'ordre des médecins
WILMET François (Titulaire)
ROMESTAING Patrick (Suppléant)
Représentant de l'ordre des pharmaciens
ADENOT Isabelle (Titulaire)
FRAYSSE Martial (Suppléant)
Représentants des associations d'usager du système de santé
BECHER Gérard (UFC Que Choisir)
BERNARD Jacques (Alliance maladies rares)
GIMENES Paul (Alliance maladies rares) - (Suppléant)
KESLER Gisèle (UFC Que Choisir) - (Suppléant)
Personnes qualifiées
PIGEMENT Claude Vice-président
DEVICTOR Bernadette
Représentants du personnel de l'Agence
BRESSAN Franck
BROCA Ophélie
CHENIVESSE Xavier
Membres ayant voix consultative
MARANINCHI Dominique - Directeur général de l'ANSM
LEGER Sylviane - Contrôleur général économique et financier
GABOREL Sandrine - Agent comptable
ALPEROVITCH Annick - Présidente du Conseil scientifique



Renforcer la stratégie nationale
et l'engagement de l'Agence
à l'international

Le Conseil scientifique en 2013

Le Conseil scientifique, présidé par Annick Alpérovitch, s'est réuni à trois reprises en 2013, le 27 février, le 3 juillet et le 13 novembre. Les principaux avis rendus par le Conseil ont porté sur le projet de financement de plateformes de pharmaco-épidémiologie, la présentation du programme de réévaluation du bénéfice/risque des anciens médicaments, les contraceptifs oraux combinés, le programme de travail de la direction de l'évaluation, la procédure et les priorités de financement hors appels à projets, la mise en place d'un comité éditorial des rapports scientifiques de l'ANSM, la réflexion de l'ANSM sur le Regulatory Science ainsi que sur l'appel à projets de recherche 2014.

Les membres du Conseil scientifique de l'ANSM au 31 décembre 2013

8 membres nommés en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé
ALPEROVITCH Annick - Présidente
BELLISSANT Éric
BORG Jean-Paul
BOUVET Élisabeth
EZAN Éric
GIOVANNANGELI Carine
MALLAT Ziad
MONTEIRO Maria- Emilia
VENTELOU Bruno
VERNANT Jean-Paul
4 personnalités scientifiques dont 2 personnalités scientifiques étrangères
BAROUKI Robert
TORRENT FARNELL Josep



Promouvoir une recherche scientifique publique indépendante

La loi du 29 décembre 2011 donne à l'ANSM la mission d'encourager la recherche, de coordonner ou de mettre en place des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance. Dans ce cadre, l'ANSM finance des projets de recherche, soutien les porteurs de projets innovants et développe des études pharmaco-épidémiologiques pour renforcer le suivi des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.

Le financement de projets de recherche sur la sécurité d'emploi des produits de santé

En 2013, l'ANSM a poursuivi son action en ouvrant un deuxième appel à projets destinés à financer des recherches scientifiques sur la sécurité d'emploi des produits de santé. Cet appel à projet avait pour objectif de générer de nouvelles connaissances afin de renforcer la sécurité des produits de santé. Il s'est adressé exclusivement aux organismes publics de recherche (universités, EPST, EPIC, etc.), aux organismes de recherche privés à but non lucratif (fondations...) et aux établissements de santé. Les axes de recherche retenus découlaient des priorités d'actions que s'est fixées l'ANSM dans son programme de travail stratégique :

- ◆ renforcement de la surveillance des produits de santé
- ◆ analyse et risques de l'utilisation des médicaments en dehors de leur Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- ◆ contrôle de la qualité des produits de santé et caractérisation de leurs dangers
- ◆ analyse de la balance bénéfique/risque dans des populations spécifiques
- ◆ comportement et exposition de la population française vis-à-vis des produits de santé.

103 dossiers dont 79 éligibles ont été reçus. Chaque projet a été évalué par au moins 2 experts indépendants, cette première phase d'évaluation a mobilisé 70 experts. Sur proposition d'un jury international composé de 10 personnalités scientifiques, le directeur général de l'ANSM a accordé un financement à 17 projets pour un engagement de 5,5 millions d'euros. Les conventions attributives d'aide ont été notifiées aux coordonnateurs fin 2013 pour que les projets commencent en janvier 2014.

Parallèlement à l'organisation du deuxième appel à projets de recherche, l'ANSM a également mis en place et engagé le suivi scientifique, administratif et financier des projets financés dans le cadre du premier appel à projets de recherche organisé en 2012.



Les autres études financées en 2013

Indépendamment de l'appel à projets de recherche, une procédure de financement des études Hors appel à projets (HAP) a été établie. En effet certains besoins d'études en santé ne correspondent pas à la logique ni à la méthode de l'appel à projets, laissé à la liberté des chercheurs dont les projets scientifiques sont évalués de façon compétitive.

L'ANSM se doit de contribuer à apporter des réponses à des préoccupations émergentes ou à des débats publics sur la sécurité de produits ou de catégories de produits de santé. Sa capacité à répondre à ces questionnements tient notamment à sa capacité de commander et de financer des études HAP.

La mise en place de cette procédure a permis en 2013 d'engager 12 conventions de subventions de recherche avec des organismes publics académiques et financées sur des crédits d'intervention.

L'appui aux porteurs de projets innovants

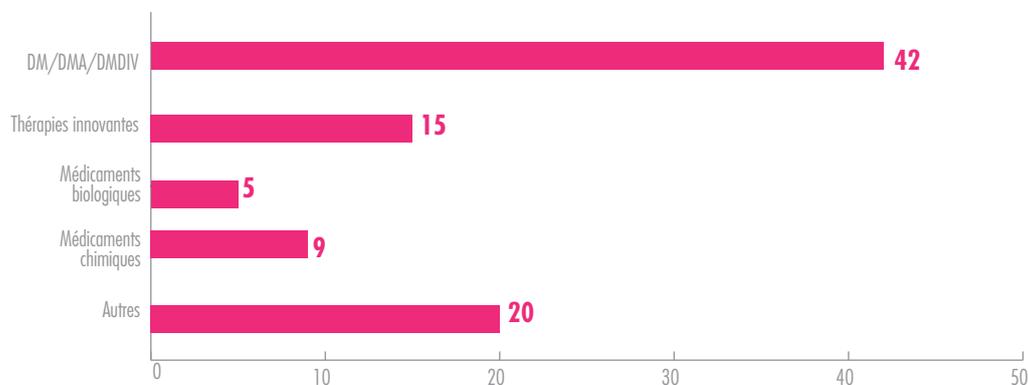
Le guichet innovation de l'ANSM s'adresse aux porteurs de projets - issus du monde académique, hospitalier ou industriel (start-up, TPE, PME) - engagés dans le développement de produits de santé innovants et qui n'ont pas l'habitude d'échanger avec les agences réglementaires.

Il vise à favoriser l'accès rapide des patients aux innovations médicales en apportant un éclairage scientifique et/ou réglementaire aux porteurs de projets dans leurs démarches d'innovation, sans toutefois préjuger des décisions que l'ANSM pourrait prendre ultérieurement dans le cadre des procédures normales que doivent suivre tous les dossiers de nouveaux produits de santé. Le porteur de projet reste ainsi seul maître du développement de son produit de santé. Cette activité se matérialise par :

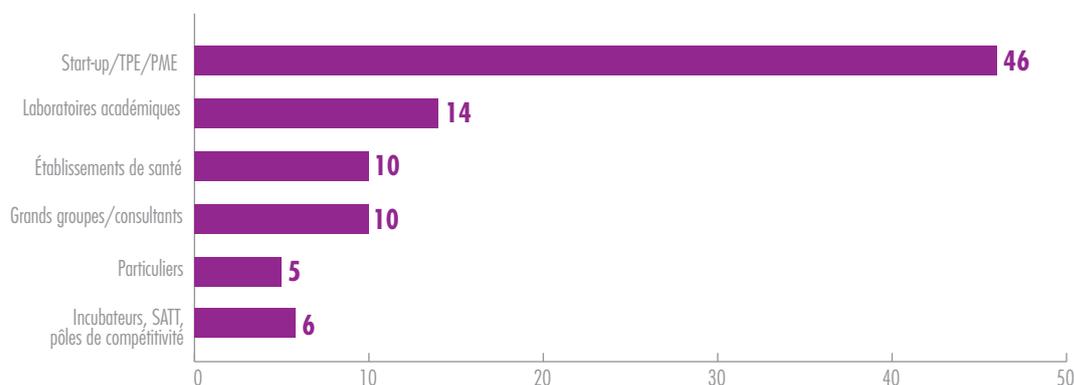
- ◆ des rencontres avec les porteurs de projets innovants, qu'ils soient issus du monde académique ou industriel (start-up, TPE, PME)
- ◆ l'organisation d'une rencontre annuelle avec les PME/TPE et les structures académiques innovantes dans le domaine de la santé
- ◆ la participation de l'Agence aux salons, symposiums et débats en lien avec l'innovation en santé
- ◆ la diffusion d'informations *via* le site Internet de l'ANSM.

Le guichet innovation a été sollicité à 91 reprises en 2013 et a organisé 29 rencontres transversales avec les porteurs de projet et les directions de l'ANSM concernées.

Projets et profil de la structure ayant sollicité le guichet innovation en 2013



Types de projets pour lesquels le guichet innovation a été sollicité (autres = produits cosmétiques, produits non qualifiés par le demandeur au moment du contact, hors produit de santé).



Profil de la structure à l'origine de la demande.

Au-delà de l'organisation de rencontres avec les porteurs de projets, l'ANSM a également des activités de veille de l'innovation et de sensibilisation proactive aux cadres réglementaires applicables au développement des produits de santé. En 2013, elle a organisé 2 journées d'information sur la mise en œuvre de la nouvelle réglementation applicable aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (mars 2013) et sur le cadre réglementaire applicable aux dispositifs médicaux et à ses perspectives d'évolution (novembre 2013).

L'ANSM a également initié des échanges avec les acteurs du soutien à l'innovation et au transfert de technologie, et plus particulièrement avec les incubateurs d'entreprises spécialisés dans le domaine de la santé et les Sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT) mises en place et financées dans le cadre du programme des investissements d'avenir.

L'ANSM est enfin intervenue lors de nombreux colloques, séminaires et tables rondes en lien avec l'innovation dans le domaine de la santé. Elle participe à plusieurs groupes de travail en France et en Europe, et plus particulièrement dans le cadre du réseau européen des guichets innovations de différentes autorités compétentes (Allemagne, Finlande, Royaume-Uni, Suède, Innovation Task Force de l'EMA) qui a été initié en 2013.



Le développement des activités de pharmaco-épidémiologie sur la sécurité des produits de santé

Pour améliorer la vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle, l'ANSM a développé, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, une approche de pharmaco-épidémiologie.

L'Agence s'est ainsi dotée dès 2012 d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé, rattaché début 2013 à la direction de la stratégie et des affaires internationales. Il est composé d'épidémiologistes et de biostatisticiens, afin de réaliser de façon autonome des études de pharmaco-épidémiologie, depuis l'élaboration des protocoles d'études jusqu'à l'analyse critique et la communication des résultats. Les études sont conduites à partir de bases de données disponibles, en particulier les données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), auxquelles l'ANSM a accès depuis septembre 2013, et du Programme de médicalisation des systèmes d'information, données d'hospitalisations (PMSI).

L'obtention tardive de l'accès direct aux données du SNIIRAM et l'activité très forte liée à la surveillance de l'évolution de l'utilisation des contraceptifs en France tout au long de l'année 2013, n'a pas permis de réaliser tout le programme de travail de pharmaco-épidémiologie prévu.

Les études réalisées

Le programme de travail en pharmacoépidémiologie de l'ANSM, lancé en 2013 en collaboration avec la CNAMTS, s'est traduit par :

- ◆ la réalisation d'une étude de cohorte à partir des données du SNIIRAM et du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information, données d'hospitalisations), en collaboration avec l'Assurance maladie, afin d'évaluer le respect des recommandations de prévention de la grossesse chez les femmes débutant un traitement par acitétrine (antipsoriasique tératogène). Cette étude ayant montré que les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer n'étaient globalement pas respectées, l'ANSM a modifié les modalités de prescription en restreignant la prescription initiale annuelle du traitement aux dermatologues
- ◆ la mise en place du programme d'évaluation et de surveillance des contraceptifs oraux combinés (COC) avec :
 - ❖ l'estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux COC
 - ❖ la participation à l'étude de cohorte réalisée par l'Assurance maladie sur le SNIIRAM et le PMSI dans laquelle plus de 4 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans ayant eu au moins un COC remboursé ont été suivies
 - ❖ l'évolution de l'utilisation des COC.

- Faits marquants
- ◆ Étude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer durant la période 2007-2012.

ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE DU PROGRAMME « CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS » RÉALISÉES ET PUBLIÉES EN 2013 PAR L'ANSM

- ◆ Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011 - Rapport (26/03/2013)
- ◆ Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI (Étude de la CNAMTS avec la participation de l'ANSM)
- ◆ État des lieux et évolution de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC) - Rapport (26/03/2013)
- ◆ Évolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de décembre 2012 à mars 2013 - Rapport (29/04/2013)
- ◆ Évolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de décembre 2012 à Avril 2013 - Rapport (30/05/2013)
- ◆ Évolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs décembre 2012 à mai 2013 - Rapport ANSM (26/06/2013)
- ◆ Évolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs décembre 2012 à août 2013 - Rapport ANSM (26/09/2013)
- ◆ Évolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à décembre 2013 - Rapport (05/02/2014).





Les études engagées

Des études pharmaco-épidémiologiques relatives aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont été mises en place. Basées sur différentes sources de données, elles ont pour objet d'évaluer les risques liés à l'utilisation de ces spécialités, notamment les risques hémorragiques. Le suivi des volumes de ventes des NACO est également effectué en parallèle. Les premiers résultats d'études sont ainsi attendus pour la fin du premier semestre 2014.

Concernant les dispositifs médicaux, une étude est en cours sur les facteurs associés aux ré-interventions sur les prothèses totales de genoux.

Dans le domaine des biothérapies, une étude a été engagée portant sur l'estimation du risque de cancer et de lymphome associé au traitement par biothérapies, dont les MICI.

Une étude sur la différence de bénéfice entre ARAll et ACE dans la baisse de morbidité et mortalité liée au blocage du système rénine-angiotensine dans l'hypertension artérielle a été reportée. Enfin, une étude sur le risque d'effets locaux (atteintes dentaires et perforation de la cloison nasale) chez les patients exposés au Fentanyl a été abandonnée au vu des résultats des travaux de faisabilité.

Promouvoir la formation et la recherche en pharmaco-épidémiologie

Parallèlement, l'ANSM souhaite développer la recherche en pharmaco-épidémiologie sur la sécurité d'emploi et l'usage des produits de santé en France. Pour cela, l'Agence va établir des collaborations plus étroites avec des équipes académiques et développer des partenariats sur des objectifs et des missions précises. L'ANSM a ainsi préparé en 2013 un appel à candidatures afin de sélectionner et de financer (sur 4 ans) au maximum 3 plateformes en épidémiologie des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux) indépendantes de l'industrie. Ces plateformes devront conduire des études pharmaco-épidémiologiques sur les bases de données françaises de santé et les très grandes cohortes nationales.

Cet appel à candidature lancé début 2014 s'inscrit dans le cadre de la stratégie nationale de santé du ministère des affaires sociales et de la santé. Il devra également contribuer au renforcement de l'enseignement et de la formation en pharmaco-épidémiologie.



Quelques publications de l'ANSM dans des revues scientifiques

Les travaux scientifiques de l'ANSM et ceux de ses laboratoires donnent lieu chaque année à diverses publications dans les revues scientifiques.

- ◆ **L'éclosion de la thérapeutique médicale en urologie.** D. Maraninchi, J. Emmerich, ANSM. Progrès en urologie (2013) 23, 1199-1200.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.09.006>
- ◆ **Simultaneous Determination of Artesunate and Amodiaquine in Fixed-Dose Combination by a RP-HPLC Method with Double UV Detection: Implementation in Interlaboratory Study Involving Seven African National Quality Control Laboratories.** Le Vaillant Y. et al. Chromatographia. DOI 10.1007/s 10337-012-2241-5.
- ◆ **Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via blood and blood products. The French risk-analysis over the last 15 years. Risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés. L'analyse de risque française au cours des 15 dernières années.** M. Martin a, (ANSM), J.-H. Trouvin (ANSM, Université Paris Descartes). Transfusion Clinique et Biologique, Volume 20, Issue 4, September 2013, Pages 393-394.
<http://authors.elsevier.com/sd/article/S1246782013004825>
- ◆ **Validation of a new ELISA method for *in vitro* potency testing of hepatitis A vaccines.** Morgeaux S., Variot P, Daas A, Costanzo A. PharmeuropaBio & Scientific Notes, 2013-03, pp 64-92.
- ◆ **À relevant *in vitro* ELISA test in alternative to the *in vivo* NIH test for human rabies vaccine batch release.** Richard Gibert, Monique Alberti, Bertrand Poirier, Corinne Jallet, Noël Tordo, Sylvie Morgeaux. Vaccine. Volume 31, Issue 50, 5 December 2013, Pages 6022-6029.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.019>
- ◆ **L'hémovigilance des donneurs de sang en France - The blood donors' haemovigilance in France.** N. Ounnoughene, I. Sandid, M. Carlier, M. Joussemet, N. Ferry. Transfusion Clinique et Biologique 20 (2013) 182-192.
- ◆ **Allergie et transfusion - Transfusion and allergy.** P.-M. Mertes, K. Boudjedir (ANSM) Transfusion Clinique et Biologique 20 (2013) 239-242.



Renforcer les relations avec les parties prenantes

Le soutien aux projets associatifs

En 2013, l'ANSM a lancé pour la deuxième fois un appel à projets compétitif auprès des associations de patients afin de promouvoir des initiatives visant à favoriser le bon usage et la sécurité d'emploi des médicaments et autres produits de santé.

En réponse à l'appel à projets lancé au mois de mars 2013, 38 dossiers ont été reçus parmi lesquels 36 ont été éligibles et ont été évalués par des experts externes indépendants. Chaque dossier a été analysé par un expert médical et un expert issu du monde associatif ou d'une institution. Un avis technique a également été demandé à des représentants de centres régionaux de pharmacovigilance pour les projets déposés dans l'axe 3 qui visaient à accompagner l'auto-déclaration des effets indésirables par les patients.

Dix projets ont été retenus à l'issue de cette procédure de sélection, notamment pour leur impact potentiel en termes de santé publique et leurs qualités méthodologiques. Le montant global des subventions attribuées est de 230 000 euros.

Les 10 projets retenus couvrent les thématiques qui avaient été proposées et qui correspondent à des axes majeurs de l'Agence :

- ◆ optimiser l'information des patients/aidants (6 projets)
- ◆ recueillir des données sur les difficultés pratiques rencontrées par les patients lors de l'utilisation de certaines catégories de produits de santé (1 projet)
- ◆ faciliter la remontée des signalements d'effets indésirables (2 projets)
- ◆ axe libre (1 projet).

Les conventions ont été finalisées avant la fin de l'année pour que les projets puissent être mis en œuvre au début de l'année 2014.

Les comités d'interface ont démarré leurs travaux

L'interface directe entre l'ANSM et les parties prenantes (industriels, associations de patients, professionnels de santé) impliquées par les produits de santé est assurée à travers des comités d'interface qui assurent des échanges réguliers et constructifs sur des questions d'ordre général, dans le respect des règles de transparence qui sous-tendent le fonctionnement de l'Agence.

Les comités d'interface ont été créés et constitués en 2013 par décision du directeur général. Ils associent à parité égale des représentants des parties prenantes et des représentants de l'Agence.

Ces comités d'interface, outre les échanges d'informations réciproques, ont permis de proposer, par exemple, des mesures visant à augmenter la sécurité et la mise à disposition des produits ou encore à mettre en œuvre des échanges dématérialisés et sécurisés avec les industriels.

Le comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'utilisateurs du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé et le comité d'interface avec les professionnels de santé, ont été constitués et ont tenu leurs premières réunions en 2013. Un groupe de travail sur la problématique spécifique de l'information des patients a été constitué et se réunira en 2014.

Comité	Date de création	Nombre de réunions des comités en 2013	Liste des groupes de travail	Nombre total de réunions des groupes de travail en 2013
Comité d'interface avec les représentants des industries des médicaments	14 mars 2013	3	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Information/communication/publicité ◆ Accès précoce à l'innovation ◆ Renforcement de la sécurité des médicaments post AMM ◆ Pratiques industrielles ◆ Ruptures d'approvisionnement et défauts qualité ◆ Amélioration des processus 	16
Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries des produits à finalité cosmétique	12 avril 2013		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Pratiques industrielles ◆ Modalités d'interaction entre les organisations professionnelles et l'ANSM en dehors du champ de l'inspection ◆ Cosmétovigilance ◆ Recommandations de bon usage des produits cosmétiques 	2
Comité d'interface avec les représentants des industries des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	21 mai 2013	2	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Pratiques industrielles ◆ Vigilance ◆ Accès à l'innovation ◆ Communication transparence 	3
Comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'utilisateurs du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé	05 juin 2013	2	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Information des patients 	
Comité d'interface avec les professionnels de santé	09 août 2013	1		



Partenariat et conventions

L'ANSM développe de nombreuses actions en partenariat avec d'autres opérateurs publics, des universités, des organismes professionnels. Ces collaborations et échanges se réalisent le plus souvent dans le cadre de conventions et d'accords-cadres. Au niveau international, de nombreuses coopérations et échanges sont fixés par des conventions avec d'autres agences du médicament ou des États.

En 2013, l'ANSM a conclu 12 nouvelles conventions dont une à l'international (Algérie). Certaines consacrent des collaborations nouvelles, d'autres renouvellent des partenariats plus anciens. Des conventions ont ainsi été signées avec le Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM) et avec la Fédération des spécialités médicales (FSM) pour promouvoir des travaux relatifs à la surveillance, à l'évaluation du rapport bénéfice/risque et pour optimiser la qualité et la sécurité des soins.

Un accord-cadre a notamment été conclu avec l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) sur les questions de radioprotection. Des conventions de coopération ont également été signées avec la direction générale des douanes et droits indirects (DGDDI), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (ANSES), l'Agence de la biomédecine (ABM), ainsi qu'avec l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et la Haute Autorité de Santé (HAS) en vue de la mise en œuvre de la base de données publique du médicament.

Plus d'une trentaine d'autres conventions, signées avant 2013 étaient en cours d'application en 2013, avec des opérateurs publics (EFS, INSERM, ASIP, CNAMTS...), des organismes professionnels (CNOP), des universités, des organismes internationaux (EMA, OMS, EDQM...), des agences d'autres États (Serbie, Croatie, Royaume-Uni, Brésil, États-Unis, Japon, Chine...) ou parfois même des États (Canada, Liban).

L'ANSM dans le système de santé publique et participation à stratégie nationale de santé

La participation aux plans de santé publique

L'ANSM accompagne la politique de santé publique, en participant à différents plans ou programmes nationaux, piloté par le ministère chargé des affaires sociales et de la santé.

La direction générale de la santé a mis en place depuis plusieurs années différents plans de santé publique afin d'améliorer la prévention et la sécurité sanitaire. L'Agence est particulièrement sollicitée dans les plans portant sur les maladies chroniques et les risques infectieux. Elle participe aux comités de pilotage des plans et apporte son expertise en matière de produits de santé (médicaments chimiques, vaccins, tests de diagnostic...) et sur les modalités de leur utilisation.

L'Agence a participé activement en 2013 aux comités nationaux de suivi des plans de lutte contre le VIH/IST et les hépatites. Elle a été sollicitée pour le plan Alzheimer, pour améliorer le bon usage des médicaments et piloter la mesure concernant la surveillance des accidents iatrogènes médicamenteux. Elle a été très fortement impliquée sur la problématique de l'antibio-résistance, dans le 3^e plan national d'alerte sur les antibiotiques, afin de réduire l'utilisation des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances.

Depuis mai 2013, l'ANSM collabore au programme national d'action contre le suicide et travaille, dans le cadre d'un groupe dédié, sur de nouvelles propositions visant à limiter l'accès aux moyens létaux. Enfin, elle a participé à l'actualisation du plan national canicule qui a affiné en 2013 les réponses aux différents niveaux d'alertes.

Au total, pour l'année 2013, l'Agence a participé à 20 comités de pilotage ou de suivi des différents plans de santé public.

La participation à la prise en charge des menaces sanitaires majeures

Dans le cadre de la loi du 5 mars 2007, l'ANSM participe à la préparation du système de santé aux menaces sanitaires de grande ampleur, qu'elles soient accidentelles, volontaires ou épidémiques.

Cette activité englobe les risques liés au terrorisme, qui font l'objet d'un plan intergouvernemental piloté par le SGDSN. L'Agence est impliquée dans les volets Biotox (risque biologique), Piratox (risque chimique) et Piratom (risque radiologique) en participant notamment au Conseil Scientifique du réseau des laboratoires Biotox-Piratox qui regroupe les laboratoires en charge d'analyser les prélèvements humains, animaux ou provenant de l'environnement, en cas de menace biologique ou chimique. L'Agence a également participé à l'actualisation des différents plans de menaces biologiques (pandémie grippale, variole) ainsi qu'aux exercices associés (Secnuc 13 et pandémie 13). Enfin, l'ANSM a participé activement à la refonte de la directive nationale de sécurité relative aux produits de santé, qui a permis d'actualiser la liste des médicaments dit « indispensables » en cas de pandémie ou de crise sanitaire.

Dans le cadre d'une convention tripartite avec la DGS et l'EPRUS, qui est l'établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires, l'Agence apporte son expertise sur le suivi de la qualité de certains médicaments entrant dans les stocks stratégiques de l'État (Tamiflu, vaccins...). Comme chaque année, une campagne de contrôle en laboratoire de ces produits a été mise en œuvre par l'Agence et les résultats ont été transmis en décembre 2013 à la DGS, propriétaire des stocks et à l'EPRUS qui en assure la gestion. Les décisions concernant le renouvellement et l'inclusion de nouveaux médicaments et dispositifs médicaux sont prises par la DGS après consultation de l'ANSM. Les relations avec l'EPRUS ont été renforcées en 2013, avec la création de la commission consultative « conduite et moyens sanitaires opérationnels » de l'EPRUS, dont fait partie l'ANSM et qui travaille sur les thématiques de préparation aux urgences sanitaires.



La participation à la mise en œuvre de la stratégie nationale de santé

L'ANSM est engagée dans la mise en œuvre des différents volets de la stratégie nationale de santé annoncée en septembre 2013 par la ministre des affaires sociales et de la santé. L'Agence a participé en 2013 à plusieurs comités de pilotage et groupes de travail mis en place par le ministère et a formulé des propositions, en particulier sur la réorganisation des vigilances des produits de santé dont elle assure la régulation, sur les simplifications administratives relevant de son périmètre de compétences ou encore sur l'accessibilité des données de santé.

L'ANSM a été en première ligne dans le développement de la base de données publique sur le médicament, qui s'inscrit dans le troisième volet (démocratie sanitaire) de la stratégie nationale de santé, et dont la forte fréquentation depuis son ouverture confirme le besoin d'une information de référence, accessible et lisible pour le grand public.

Les activités juridiques et réglementaires

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national et européen. En 2013, l'Agence a contribué à l'élaboration de 18 textes européens dont 13 (relatifs aux médicaments, dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro* et produits cosmétiques) ont été adoptés. Les 5 textes en cours de préparation en 2013 portaient sur les dispositifs médicaux, les dispositifs de diagnostic *in vitro*, les essais cliniques.

Au niveau national, l'Agence a participé à l'élaboration de 111 textes : 72 (dont 10 textes relatifs aux répertoires des génériques) sont parus en 2013 et 39 étaient encore en cours de préparation en 2013.

En 2013, l'ANSM a prononcé 8 décisions de police sanitaire, elles ont visé très majoritairement des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* mis sur le marché en infraction avec la réglementation en vigueur les concernant.

Les contentieux jugés et les décisions rendues

L'ANSM a reçu en 2013, 48 requêtes liées aux décisions qu'elle prend. En outre, plus d'une centaine de requêtes sont en cours devant les juridictions.

Le nombre d'affaires jugées par le juge administratif est en nette augmentation avec 40 décisions rendues en 2013, ce chiffre gravitait autour d'une vingtaine les années précédentes. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet

Décisions rendues en 2013	Rejet	Annulation/ condamnation
Contentieux relatif à l'exercice des missions régulatrices de l'Agence	33	1
Contentieux institutionnel	5	1

Tous contentieux confondus	Rejet/désistement	Annulation/condamnation
2013	36	2
2012	24	0
2011	17	0
2010	20	6
2009	14	1
2008	17	3
2007	12	5
2006	17	4



Renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international

◆ Pierre Démolis, ANSM, élu vice-président du CHMP - octobre 2013

Faits marquants



Les travaux européens

L'ANSM est partie prenante des différents comités européens pour l'évaluation et la surveillance des médicaments

La participation aux travaux du comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP)

Le comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) est l'instance européenne qui évalue en vue de leur autorisation dans le cadre de la procédure centralisée les médicaments qui arrivent sur le marché ou font l'objet de modifications de leur emploi (restriction, extension d'indications) et de leurs conditions de prescription et de délivrance. Le CHMP, qui se réunit chaque mois, émet des avis sur la base desquels la Commission européenne prend les décisions (octroi d'AMM...).

Chaque État membre de l'Union européenne participe au CHMP et les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales. Depuis le mois d'octobre 2013, l'ANSM assure la vice-présidence du CHMP (Dr Pierre Demolis).

Au sein de l'ANSM, dans le cadre de la nouvelle organisation, une cellule spécifique coordonne l'évaluation interne des dossiers discutés au CHMP et assure la cohérence des positions françaises devant les instances européennes.

En 2013, le CHMP a émis 81 avis positifs pour de nouvelles AMM, incluant 38 produits contenant des principes actifs considérés comme des nouvelles entités moléculaires, n'ayant jamais été mis sur le marché. Le nombre de médicaments génériques proposés est resté stable par rapport à 2012 (20 et 19 AMM, respectivement) mais en diminution par rapport aux années précédentes.

Onze avis favorables ont été émis pour les médicaments destinés au traitement de maladies orphelines en 2013 (voir chapitre suivant COMP) et 2 nouveaux produits de thérapie innovante ont reçu un avis positif (voir chapitre suivant CAT).

En 2013, les premiers biosimilaires d'anticorps monoclonaux (Inflectra et Remsima, version biosimilaire du Remicade) ont été autorisés.

L'AMM conditionnelle ou l'AMM pour circonstances exceptionnelles ont été recommandées pour 9 spécialités afin de faciliter et d'accélérer leur mise sur le marché. Deux programmes d'utilisation compassionnelle ont été recommandés en 2013 dans le traitement de l'hépatite C (Sofosbuvir, Daclatasvir).

Par ailleurs, le CHMP a émis un avis négatif pour 7 produits en 2013, dont deux ont été transformés en avis positif après réexamen des dossiers auxquels des éléments complémentaires avaient été apportés. Huit dossiers ont été retirés par les firmes avant l'avis final du CHMP.

Le nombre des évaluations initiales débutées en 2013 est en diminution par rapport à l'année précédente : 79 applications en 2013 contre 95 en 2012, essentiellement en raison de la baisse du nombre de demandes d'AMM pour des génériques et des biosimilaires.

Les domaines thérapeutiques les plus actifs

Une analyse des avis du CHMP par gamme thérapeutique montre que les thérapies ciblées et les inhibiteurs de tyrosine kinase continuent à occuper une place de choix parmi les nouvelles entités moléculaires évaluées dans des indications en oncologie. Ainsi, 16 nouveaux médicaments dans le traitement du cancer ont obtenu une AMM, dont 12 contiennent une nouvelle substance active. La majorité de ces produits sont des thérapies ciblées qui s'adressent à des tumeurs particulièrement sensibles à un mécanisme d'action précis.

Le domaine des maladies infectieuses a vu l'enregistrement de 4 nouvelles substances dans le traitement des sujets atteints de VIH et 3 dans le traitement de la tuberculose multirésistante. Dans le domaine du diabète, 5 nouveaux produits dont 4 sont de nouvelles substances ont été autorisés.

Les évaluations portées par l'ANSM

◆ Les procédures finalisées en 2013

Sur l'ensemble des demandes d'AMM finalisées par l'agence européenne des médicaments pour l'année 2013, la France a été rapporteur 2 fois (Stayveer dans l'HTAP, Xeljanz dans l'arthrite rhumatoïde - opinion négative) et co-rapporteur 7 fois (Defitelio, médicament orphelin dans la maladie veino-occlusive, Erivedge dans le cancer cutané baso-cellulaire, Provenge, thérapie innovante dans le cancer de la prostate, Stribild, Tybost et Vitekta dans l'HIV, et Qsiva dans l'obésité-opinion négative).

◆ Les procédures initiées en 2013

Quatre-vingt-dix dossiers de demande d'AMM en procédure centralisée ont été proposés en 2013, dont 81 dossiers princeps et 9 dossiers génériques. Parmi ces 90 dossiers, la France a été désignée rapporteur ou co-rapporteur pour 7 dossiers :

- ❖ Akynzeo anti-émétique
- ❖ Rixubis, facteur IX de coagulation recombinant
- ❖ Heparesc, thérapie cellulaire des anomalies congénitales du cycle de l'urée (thérapie innovante)
- ❖ Kyprolis anticorps monoclonal dans le traitement du myélome multiple (médicament orphelin)
- ❖ Olaparib premier inhibiteur PARP proposé pour une AMM en Europe, dans le cancer de l'ovaire
- ❖ Oncaspar asparaginase destinée au traitement des leucémies aiguës
- ❖ Sofosbuvir/Ledipasvir dans l'hépatite C.

La France a également été le rapporteur pour 2 dossiers en réexamen : Defitelio en hématologie pour le traitement des maladies veino-occlusives liées aux greffes de moelle osseuse et Masican dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et le rapporteur pharmacovigilance pour 2 dossiers génériques : Rivastigmine Actavis et Rivastigmine 3M.



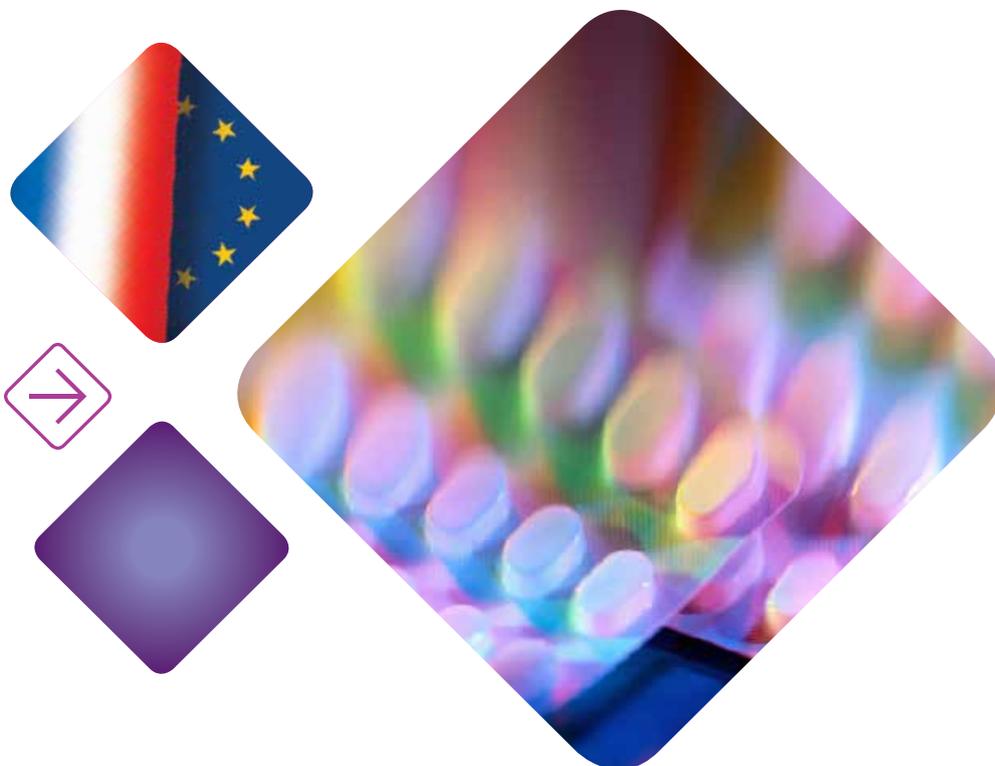
Renforcer la stratégie nationale
et l'engagement de l'Agence
à l'international

La participation aux travaux du comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)

L'ANSM est pleinement impliquée dans les travaux du comité européen pour l'évaluation des risques en matière pharmacovigilance (PRAC), dont l'Agence européenne des médicaments assure le secrétariat. La mise en place du PRAC, en juillet 2012, a concrétisé l'une des plus importantes dispositions de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance qui a pour objectif de renforcer le système de pharmacovigilance au niveau de l'Union européenne. Le PRAC permet de clarifier les rôles et les responsabilités des parties prenantes en matière de pharmacovigilance afin de prendre des mesures de gestion efficaces et rapides face aux enjeux de sécurité sanitaire. Il compte parmi ses membres des représentants de professionnels de santé et de patients.

En 2013, 21 procédures d'arbitrage, déclenchés par les États membres de l'Union européenne ou la Commission européenne, ont été évaluées et discutées dans le cadre du PRAC. Parmi celles-ci, 7 sont/ont été portées par la France qui a été désignée État rapporteur ou co-rapporteur.

Par ailleurs, 1 565 dossiers ont été inscrits à l'agenda du PRAC et la France a été désignée rapporteur ou co-rapporteur pour 200 d'entre eux.





Les 21 procédures d'arbitrage évaluées dans le cadre du PRAC en 2013

- ◆ **Tétrazépam** – article 107i initié par la France (co-rapporteur). Issue : retrait des AMM des médicaments à base de tétrazépam
- ◆ **Association laropirant/acide nicotinique** – article 20 initié par la Commission européenne. Issue : suspension des AMM contenant cette association
- ◆ **Association cyprotérone/éthinyloestradiol** – article 107i initié par la France (co-rapporteur). Issue : modification des indications et renforcement des informations de sécurité des médicaments contenant cette association
- ◆ **Contraceptifs hormonaux combinés dits « de 3^e et 4^e générations »** – article 31 initié par la France, (co-rapporteur). Issue : modification des indications et renforcement des informations de sécurité, introduction de nouvelles mesures de minimisation de risque et demande d'études complémentaires pour ces médicaments
- ◆ **Hydroxyéthylamidon** – article 31 puis 107i initiés respectivement par l'Allemagne et le Royaume-Uni. Issue : modification des indications et informations de sécurité, et demande d'études complémentaires pour ces médicaments
- ◆ **Flupirtine** – article 107i initié par l'Allemagne. Issue : restriction des indications et renforcement des informations de sécurité des médicaments à base de flupirtine
- ◆ **Dompéridone** – article 31 initié par la Belgique, (France rapporteur). Issue : en attente de la décision de la Commission européenne
- ◆ **Acide nicotinique** – article 31 initié par le Danemark. Issue : restriction des indications et renforcement des informations de sécurité des médicaments à base d'acide nicotinique
- ◆ **Octocog alfa** – article 20 initié par la Commission européenne. Issue : renforcement des informations de sécurité de ces médicaments
- ◆ **Diacérine** – article 31 initié par la France (co-rapporteur). Issue : en attente de la décision de la Commission européenne
- ◆ **Diclofénac** – article 31 initié par le Royaume-Uni. Issue : renforcement des informations de sécurité des médicaments à base de diclofénac
- ◆ **Almitrine** – article 31 initié par la France (co-rapporteur). Issue : retrait des AMM des médicaments à base d'almitrine
- ◆ **Codéine** – article 31 initié par le Royaume-Uni. Issue : modification des indications et renforcement des informations de sécurité des médicaments à base de codéine utilisés chez les enfants
- ◆ **Médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine** – angiotensine – article 31 initié par l'Italie. Issue : en attente de l'opinion du CHMP
- ◆ **Strontium ranélate** – article 20 initié par la Commission européenne. Issue : maintien de l'AMM avec renforcement des informations de sécurité
- ◆ **Agonistes des récepteurs bêta d'action courte** – article 31 initié par l'Italie. Issue : suspension de certaines formes pharmaceutiques et restriction d'indications et renforcement des informations de sécurité pour d'autres formes pharmaceutiques de médicaments contenant des bêta2-mimétiques d'action courte et utilisés dans la menace d'accouchement prématuré
- ◆ **Solution pour nutrition parentérale NUMETAH®** – article 107i initié par la Suède. Issue : suspension de l'AMM pour la forme à 13 % et maintien de l'AMM pour la forme à 16 % sous réserve du renforcement des informations de sécurité et de la mise en place d'une étude complémentaire
- ◆ **Zolpidem** – article 31 initié par l'Italie. Issue : en attente de la position du CMDh
- ◆ **Bromocriptine** – article 31 initié par la France, (co-rapporteur). Issue : en cours d'évaluation
- ◆ **Valproate de sodium** – article 31 initié par le Royaume-Uni. Issue : en cours d'évaluation
- ◆ **Ponatinib** – article 20 initié par la Commission européenne. Issue : en cours d'évaluation.



La participation aux travaux du comité européen des thérapies innovantes (CAT)

Le comité européen des thérapies innovantes (CAT), placé auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) est l'instance européenne chargée de :

- ◆ donner un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapie innovante (médicaments de thérapie cellulaire somatique, médicaments de thérapie génique, produits issus de l'ingénierie tissulaire) soumis à l'approbation finale du CHMP. Les médicaments de thérapie innovante sont évalués dans le cadre de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché
- ◆ donner un avis sur la classification des médicaments de thérapie innovante
- ◆ contribuer aux avis scientifiques portant sur les médicaments de thérapie innovante.

En 2013, le CAT a rendu 23 avis sur des classifications, 1 sur la certification des données relatives à la qualité et à la préclinique pour une petite et moyenne entreprise développant un médicament de thérapie innovante. 36 avis scientifiques ont fait l'objet d'une discussion, ainsi que 7 plans d'investigation.

Le CAT a rendu un avis favorable sur 2 demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de thérapie innovante : Maci, chondrocytes autologues combinés à un dispositif médical pour l'arthrose du genou et Provenge, immunothérapie cellulaire autologue pour le cancer de la prostate.

Depuis 2005, sur les 10 demandes d'autorisation de mise sur le marché déposées pour des médicaments de thérapie innovante, 4 ont abouti à une autorisation de mise sur le marché : une pour un produit issu de l'ingénierie tissulaire (Chondrocelect), une pour un médicament de thérapie génique (Glybera), une pour un médicament de thérapie innovante (Maci) et une pour un médicament de thérapie cellulaire (Provenge).

La participation aux travaux du comité des médicaments orphelins (COMP)

Le comité des médicaments orphelins (COMP), placé auprès de l'Agence européenne des médicaments est chargé d'examiner les demandes de désignations déposées par des personnes physiques ou morales souhaitant développer des médicaments destinés au traitement de maladies rares, appelés médicaments « orphelins ».

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.

Chaque État membre de l'Union européenne contribue au COMP et l'ANSM y est représentée. Elle participe à l'évaluation de ces demandes, veille à l'application du règlement européen et assure la liaison avec les laboratoires pharmaceutiques souhaitant développer ce type de médicaments.

L'ANSM fortement engagée dans la gouvernance européenne

L'ANSM a assuré la représentation française au Conseil d'administration de **l'agence européenne des médicaments (EMA)**. Une délégation conduite par le directeur général a été reçue à Londres en septembre 2013 par la direction de l'EMA afin de présenter les évolutions en cours à l'ANSM et de confirmer la volonté de fort investissement dans les travaux au sein de l'agence européenne.

Une nouvelle gouvernance des projets informatiques européens sous l'égide du Conseil d'administration de l'EMA avec le réseau des Chefs d'agences (HMA) a été mise en place. L'Agence participe à la nouvelle instance de pilotage qui regroupe les directeurs de systèmes d'information des agences nationales, qui définiront dorénavant les priorités et le calendrier du développement des projets informatiques européens.

L'ANSM a assuré le pilotage du groupe européen de mise en œuvre de la soumission électronique à l'EMA. Elle a notamment conduit la consultation des agences européennes et des associations européennes d'industriels du médicament sur une proposition de feuille de route pour la dématérialisation harmonisée de la soumission du dossier d'AMM.

L'ANSM a, par ailleurs, initié une phase pilote de test du portail européen (CESP), développé par le réseau HMA pour la soumission électronique de dossiers, pour la réception, dans un premier temps, des soumissions de variations d'AMM de médicaments génériques (lire aussi chapitre, page 197).

L'Agence a participé activement au **réseau européen des chefs d'agences (HMA)** qui a conduit divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de la législation ou à conforter des stratégies communes :

- ◆ supervision de l'activité du Groupe de coordination des procédures européennes de reconnaissance mutuelle et décentralisée
- ◆ suivi de la mise en œuvre de la législation de pharmacovigilance
- ◆ contribution à la mise en place de la directive médicaments falsifiés pour contribuer à la sécurisation de la fabrication des substances actives des produits autorisés dans l'Union européenne provenant des pays tiers
- ◆ ouverture d'une réflexion sur les modalités futures de fonctionnement du réseau de chefs d'agences et ses orientations stratégiques.

Concernant le **réseau européen des autorités compétentes sur les dispositifs médicaux**, l'Agence a participé à un groupe de travail chargé de préparer pour 2014 une nouvelle gouvernance du réseau, nécessaire pour préparer la mise en œuvre des nouveaux règlements européens en cours de négociation.



L'année 2013 a vu dans ce secteur la mise en œuvre avec succès du plan d'action lancé par la Commission européenne avec les autorités compétentes dans la suite de la crise des prothèses mammaires PIP, avec deux avancées majeures :

- ◆ la mise en œuvre des audits des Organismes notifiés (ON) conjointement par des experts de l'autorité nationale, d'autres pays et de la Commission. L'ON français, le LNE G/MED, a été inspecté selon cette nouvelle procédure. Et l'agence a participé à une inspection dans un autre pays de l'Union européenne
- ◆ l'organisation par la Commission de réunions téléphoniques mensuelles pour faciliter la collaboration en matière de vigilance. L'ANSM a également présidé dans ce contexte une « task force » consacré à la réévaluation des prothèses de hanche à couple métal/métal.

Enfin, l'Agence a poursuivi sa participation au titre de la délégation européenne au forum international des régulateurs des DM (IMDRF) qui était sous présidence européenne.

Le nombre de jours de missions des agents de l'ANSM à Londres, Bruxelles et Strasbourg a été de 1 260 pour l'année 2013. C'est l'activité à Londres, siège de l'Agence européenne des médicaments, qui est la plus importante avec 811 jours de missions cumulés. Vient ensuite Strasbourg, siège du Conseil de l'Europe, avec 255 jours de missions cumulés, puis Bruxelles, siège du Conseil européen et de la Commission européenne, avec 194 jours de missions.

La négociation des projets de règlements européens

L'année 2013 a été marquée par une très intense participation aux côtés de la direction générale de la santé aux négociations au sein du Conseil de l'Union européenne, concernant 3 règlements européens très importants, représentant au total 54 séances de travail à Bruxelles.

Le règlement sur les essais cliniques des médicaments

Le projet de règlement relatif aux essais cliniques des médicaments, révisant la directive 2001/20, a fait l'objet en 2013 de 27 réunions du groupe de travail produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux du Conseil de l'Union européenne. Ce qui a représenté une très forte activité de coordination interne et avec la direction générale de la santé. À partir de l'été 2013, un fort investissement dans des travaux communs avec des délégations d'autres pays a permis d'obtenir des améliorations importantes du texte, notamment pour ce qui concerne les délais d'évaluation, beaucoup trop réduits dans la proposition initiale de la Commission européenne. L'essentiel des travaux a été finalisé en fin d'année 2013 pour une adoption en avril 2014.

Les règlements sur les dispositifs médicaux

L'ANSM a poursuivi sa participation active à la négociation en cours des nouveaux règlements européens relatifs à la mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), qui apporteront des renforcements très significatifs pour la sécurité sanitaire. L'un des enjeux principaux est de faire progresser l'évaluation du rapport bénéfice/risque préalable à la mise sur le marché et la surveillance au cours de la vie du produit, notamment pour les dispositifs médicaux implantables ou plus généralement à visée thérapeutique. Ces deux projets de règlement ont fait l'objet de 13 réunions du groupe de travail produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux du Conseil de l'Union européenne, ainsi que de 6 réunions d'experts sur des annexes. Là encore, une intense coordination interne et avec la direction générale de la santé a été nécessaire. Les travaux se poursuivront probablement une bonne partie de l'année 2014.

Redevances pour les activités de pharmacovigilance

Des travaux sur une proposition de règlement relatif aux redevances dues à l'Agence européenne des médicaments pour la conduite d'activités de pharmacovigilance concernant les médicaments à usage humain se sont également déroulés en 2013.

Le groupe de travail « produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux » du Conseil de l'Union européenne s'est réuni 8 fois pour examiner la proposition et un document reflétant l'état des discussions a été transmis à la Présidence grecque fin décembre 2013. Ces dispositions, très attendues dans la suite de la nouvelle législation sur la pharmacovigilance, sont destinées notamment à permettre le financement des activités nationales de rapporteur et co-rapporteur au PRAC. Elles devraient être adoptées en 2014.





Renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international



Les actions de coopération internationale

Les activités de coopération multilatérale

QUELQUES CHIFFRES

- ◆ Nombre de missions de coopération réalisées : 14 missions dont 9 pour le compte de l'OMS
- ◆ Nombre de stagiaires reçus : 36 stagiaires de 12 pays
- ◆ Nombre de délégations reçues : 85 représentants en provenance de 19 pays.

Faits marquants

Coopération entre agences internationales

L'ANSM a participé au 8^e sommet annuel des « **Heads of Medicines Regulatory Agencies** » qui s'est déroulé à Amsterdam en décembre 2013. Ce sommet jusque-là informel s'est organisé en réseau dénommé ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities). L'objectif stratégique est le développement d'une coopération effective sans dupliquer ce qui fait déjà l'objet d'initiatives internationales (ICH, PIC/S, ...). Parmi les travaux engagés, l'Agence participe désormais à deux groupes relatifs aux médicaments génériques et aux inspections BPF.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, la présidence du **forum international des régulateurs** (IMDRF) a été assurée par l'Europe en 2013. L'ANSM fait partie de la délégation européenne aux côtés de la Commission européenne, de l'Allemagne et de la Pologne. L'Agence a contribué à l'organisation de la 3^e réunion du comité directeur qui s'est tenue à Nice en mars 2013. Les principaux thèmes en cours de développement concernent les échanges de vigilance, le développement de l'UDI (Unique Device Identification), les logiciels dispositifs médicaux et la reconnaissance entre régulateurs des audits des fabricants.

Coopération avec l'OMS

Les activités pour la préqualification des médicaments, des vaccins, de réactifs et les Laboratoires nationaux de la qualité se sont poursuivies en 2013. En matière de vaccins, l'Agence a participé à une mission d'évaluation d'un producteur Indien (vaccin contre la rage) et a réalisé par ailleurs 24 contrôles de lots. L'OMS a sollicité l'ANSM pour qu'elle intègre le statut de centre collaboratif comme ses collègues du NIBSC (Royaume-Uni), du PEI (Allemagne) ou la FDA (USA).

L'ANSM continue de participer au réseau BRN (Blood Regulators Network) créée en 2006 à la demande de l'ECBS de l'OMS, qui regroupe : Australie, Canada, Allemagne, Japon, USA, Suisse, France. Les objectifs sont l'échange d'information sur les risques émergents liés aux produits sanguins, l'harmonisation des exigences réglementaires.

Coopération avec l'Afrique francophone

Le réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle des médicaments s'est réuni à l'Agence en avril 2013. Deux nouveaux pays (République Démocratique du Congo et Burundi) ont rejoint le réseau qui regroupe dorénavant 15 pays ainsi que des représentants institutionnels (OMS, EDQM, AFD et UEMOA). Le programme d'actions 2013-2014 a été établi et implique une collaboration de l'ANSM avec l'OMS pour la réalisation de visites conjointes d'état des lieux et d'assistance technique. Une session de formation a été organisée à Tunis au printemps 2013 sur la chromatographie en phase liquide par des formateurs de la direction des contrôles de l'ANSM, à laquelle 10 pays ont participé. Une plate-forme interactive gérée par l'ANSM est à la disposition de tous les membres du réseau et a pour objectif de favoriser les échanges. Comme chaque année, une étude collaborative a été proposée aux membres du réseau pour leur permettre d'apprécier leur compétence technique. En 2013, il s'agissait du dosage de l'association artémether/luméfantine.





Coopérations multilatérales techniques et scientifiques

L'Agence a participé aux travaux de l'**International Conference on Harmonisation (ICH)** sur d'une part, le Guide sur les impuretés/métaux (Q3D) et sur le Document technique commun électronique pour les demandes d'AMM (regulated products submission / eCTD).

L'implication de l'ANSM dans les travaux **Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)** s'est poursuivie, notamment sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication et de distribution des médicaments, des substances actives, du sang, des tissus et cellules, mais également dans le domaine de la gestion du risque par la qualité. En 2013, l'ANSM a participé aux réunions du bureau exécutif, du comité des officiels, ainsi qu'à l'évaluation d'agences nationales. Fin 2013, le PIC'S comprenait 43 agences nationales (adhésion en 2013 des autorités de Taiwan et de Nouvelle-Zélande).

L'Agence a été impliquée dans les travaux de la **direction européenne de la qualité des médicaments (DEQM)** du Conseil de l'Europe, qui réunit 37 États membres et 24 pays observateurs. L'Agence participe aux travaux du réseau des Official Medicines Control Laboratories (OMCL), de la Pharmacopée européenne et de la certification européenne.

L'ANSM, en tant qu'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits à caractère stupéfiant et psychotrope participe à la **Commission des stupéfiants de l'ONU**, et établit un rapport annuel à destination de l'OICS (Organe International de contrôle des Stupéfiants).

Les activités de coopération bilatérale

Les activités bilatérales avec les autorités compétentes nationales de pays tiers se sont poursuivies dans le cadre de conventions bilatérales précédemment signées, notamment :

- 1 **les États-Unis** : avec de nombreux échanges d'information aussi bien sur les médicaments que les dispositifs médicaux ou les produits cosmétiques (rapports d'inspections, données d'essais cliniques, identification de sites alternatifs de fabrication, rappels de lots, RTU...) dans le cadre de l'accord de confidentialité
- 2 **le Japon** : dans le cadre de la convention de confidentialité signée fin 2012, l'ANSM reçoit régulièrement des modifications de profil de tolérance de médicaments et a rencontré en 2013, à plusieurs reprises, ses homologues de l'agence, le PMDA, et du Ministère de la santé japonais pour échanger et faire le point sur les actualités dans leurs institutions respectives
- 3 **la Chine** : l'ANSM est intervenue lors de la cinquième session du comité de pilotage franco-chinois de l'accord intergouvernemental sur les médecines traditionnelles et Populaire de Chine, organisée à Paris du 21-22 avril 2013, afin d'améliorer la compréhension mutuelle sur la réglementation des médicaments à base de plantes
- 4 **le Brésil** : la coopération sur les organes, tissus et cellules s'est poursuivie en 2013 ainsi que des échanges d'informations sur divers sujets

- 5 **la Russie** : les 2^{es} assises de la coopération franco-russe en santé ont été organisées en février 2013 à Paris, en présence de la ministre russe, avec participation de l'ANSM sur les perspectives de coopération en matière de circulation des médicaments et de lutte contre les médicaments falsifiés
- 6 **le Liban** : dans le cadre d'un protocole de coopération entre le ministère français du travail, de l'emploi et de la santé et le ministère libanais de la santé publique, signé en novembre 2011, et d'une convention bilatérale entre l'ANSM et le Ministère de la santé publique de la République libanaise signée en janvier 2011 pour 3 ans, les échanges sur les médicaments génériques et les dispositifs médicaux se sont poursuivis ; avec notamment l'accueil de stagiaires venus se former sur les dispositifs médicaux, la relecture de procédures et de projets de réglementation libanaise ainsi que l'animation d'une session de formation à Beyrouth.

Les négociations engagées en 2012 avec la **Corée du sud** ont avancé pendant toute l'année 2013 pour aboutir à une première rencontre de haut niveau à la réunion HMRA d'Amsterdam et à la signature, début 2014, d'un mémorandum de collaboration permettant l'échange d'informations confidentielles.

Enfin, plusieurs **délégations** ont également été reçues, notamment du Vietnam, du Japon pour des échanges sur des points techniques particuliers (lutte contre la contrefaçon ...). À la demande de la Malaisie, des stagiaires ont été accueillis en avril 2013 pendant 10 jours, dans le domaine des thérapies géniques et cellulaires.



2013

Rapport d'activité



5

Renforcer la modernisation de l'ANSM

Les ressources humaines	185
Le renforcement du pilotage	192
La modernisation des outils de travail.....	195
Le budget.....	199





L'ANSM a repris les missions importantes et diversifiées de l'Afssaps auxquelles se sont ajoutées de nouvelles responsabilités définies par la loi du 29 décembre 2011, ainsi que les nouvelles missions issues de la transposition de nouvelles directives européennes relatives à la pharmacovigilance, à la contrefaçon dans le domaine des produits de santé, et plus récemment aux dispositifs médicaux et aux essais cliniques.

Les ressources complémentaires nécessaires à la mise en œuvre des nouvelles obligations réglementaires avaient été chiffrées à 80 ETP. Après un renforcement de net de 25 ETP en 2012, le plafond d'emploi a été maintenu en 2013 au même niveau que l'année précédente et 10 emplois hors plafond ont été supprimés par la loi de finances.

Dans ce contexte et dans une perspective plus générale qui laisse entrevoir une diminution de l'emploi public, l'Agence a entrepris un vaste programme d'optimisation de ses ressources internes. Une très importante refonte de son organisation interne, qui a concerné 80 % de ses effectifs, a été réalisée en 2012 et consolidée en 2013. Elle a permis de redéployer et de réallouer les ressources en fonction des nouvelles priorités stratégiques et de faire partiellement face aux nouvelles obligations réglementaires.

L'optimisation des ressources humaines ne suffira toutefois pas pour permettre à l'Agence de faire face, sur la durée, à ses larges responsabilités. Les actions d'amélioration de l'efficacité ont été renforcées en 2013 comme la montée en compétences des agents à travers un effort très important de formation, la modernisation des systèmes d'information, mais également une réflexion concernant les simplifications administratives et le périmètre des missions de l'Agence.

En 2013, la Cour des Comptes a également engagé un contrôle sur la période 2005-2012, opération qui a fortement mobilisé et impliqué les équipes. Les conclusions de ce contrôle sur la gestion de l'agence comptable d'une part, sur la gestion de l'Agence dans son ensemble d'autre part, ne seront connues que courant 2014.



Les ressources humaines

L'optimisation des ressources humaines

Pour mener à bien ses missions de sécurité sanitaire, l'ANSM s'appuie sur un effectif physique de 1072 agents au 31 décembre 2013, correspondant à 1008 équivalents temps plein (ETP).

En 2013, le plafond d'emploi a été maintenu au niveau 2012 (1003 ETPT) et 10 emplois hors plafond ont été supprimés en loi de finances. Toutefois, des mesures complémentaires mais transitoires sont intervenues en cours d'année autorisation de l'équivalent de 13 ETPT (équivalents temps plein travaillés) pour faire face à une importante tension sur le programme de travail et à la mise en œuvre de nouvelles obligations réglementaires de l'Agence.

Évolution des emplois autorisés

ETP	2011	2012		2013		2013 réajustement	2014
Sous plafond	978	+25 ⁽¹⁾	1003		1003	1003	1003
Mesures de gestion interagences (provisoire)			-5			+ 6	
Hors plafond	16		16	- 10 ⁽²⁾	6	6	6
Total	994	+ 25	1 019 ramenés à 1014	- 10	1009	1015	1009
Mesures exceptionnelles provisoires						+ 7 ETPT ⁽³⁾	

(1) Moyens nouveaux, en précisant que la création de 40 emplois en 2012 était inscrite dans la LF 2012 dont 15 par redéploiement interne à l'Agence. La LF 2012 identifiait également 40 emplois pour 2013.

(2) Réintégration dans le plafond de 10 emplois consacrés à des missions pérennes, occupés par des personnels en CDI ou fonctionnaires et précédemment hors plafond.

(3) Les emplois hors plafond, qui comprennent les CAE, CDD sous convention, ont été renforcés ponctuellement par 7 ETPT de CDD, pour une mission task force de résorption de retard de dossiers anciens relatifs à l'AMM.

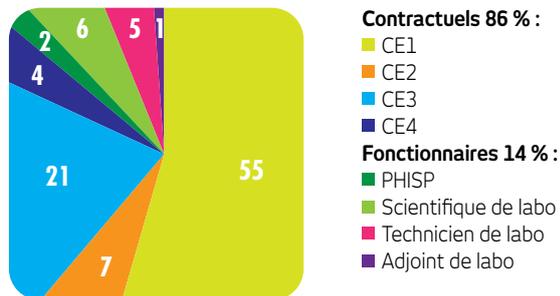
Évolution de l'exécution des emplois

ETP au 31 décembre	2011	2012	2013
Permanents	942	933	987
Non permanents	30	33	21
ETP sous plafond	972	996	1008
ETP hors plafond	13,7	12,7	5
Total ETP sous plafond et hors plafond	985,7	1008,7	1013

Exécution des emplois sous plafond 2009-2013



La répartition des personnels par catégories d'emploi - en %



Les personnels permanents représentent 94 % des effectifs.

L'âge moyen des agents est de 43,7 ans. Les femmes représentent 71 % de l'effectif. L'âge moyen de départ à la retraite est de 63,7 ans pour les agents contractuels et 65,3 ans pour les fonctionnaires.

Le personnel non permanent (6 % des effectifs en 2013) est composé d'agents contractuels en CDD, d'agents vacataires ou d'agents sous contrat d'insertion professionnelle.

La pyramide des âges du personnel permanent



Les dépenses de personnel

L'enveloppe des dépenses de personnel (79 000 K€) hors dépenses d'action sociale a été exécutée à 99% en 2013. La sous-exécution de 1% est liée au décalage dans la mise en place du nouveau dispositif de prise en charge des experts, lors de l'installation des nouvelles instances début 2013.

Budget masse salariale en K€	2011	2012	2013
Budget relatif aux dépenses de personnel	73 007	78 550	79 000
Exécution des dépenses de personnel (compte 64-63)*	72 526	74 260	78 224
Ratio exécution / prévision	99%	95%	99%

* Hors action sociale.



Un fort investissement dans la formation professionnelle

Le budget consacré à la formation professionnelle a presque doublé sur 2 ans (2012 et 2013) afin d'accompagner un ambitieux plan de développement des compétences dans le cadre de la mise en place de la nouvelle agence, qui s'est traduit par le redéploiement interne de 800 agents en octobre 2012. L'accompagnement des agents s'est poursuivi en 2013 avec notamment des programmes de formation dans le champ managérial, scientifique, technique, ou encore de la gestion de la déontologie des experts.

	2011	2012	2013
Les dépenses de formation	812 128 €	1 107 093 €	1 513 715 €
% de la masse salariale réalisée	1,2%	1,5%	1,6%
<hr/>			
Nombre de jours de formation par agent formé	4	4,39	4,36
Nombre de jours de formation par agent ANSM	3,02	3	3,97
Nombre de jours de formation	3 132	3 267	4 258

La mise en place d'une gestion prévisionnelle des emplois et compétences

L'ANSM a engagé un travail visant à définir un schéma directeur des emplois et compétences. La première étape, qui a été initiée en 2013, a consisté à réaliser à titre expérimental la refonte des référentiels d'activité et de compétences des filières matériovigilance et pharmacovigilance. Ce projet expérimental doit permettre de tester les outils et méthodes afin d'appliquer cette démarche à l'ensemble des emplois.

L'optimisation de l'organisation des directions « support »

Après la mise en place, en 2012, des 13 nouvelles directions opérationnelles de l'Agence (voir le rapport d'activité 2012), l'organisation de la plupart des directions « support » a également été modifiée en 2013 afin d'optimiser les process et de clarifier l'offre de services et les ressources disponibles.

L'amélioration de la qualité de vie au travail

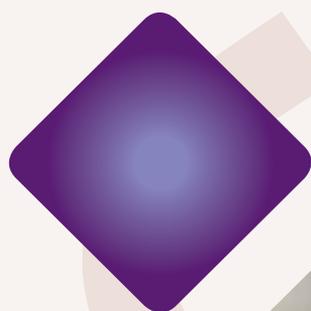
Le regroupement et la modernisation du site principal de Saint-Denis

Dans la poursuite du Schéma pluriannuel de stratégie immobilière (SPSI) validé en 2012 et actualisé en mars 2013 devant le conseil d'administration, l'Agence a poursuivi ses travaux de modernisation des locaux en lançant principalement un réaménagement d'ampleur sur un nouveau bâtiment (2 500 m²) au sein du site principal de Saint-Denis avec en parallèle un abandon de locaux de la Tour Pleyel.

L'accueil du site principal a été réaménagé, modernisé et rendu plus convivial. Plusieurs mesures de sécurisation du site ont également été réalisées.

Un forum sur la vie au travail

Un forum sur l'accompagnement de la vie au travail a été organisé sur les 3 sites de l'Agence (17 septembre à Saint-Denis, 26 septembre à Lyon et 8 octobre à Montpellier-Vendargues) afin de permettre aux agents de s'informer sur les différentes prestations d'action sociale et d'accompagnement de la vie au travail mises en place à l'ANSM. Plus de 350 agents ont manifesté leur intérêt en venant consulter les différents intervenants internes et externes.





Le dialogue social

Les principaux sujets abordés avec les représentants du personnel et les organisations syndicales ont été liés à la stabilisation de l'Agence avec notamment des ajustements d'organisation des directions « support », la mise en œuvre de la réforme du corps des techniciens sanitaires et de sécurité sanitaire et le développement de la politique d'amélioration de la vie au travail. Sur ce point, la démarche de prévention des risques psychosociaux, initiée en 2013, se concrétisera courant 2014 par la réalisation d'un diagnostic collectif, immédiatement suivi par un plan d'actions réaliste en faveur de l'amélioration de la vie au travail.

Ces travaux ont également débouché sur la revalorisation des primes des catégories B et C de fonctionnaires.

69 réunions ont été consacrées aux échanges avec les organisations syndicales et les représentants du personnel, à titre institutionnel (CHSCT, CTE, CAP, CCP, ...) ou de réunions de travail et d'échanges.

Fédérer les personnels, renforcer l'esprit d'entreprise

Décloisonner, renforcer le management et la communication interne représentent trois objectifs majeurs qui ont guidé l'évolution de l'organisation de l'Agence en 2012. La nécessité de progresser dans ces trois domaines avait été soulignée dans les missions d'enquête menées en 2011 et exprimées par les personnels, notamment dans les livres blancs réalisés au printemps 2011.

Améliorer l'information des agents

Dès 2012, la communication interne de l'Agence a été renforcée par la mise en place d'outils repères, notamment autour de la nouvelle organisation. Plusieurs vecteurs permettant le partage de l'information ont été développés :

- ◆ la newsletter hebdomadaire sur les communications externes de la semaine précédente (L'Hebdo)
- ◆ le journal interne mensuel donnant la parole aux agents et accompagnant les différents chantiers (Les échos de l'ANSM)
- ◆ les messages du directeur général et les messages d'actualité
- ◆ le site intranet a été enrichi de nombreux repères et rubriques afin de mieux partager les activités et productions internes.

En 2013, les messages de communication interne ont augmenté de 60%, passant de 158 en 2012 à 239 en 2013, traduisant le renforcement de la circulation de l'information au sein de l'ANSM.





Une journée d'échange et de partage pour préparer l'avenir

Le 15 octobre 2013, tous les agents de l'ANSM, travaillant sur les sites de Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues, ont été réunis pour une journée d'échange, de partage, de contradiction et d'écoute. Après une matinée réservée aux collaborateurs internes qui a permis de dresser un premier point d'étape sur les nouveaux modes de fonctionnement de l'agence et sur sa stratégie d'action pour répondre aux enjeux qui lui ont été assignés, l'Agence a accueilli l'après-midi des acteurs de la santé publique qui ont fait part de leur analyse et de leur vision sur les évolutions en cours en matière de transparence, d'indépendance, d'information et de surveillance des médicaments. Cette journée a été ouverte par Marisol Touraine, ministre des affaires sociales et de la santé, qui a témoigné sa confiance aux équipes, a salué la qualité du travail accompli quotidiennement et expliqué les nouveaux défis, notamment dans le cadre de la stratégie nationale de santé.

Après une année 2012 de refondation, de bascule, de réorganisation et de travail intense, la journée du 15 octobre 2013 a marqué le rassemblement autour des valeurs et des ambitions qui guident l'ANSM.



Des séminaires des directions autour du plan d'actions 2014

Les échanges se sont poursuivis au sein de chaque direction dans le cadre de séminaires qui ont été organisés sur une journée au cours troisième trimestre 2013 autour notamment de la préparation du plan d'actions 2014. Ces séminaires de direction, temps de réflexion et d'échanges, ont aussi permis d'aborder les problématiques de priorisation/hierarchisation/segmentation des dossiers et activités ainsi que les difficultés de fonctionnement de services et des améliorations à apporter. Chaque direction a ainsi pu être force de proposition tant pour le plan d'actions 2014 que pour sa mise en œuvre.



Le renforcement du pilotage

Le management par la qualité et la gestion des flux

L'ANSM a poursuivi en 2013 la montée en charge dans le domaine du management de la qualité et de la gestion des flux, avec notamment l'ajustement de l'organisation de la nouvelle direction de la qualité, des flux et des référentiels créée en 2012. En matière de qualité, la cartographie des processus a été finalisée et l'écriture de processus « métiers » de l'Agence (processus « essais cliniques, pharmacovigilance, nouveau règlement « variations »...) a été engagée. Suite à l'audit du système de pharmacovigilance réalisé pour transmission à la Commission européenne, les procédures organisationnelles ainsi que les modes opératoires concernant la pharmacovigilance ont été redéfinis en prenant en compte la nouvelle organisation et mis en application. Par ailleurs, l'inclusion de la gestion documentaire et des archives au sein du pôle « qualité » a permis de renforcer l'efficacité de cette activité. Le traitement des archives issues de la réorganisation d'octobre 2012 a été finalisé en 2013.

En matière de gestion des flux, le dispositif de pilotage de l'activité a été pérennisé et renforcé au sein des deux pôles de gestion des flux (flux AMM d'une part et publicité, dispositifs médicaux et autres flux d'autre part). Par ailleurs, un dispositif de contrôle « qualité » a été déployé au sein des deux pôles. Le lancement du portail européen de soumission électronique des dossiers d'AMM (CESP), a permis un traitement dématérialisé et plus rapide de plusieurs centaines de dossiers par cette plateforme.

En 2013, l'ANSM a enregistré plus de 115 000 flux « AMM », électroniques et papiers, 90 000 flux « essais cliniques, 11 000 flux « publicités » et plus de 10 000 flux « dispositifs médicaux ».

Les outils de pilotage et de suivi

En 2013, l'ANSM s'est dotée d'un nouveau tableau de bord. Structuré autour des 5 axes du programme de travail, il offre chaque mois une vision sur l'activité de l'Agence : AMM, essais cliniques, vigilances, publicité... Ce tableau de bord, publié sur l'intranet et diffusé au Conseil d'administration, constitue une première étape dans la construction des outils de pilotage de l'Agence, l'objectif étant *in fine* de doter chaque direction de son propre tableau de bord de pilotage. Déjà, dès la fin de l'année 2013, certaines données d'activité déclinées par direction ont été mises à disposition dans le tableau de bord.

Le développement du contrôle interne et des audits

Le contrôle interne comptable et financier

L'ANSM a poursuivi le développement du contrôle interne comptable et financier. Les équipes de l'ANSM ont mené un travail de sécurisation des engagements de dépense. Une note de gestion portant sur les immobilisations incorporelles a été réalisée conjointement par les équipes de la DAF, de l'Agence comptable et de la DSI. Le comité de pilotage fixant les orientations du contrôle interne comptable s'est réuni à deux reprises en 2013.

L'Agence a engagé le recrutement d'un auditeur interne, directement rattaché à la direction générale.

L'audit de pharmacovigilance

Avec l'entrée en vigueur de la réglementation européenne sur la pharmacovigilance en juillet 2012, l'ANSM a l'obligation de réaliser des audits internes de son système de pharmacovigilance avec une approche reposant sur une analyse des risques système. Un rapport sur les audits internes réalisés en pharmacovigilance doit être envoyé tous les 2 ans à la Commission de Bruxelles et ce, dès le 21 septembre 2013, conformément à l'article 104 de la directive 2001/83/CE modifiée. En 2013, le système de pharmacovigilance de l'Agence a donc fait l'objet d'une cartographie des risques et d'un audit, mené par la direction de la surveillance.

La cartographie des risques, réalisée durant le premier semestre 2013, a porté sur le système de pharmacovigilance interne de l'ANSM, incluant ses interfaces avec l'Agence européenne et les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

La cartographie des risques

La cartographie des risques est un outil de management qui permet de disposer d'une vision globale des principaux risques pesant sur l'organisation et pouvant entraver l'atteinte des objectifs et de mettre en place les actions de maîtrise appropriées.

La démarche de construction de la cartographie des risques a été conduite en 4 étapes :

- ◆ le recensement des situations dangereuses
- ◆ la définition et validation du système d'évaluation des risques
- ◆ la cotation des risques
- ◆ la définition et validation du périmètre de l'audit.

S'appuyant sur les résultats de la cartographie des risques et des risques identifiés lors de l'audit, des plans d'actions d'amélioration et de réduction du risque ont été définis et mis en œuvre. Les résultats de la cartographie des risques ont permis d'affiner le périmètre de l'audit et de focaliser les points de contrôle sur les activités les plus critiques ou sur les processus où un risque critique a été identifié.



L'Agence poursuivra la démarche entamée en matière de gestion des risques en analysant ses autres processus opérationnels et en intégrant, dès 2014, l'échelon externe du système de pharmacovigilance : les CRPV.

Un nouvel audit de pharmacovigilance, dans le cadre de la procédure d'audit externe EMA, est programmé en septembre 2015.

L'audit d'inspection

Le programme d'audit européen (Joint Audit Programme) constitue un élément majeur de la reconnaissance européenne des systèmes d'inspection des produits pharmaceutiques des différents pays. L'ANSM a engagé son audit en novembre 2013, par l'observation d'inspections sur le terrain. Outre les équipes d'inspection, il a mobilisé plusieurs autres directions de l'Agence (contrôles, surveillance...). Le retour de cet audit va permettre d'améliorer les délais d'émission des rapports d'inspection et l'efficacité des formations.

Cette démarche se poursuivra par un second audit en 2014, avec une approche très convergente avec celle du comité français d'accréditation (COFRAC).

Premier retour d'expérience sur le fonctionnement de la nouvelle organisation interne

La journée de l'ANSM du 15 octobre 2013 a été l'occasion d'un premier retour d'expérience et d'échanges sur les nouvelles modalités de gestion des dossiers en mode transversal. À travers 4 cas concrets, les équipes ont analysé le rôle des différentes directions aux différentes étapes de l'action de l'Agence pour aboutir sur une « mise en sécurité du patient » et une efficacité en termes de santé publique.

Pour quatre problématiques auxquelles l'ANSM a été confrontée en 2013 (les risques thromboemboliques des pilules œstroprogestatives, l'alerte sur le Furosémide Teva, l'arbitrage européen en procédure d'urgence pour le tétrazépam et les implants orthopédiques Céramer utilisés sans les autorisations requises), les équipes impliquées ont fait ressortir les intérêts et les difficultés du travail en transversalité. Dans tous les cas, la nouvelle organisation, qui repose sur l'association des compétences internes, a favorisé une forte implication des collaborateurs des différentes directions concernées. Le mode de fonctionnement a permis à l'Agence d'être réactive, de prendre les bonnes décisions, de façon transparente et partagée avec les interlocuteurs externes (patients, professionnels de santé, industriels, justice...) Le caractère très médiatique de certains sujets a conduit à renforcer l'information en interne et avec les réseaux de vigilance. L'importance du lien entre les directions « métiers » assurant un soutien scientifique ou réglementaire/juridique et les directions « produits » a été affirmée. Des pistes d'amélioration ont été dégagées, notamment en termes logistique et informatique.



La modernisation des outils de travail

Élaboration du Schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) pour la période 2014-2018

Pour gérer ses différentes activités, l'Agence s'appuie sur 74 applications informatiques, 100 serveurs, 40 To de données et plus de 1 200 postes de travail. Le renforcement des missions de l'Agence prévu par la loi du 29 décembre 2011, la nécessité de cohérence avec les systèmes d'information des partenaires, en particulier de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les évolutions technologiques ont guidé l'élaboration d'un Schéma directeur des systèmes d'information pour les années 2014 à 2018.

L'année 2013 a été largement consacrée à l'élaboration du SDSI qui s'est appuyée sur une démarche très participative au sein de l'Agence, de l'analyse de l'existant et l'identification des besoins au choix du scénario finalement retenu. Un benchmark auprès de deux agences européennes, le MHRA (Grande-Bretagne) et le BFARM (Allemagne) a également permis de conforter certains éléments structurants de ce schéma directeur, et notamment les principes de gouvernance.

S'appuyant sur les 4 axes stratégiques définis ci-dessous, le Schéma directeur des systèmes d'information liste une quarantaine de programmes, dont la réalisation est planifiée jusqu'en 2018.

Les axes stratégiques du Schéma directeur des systèmes d'information

- ◆ La mise en place de systèmes performants de management des autorisations permettant de forts gains de productivité.
- ◆ La mise en place de systèmes performants de management de la surveillance.
- ◆ La rénovation en profondeur du système informatique de gestion (notamment relatif aux ressources humaines et aux outils de pilotage).
- ◆ La prise en compte dans le SI à venir des exigences fortes de traçabilité et de récupération rapide et complète d'informations archivées.



La gouvernance

La mise en œuvre du SDSI s'appuie désormais sur une gouvernance renforcée qui s'articule autour de deux niveaux de pilotage :

- ◆ un niveau opérationnel, très près des utilisateurs, associe les directions en responsabilité de maîtrise d'ouvrage (MOA) et la direction des systèmes d'information (DSI) pour suivre les projets en cours, identifier les évolutions ou les besoins nouveaux, les prioriser et les instruire pour *in fine* les soumettre à l'arbitrage de l'instance décisionnelle. Le SI a ainsi été découpé en 13 domaines, gérés chacun par une MOA et la DSI
- ◆ un niveau décisionnel, le comité de suivi opérationnel des SI, implique chaque mois les directeurs des directions MOA, la DSI et la direction générale : la mise en œuvre du SDSI est suivie, contrôlée, les propositions d'arbitrage émanant du niveau opérationnel sont discutées, les décisions sont rendues. Les décisions qui s'avèrent très structurantes et nécessitent une évolution du SDSI sont préparées pour être présentées et arbitrées au comité de direction de l'Agence. Elles conduiront à une révision annuelle du SDSI.

Des projets courts

Cette gouvernance doit apporter agilité et réactivité à la mise en œuvre du SDSI, pour l'adapter au plus près des besoins des utilisateurs. Les ressources (humaines et financières) doivent pouvoir être réorientées si nécessaire avec facilité. C'est pourquoi les projets doivent être des projets courts, qui entrent en production régulièrement, apportent chaque année une plus-value aux fonctions opérationnelles de l'établissement. Dans ce SDSI, les projets ne doivent pas dépasser une année (hors procédure de marché public), et s'enchaîner pour que la plus-value apportée devienne régulière. Les programmes décrits au SDSI sont donc découpés en versions d'une durée maximale d'un an.

La montée en compétences des personnels impliqués

La gestion conjointe du SI par les directions maîtrise d'ouvrage et la DSI demande que les personnels affectés à ces fonctions soient compétents et donc formés. Un plan de formation a ainsi été conçu dans le cadre de l'élaboration du SDSI, en lien avec la DRH : il débutera dès le printemps 2014 et sera suivi durant les cinq années du SDSI. Il sera supervisé par l'instance décisionnelle du SDSI.

La dématérialisation des échanges progresse

Afin de s'inscrire sans tarder dans ses quatre axes stratégiques, plusieurs projets visant à dématérialiser les échanges avec les acteurs extérieurs et à automatiser les processus de traitement interne ont progressé en 2013, notamment dans trois domaines : les déclarations d'effets indésirables des médicaments, la soumission par les industriels des dossiers et les processus internes de traitement des demandes.

La déclaration en ligne des effets indésirables des produits de santé

Afin de faciliter la déclaration des effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation d'un produit de santé, l'ANSM a entrepris une simplification des modalités de déclaration des effets indésirables et propose depuis novembre 2013 sur son site Internet une nouvelle interface, plus lisible et plus simple, pour permettre aux patients et aux professionnels de santé de déclarer en ligne les effets indésirables liés aux médicaments.

Un formulaire qui peut être rempli en ligne permet de transmettre la déclaration via un email au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend le déclarant. Le formulaire a été actualisé conformément à la nouvelle réglementation et sa présentation a été améliorée.

Dans ce même objectif, une phase pilote de déclaration des effets indésirables graves et inattendus survenus au cours d'un essai clinique (SUSAR) sur une adresse électronique unique ([déclarationsusars@ansm.sante.fr](mailto:declarationsusars@ansm.sante.fr)) a été conduite en septembre 2013 avec 8 promoteurs volontaires. Cette phase de tests qui s'est étalée sur trois semaines a fortement intéressé les promoteurs et a permis de démontrer la faisabilité de la dématérialisation. Depuis le 17 mars 2014, les promoteurs d'essais cliniques adressent les déclarations des effets indésirables graves et inattendus survenus au cours d'un essai clinique à l'ANSM par courriel.

L'ANSM rejoint la plateforme européenne de soumission électronique de dossiers

L'ANSM a mis en place depuis le 1^{er} octobre 2013 une phase pilote au cours de laquelle elle offre la possibilité aux industriels, sur une base volontaire, de soumettre leurs dossiers en utilisant le dispositif CESP (Common European Submission Platform). Le CESP, développé par l'Agence du médicament irlandaise sous l'égide des chefs d'agences, a été lancé en novembre 2012 et était utilisé (en août 2013) par 26 agences européennes. Il permet aux industriels de transmettre des dossiers destinés aux agences de santé des États membres de façon sécurisée et sans limite de taille. Il permet des gains de temps et d'efficacité à toutes les étapes d'instruction des dossiers.

L'ANSM a rejoint cette plateforme en octobre 2013 et décidé d'ouvrir ses fonctionnalités de transmission de dossiers aux industriels qui le souhaitent, dans une démarche progressive, définie en 4 phases, qui lui permet d'intégrer peu à peu l'ensemble des dossiers de soumission en adaptant son SI et son organisation sans que le traitement de ces dossiers n'en soit pénalisé.



Entre le 1^{er} octobre et le 31 décembre, environ 40 dossiers par semaine ont été soumis via le CESP.

Les 4 phases du déploiement du CESP pour l'ANSM

- ◆ **phase 1** : 1^{er} octobre 2013 - dossiers de demandes de modifications de type IB et II d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques
- ◆ **phase 2** : 17 février 2014 - dossiers de demandes de modifications de type IB et II d'autorisations de mise sur le marché de tous types de médicaments
- ◆ **phase 3** : 2 juin 2014 - extension aux dossiers de demandes de modifications de type IA
- ◆ **phase 4** : date à déterminer - extension à l'ensemble des dossiers de demandes d'autorisations de tous types de médicaments.

La dématérialisation des processus internes de traitement et la modernisation des outils de suivi des dossiers

Un projet pilote de Gestion électronique documentaire (GED) a été lancé pour répondre à un besoin interne et à l'objectif d'automatiser les processus de traitement. Il a anticipé l'axe stratégique n°4 du SDSI : « la prise en compte des exigences fortes de traçabilité et de récupération rapide et complète d'informations archivées ». Un progiciel de GED a été mis en œuvre en 2013 pour les autorisations d'essais cliniques. Ce pilote embarque des possibilités d'indexation et de recherche avancées et facilite la production documentaire.

Anticipant également l'axe 3 du SDSI, un projet de Suivi transverse des dossiers (STD) a été engagé pour permettre de répondre à la demande d'uniformisation et de modernisation des outils de suivi des différents dossiers soumis à l'ANSM. Le périmètre fonctionnel de ce pilote concerne également le processus de l'évaluation des autorisations d'essais cliniques de l'une des directions « produits » de l'Agence.

Pour ces deux projets (GED et STD), les résultats de ces pilotes, attendus en août 2014, vont permettre de définir les futurs axes de déploiement au sein de l'ANSM, et d'envisager le rapprochement entre ces deux applications et avec d'autres applications de l'Agence.

La base de données publique des médicaments participe également à la dématérialisation de l'information sur les médicaments.

La modernisation des postes de travail

2013 a également permis de préparer le SI (réseau, sécurité, outils de déploiement, applications métiers du SI) à la migration de l'ensemble des 1200 postes de travail vers des versions très récentes des OS et suites bureautiques. Le déploiement débutera opérationnellement au printemps pour s'achever à l'automne 2014.



Le budget

Le budget prévisionnel 2013 de l'ANSM s'élevait à 141 M€, il a été exécuté à hauteur de 130 M€.

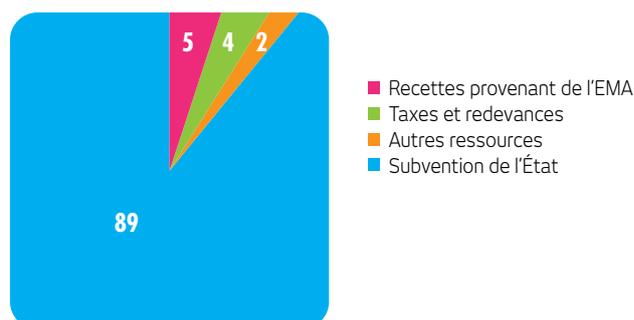
Les recettes

Depuis 2012, la principale recette de l'Agence est la subvention pour charge de service public reçue de l'État et dont le montant prévisionnel était de 124,6 M€ pour 2013.

Les autres recettes ont été assurées par :

- ◆ les taxes et redevances : 5,9 M€ (essentiellement des droits sur autorisation de mise sur le marché encaissés, non encore constatés en recettes budgétaires)
- ◆ les recettes générées par l'EMA : 7,1 M€ (procédures, avis scientifiques, inspections, traductions)
- ◆ des recettes diverses : 1,2 M€ (produits sur conventions, recettes provenant de l'OMS ...)
- ◆ des reprises sur provisions d'intervention (produits non encaissables) : 2,1 M€.

Recettes de l'ANSM - BP 2013 - en %



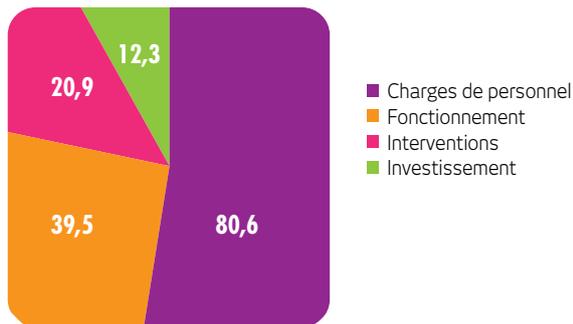
Les recettes 2013 ont été inférieures de 12,6 M€ aux prévisions du BP 2013 majoritairement en raison d'une réduction de la subvention de l'État de 8,3 M€, ramenée à 116 M€ et de la non prise en compte budgétaire des droits d'AMM antérieurs à 2012 au montant prévu.



Les dépenses

Le Budget primitif (BP) 2013 a été voté en quatre enveloppes : personnel, fonctionnement, intervention, investissement.

Budget 2013 par enveloppe - en M€



Personnel : 80,6 M€

L'enveloppe de personnel n'augmente que de 400 K€ par rapport au Budget primitif 2012, soit 0,5% d'augmentation.

Fonctionnement : 39,5 M€

L'enveloppe est en réduction de 5,8 M€ par rapport au BP 2012. La construction budgétaire a été établie dans le respect des préconisations ministérielles de réduction des dépenses. Une attention particulière a été portée aux dépenses de communication ainsi qu'aux frais de mission. La maintenance des équipements, notamment de laboratoire et informatiques représente une part importante des dépenses.

Intervention : 20,9 M€

L'enveloppe intervention, identifiée pour la première fois en 2012, correspond :

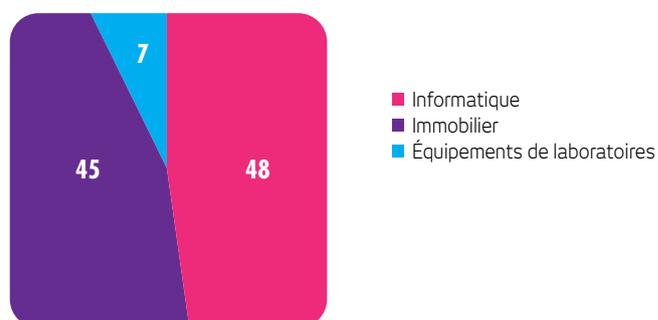
- ◆ aux appels à projets de recherche (3,2 M€ de versements prévus en 2013 pour un engagement pluriannuel de 8 M€)
- ◆ aux appels à projets pour les associations (244 K€ versés en 2013 pour un engagement pluriannuel de 271 K€)
- ◆ au financement du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) à hauteur de 7,9 M€ et au financement de recherches
- ◆ au financement de conventions de recherche Hors appels à projets (HAP) pour un financement de nouveaux projets à hauteur de 2 M€ (en pluriannuel)
- ◆ à la dotation aux provisions d'intervention (crédits non décaissables) pour 5,8 M€.

Investissement : 12,3 M€

Le programme investissement de l'Agence est constitué de 3 composantes :

- ◆ l'informatique : 6 M€ (dont l'élaboration du schéma directeur des SI)
- ◆ l'immobilier : 5,7 M€ (achèvement de la reconfiguration et de la modernisation de l'ANSM principalement sur son site de Saint-Denis)
- ◆ les équipements de laboratoire : 0,56 M€ (renouvellement)

Investissement 2013 - en %



Exécution

L'enveloppe de personnel a été consommée en totalité, de même que les emplois autorisés, traduisant le besoin en ressources humaines de l'Agence.

L'enveloppe de fonctionnement a été consommée à hauteur de 81 %, principalement en raison d'une sous-exécution des frais de déplacement, elle-même liée à un recours à l'expertise plus limité que prévu et du glissement sur 2014 de la mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information. Ce glissement explique également la sous-consommation de l'enveloppe investissement.

Le budget prévisionnel et le compte financier

Le budget 2013 de l'ANSM a été voté en équilibre du compte de résultat.

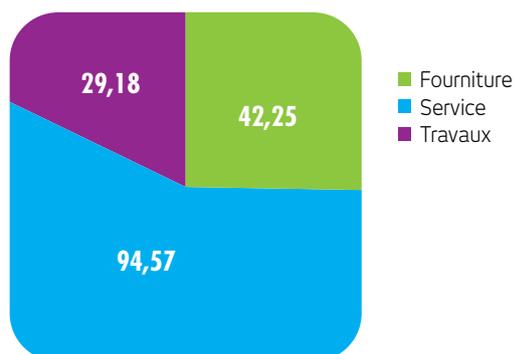
CHARGES	BP 2013	Compte financier 2013	PRODUITS	BP 2013	Compte financier 2013
Personnel	80573918 €	80635490 €	Subventions de l'État	124659208 €	116359208 €
Fonctionnement autre que les charges de personnel	39464733 €	31965259 €	Autres subventions	0,00 €	18727 €
Intervention	20962673 €	17285558 €	Autres ressources	16342116 €	12022896 €
			- dont taxes et redevances	5900000 €	595172 €
			- dont EMA	7100000 €	7285778 €
			- dont autres ressources	3342116 €	4141947 €
TOTAL DES CHARGES (1)	141001324 €	129886307 €	TOTAL DES PRODUITS (2)	141001324 €	128400832 €
Résultat prévisionnel : bénéfice (3) = (2) - (1)	0,00 €	0,00 €	Résultat prévisionnel : perte (4) = (1) - (2)	0,00 €	1485475 €
TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat prévisionnel (1) + (3) = (2) + (4)	141001324 €	129886307 €	TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat prévisionnel (1) + (3) = (2) + (4)	141001324 €	129886307 €

EMPLOIS	BP 2013	Compte financier 2013	RESSOURCES	BP 2013	Compte financier 2013
Insuffisance d'autofinancement	0,00 €	0,00 €	Capacité d'autofinancement	12674905 €	7384706 €
Investissements	12275758 €	9434120 €	Financement de l'actif par l'État	0,00 €	0,00 €
			Financement de l'actif par des tiers autres que l'État	0,00 €	0,00 €
Remboursement des dettes financières	0,00 €	0,00 €	Autres ressources	3000 €	28754 €
TOTAL DES EMPLOIS (5)	12275758 €	9434120 €	TOTAL DES RESSOURCES (6)	12677905 €	7413459 €
Apport au fond de roulement (7) = (6)-(5)	402147 €	0,00 €	Prélèvement sur fonds de roulement (8) = (6)-(5)	0,00 €	2020661 €

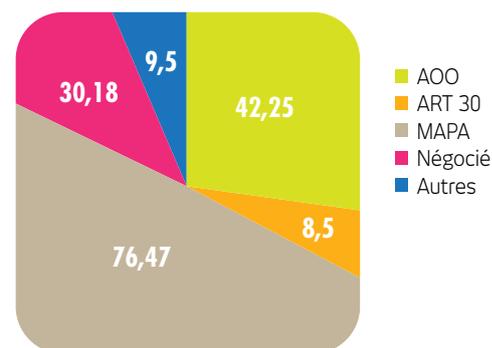
Renforcement du pilotage de l'activité achat public

En 2013, 165 marchés ont été notifiés par l'ANSM.

Répartition des marchés - en % Par nature :



Par procédure :



AOO : Appel d'offres ouvert

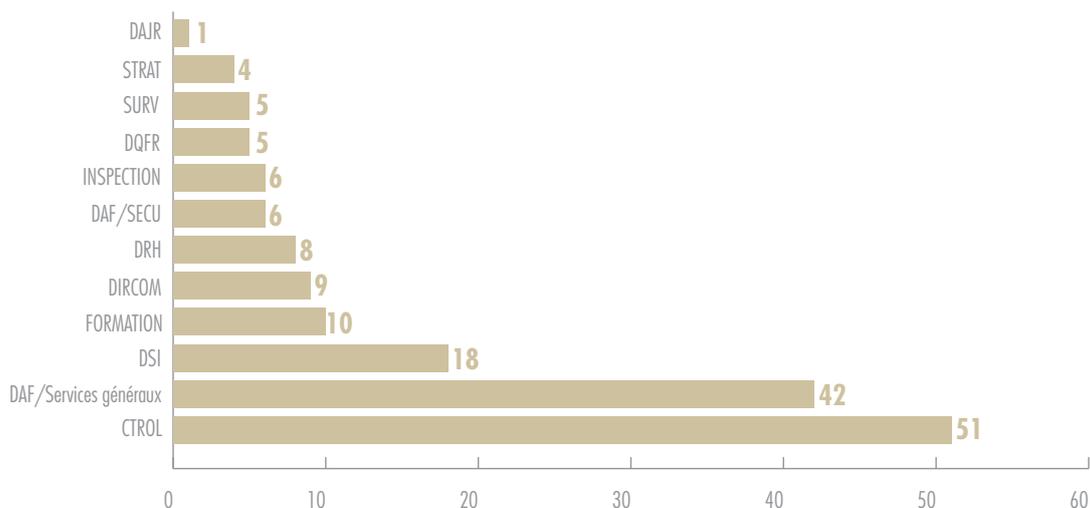
MAPA : Marché à procédure adaptée

Art 30 : MAPA > 130 000 €

Négocié : marché négocié

Sur les 165 marchés notifiés en 2013, 51 l'ont été pour la direction des contrôles et 42 pour les services généraux, dont principalement des marchés de travaux.

Nombre de marchés passés par direction



L'ANSM a également renforcé en 2013 le recours à l'UGAP sur les segments suivants : téléphonie, visioconférence, logiciels, prestations intellectuelles informatiques.

L'année 2013 a également été marquée par la mise en place d'une nouvelle nomenclature des achats permettant un suivi plus précis des achats et renforçant ainsi les outils de pilotage de l'activité achat de l'Agence.



Annexes

Médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée

- Médicament orphelin
- Médicament générique
- Médicament biosimilaire

Nom du médicament	Substance active	Déjà disponible sous ATU en France	Indication	Titulaire de l'AMM	France rapporteur ou co-rapporteur/ médicament déjà commercialisé en France
Abilify Maintena	aripiprazole		Schizophrénie	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd	
Actelsar HCT	telmisartan / hydrochlorothiazide		Hypertension artérielle	Actavis Group hf	
Adasuve	loxapine		Agitation chez l'adulte souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire	Alexza UK Ltd.	
Amyvid	florbetapir (18F)		Produit diagnostique dans les troubles de la mémoire	Eli Lilly Nederland B.V.	
Atosiban SUN	atosiban		Retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	
Aubagio	teriflunomide		Sclérose en plaques	Sanofi-aventis Groupe	
Bexsero	recombinant Neisseria meningitidis group-B NHBA fusion protein /recombinant Neisseria meningitidis group-B NadA protein / recombinant Neisseria meningitidis group B fHbp fusion protein / outer membrane vesiclesfrom Neisseria meningitidis group B strain NZ98/254 measured as amount of total protein containing the PorA P1.4		Vaccin contre la méningite	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.	Commercialisé

BindRen	colestilan		Hyperphosphatémie	Mitsubishi Pharma Europe Ltd.	
Bosulif	bosutinib (as monohydrate)	ATUn	Leucémie myéloïde chronique	Pfizer Ltd	Commercialisé
Brintellix	vortioxetine		Dépression majeure	H. Lundbeck A/S	
Capecitabine SUN	capecitabine		Cancer du côlon, cancer rectal, cancer de l'estomac ou cancer du sein	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	
Cholib	fenofibrate / simvastatin		Dyslipidémie mixte	Abbott Healthcare Products Ltd.	
Defitelio	defibrotide	ATUn	Maladie veino-occlusive hépatique sévère	Gentium SpA	
Erivedge	vismodegib	ATUn	Carcinome baso-cellulaire avancé	Roche Registration Ltd	Commercialisé
Evarrest	human fibrinogen / human thrombin		Adjuvant hémostatique en chirurgie	Omrix Biopharmaceuticals N. V.	
Fluenz Tetra	influenza virus type A, H1N1 / influenza virus type A, H3N2 / influenza virus type B (Victoria lineage) / influenza virus, type B (Yamagata lineage)		Vaccin contre la grippe	MedImmune LLC	
Giotrif	afatinib	ATUn	Cancer des poumons	Boehringer Ingelheim International GmbH	
Grastofil	filgrastim		Neutropénie	Apotex Europe BV	
Hexacima	diphtheria toxoid / tetanus toxoid / two-component acellular pertussis(pertussis toxoidand filamentous haemagglutinin) / inactivated poliomyelitis virus types 1,2 and 3 / Haemophilus influenzae type-b polysaccharide (polyribosylribitol phosphate) conjugated to tetanus protein / hepatitis-B surface antigen		Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à Haemophilus influenzae type b (DTCaP-HB-Hib)	Sanofi Pasteur S.A.	



- Médicament orphelin
- Médicament générique
- Médicament biosimilaire

Hexyon	diphtheria toxoid/ tetanus toxoid/ two-component acellular pertussis (pertussis toxoid and filamentous haemagglutinin)/ inactivated poliomyelitis virus types 1, 2 and 3 / Haemophilus influenzae type-b polysaccharide (polyribosylribitol phosphate) conjugated to tetanus protein / hepatitis-B surface antigen		Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à Haemophilus influenzae type b (DTCaP-HB-Hib)	Sanofi Pasteur MSD, SNC	
HyQvia	human normal immunoglobulin		Déficits immunitaires	Baxter Innovations GmbH	
Iclusig	ponatinib	ATUn	Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aiguë	Ariad Pharma Ltd	Commercialisé
Imatinib Accord	imatinib		Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aiguë	Accord Healthcare Ltd	
Imatinib Actavis	imatinib		Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aiguë	Actavis Group PTC ehf	
Imatinib medac	imatinib		Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aiguë	Medac	
Imatinib Teva	imatinib		Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aiguë	Teva Pharma B.V.	
Innovid (previously Pomalidomide Celgene)	pomalidomide	ATUc	Myélome multiple	Celgene Europe Ltd	Commercialisé
Imvanex	modified vaccinia Ankara - Bavarian Nordic (MVA-BN) virus		Vaccin contre la variole	Bavarian Nordic A/S	
Incesync	alogliptin / pioglitazone		Diabète type 2	Takeda Pharma A/S	

Inflectra	infliximab		Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique	Hospira UK Limited	
Invokana	canagliflozin		Diabète type 2	Janssen-Cilag International N.V.	
Jetrea	ocriplasmin		Maladie oculaire appelée traction vitréo-maculaire (TVM)	ThromboGenics NV	
Kadcyla	trastuzumab emtansine		Cancer du sein	Roche Registration Ltd	
Krystexxa	pegloticase	ATUn	Goutte chronique sévère	Savient Pharma Ireland Ltd.	
Lemtrada	alemtuzumab		Sclérose en plaques	Genzyme Therapeutics Ltd	
Levodopa/ Carbidopa/ Entacapone Sandoz	levodopa / carbidopa / entacapone		Maladie de Parkinson	Orion Corporation	
Lidocaine/ Prilocaine Plethora	lidocaine / prilocaine		Ejaculation précoce primaire	Plethora Solutions Limited	
Lojuxta	lomitapide		Hypercholestérolémie	Aegerion Pharmaceuticals	
Lonquex	lipegfilgrastim		Neutropénie	Teva Pharma B.V.	
Lyxumia	lixisenatide		Diabète type 2	Sanofi-Aventis Groupe	
Maci	autologous cultured chondrocytes		Réparation des lésions cartilagineuses de l'articulation du genou	Genzyme Europe B.V.	
Marixino (previously Maruxa)	memantine hydrochloride		Maladie d'Alzheimer	Consilient Health Ltd	
Memantine Accord	memantine hydrochloride		Maladie d'Alzheimer	Accord Healthcare Limited	
Memantine LEK	memantine hydrochloride		Maladie d'Alzheimer	Pharmathen S.A.	Commercialisé



- Médicament orphelin
- Médicament générique
- Médicament biosimilaire

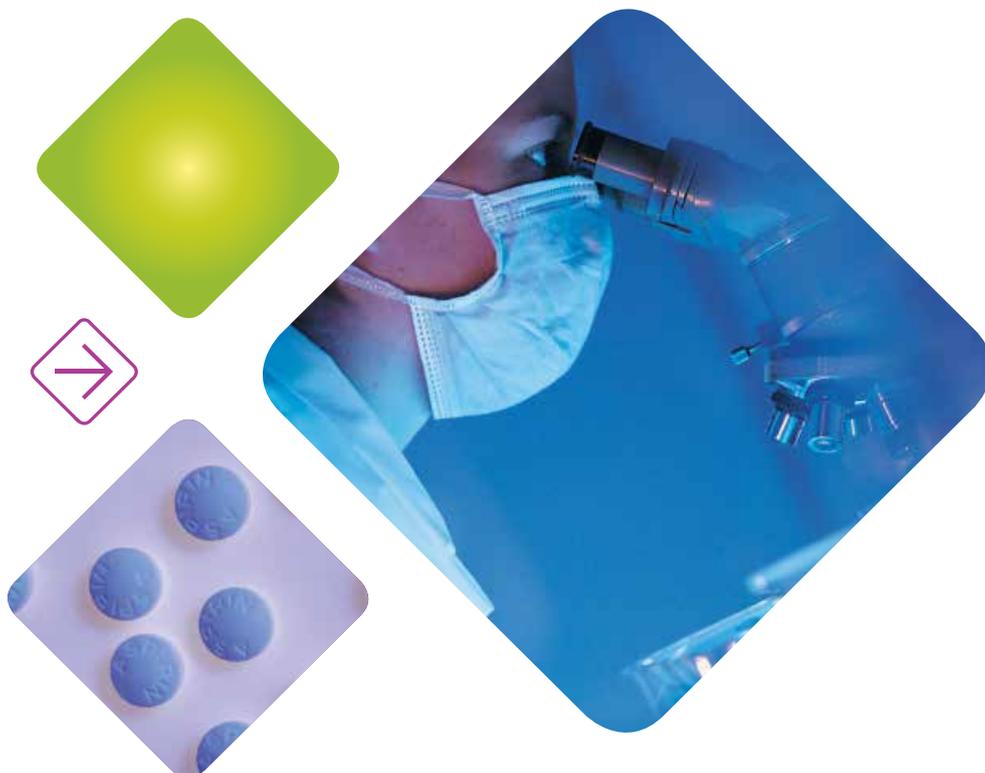
Memantine Mylan	memantine hydrochloride		Maladie d'Alzheimer	Generics [UK] Limited	Commercialisé
Memantine ratiopharm	memantine hydrochloride		Maladie d'Alzheimer	Ratiopharm GmbH	
Nemdatine	memantine		Maladie d'Alzheimer	Actavis Group PTC ehf.	
Nexium Control	esomeprazole		Reflux gastro-oesophagien	AstraZeneca AB	
NovoEight	turoctocog alfa		Hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII)	Novo Nordisk A/S	
Nuedexta	dextromethorphan / quinidine		Labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire (SPB)	Jenson Pharmaceutical Services Limited	
Opsumit	macitentan		Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP),	Actelion Registration Ltd	
Orphacol	cholic acid	ATUn	Affections dues à des défauts de production des acides biliaires	Laboratoires CTRS	Commercialisé
Ovaleap	follitropin alfa		Stérilité chez la femme et chez l'homme	Teva Pharma B.V.	
Perjeta	pertuzumab		Cancer du sein	Roche Registration Limited	Commercialisé
Pheburane	sodium phenylbutyrate	ATUc	Troubles du cycle de l'urée	Lucane Pharma	
Procysbi	mercaptamine bitartrate		Cystinose néphropathique	Raptor Pharmaceuticals Europe BV	
Provenge	autologous peripheral-blood mononuclear cells including a minimum of 50 million autologous CD54+ cells activated with prostatic acid phosphatase granulocyte-macrophage colony-stimulating factor		Cancer de la prostate	Dendreon UK Ltd	
Relvar Ellipta	fluticasone furoate / vilanterol		Asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Glaxo Group Ltd	

Remsima	infiximab		Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	
Ryzodeg	insulin degludec / insulin aspart		Diabète	Novo Nordisk A/S	
Selincro	nalmefene hydrochloride dihydrate		Dépendance à l'alcool	H. Lundbeck A/S	
Somatropin Biopartners	somatropin		Déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adulte	BioPartners GmbH	
Spedra	avanafil		Troubles de l'érection	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	Commercialisée
Stayveer	bosentan monohydrate		Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie	Marklas Nederlands BV	
Stivarga	regorafenib	ATUc	Cancer colorectal métastatique	Bayer Pharma AG	Commercialisée
Stribild	elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate		VIH	Gilead Sciences International Limited	Commercialisée
Tafinlar	dabrafenib	ATUn	Mélanome	GlaxoSmithKline Trading Services Limited	Commercialisée
Tolucombi	telmisartan / hydrochlorothiazide		Hypertension	Krka, d.d., Novo mesto	Commercialisée
Tresiba	insulin degludec		Diabète	Novo Nordisk A/S	
Tybost	cobicistat on silicon dioxide		Potentialisateur des traitements du VIH	Gilead Sciences International Ltd	
Ultibro Breezhaler	indacaterol / glycopyrronium bromide		Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Novartis Europharm Ltd	
Vipdomet	alogliptin benzoate / metformin hydrochloride		Diabète type 2	Takeda Pharma A/S	



- Médicament orphelin
- Médicament générique
- Médicament biosimilaire

Vipidia	alogliptin		Diabète type 2	Takeda Pharma A/S	
Vitekta	elvitegravir		VIH	Gilead Sciences International Ltd	
Voncento	human coagulation factor VIII / von Willebrand factor		Hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII)	CSL Behring GmbH	
Voriconazole Accord	voriconazole		Antifongique	Accord Healthcare Ltd.	
Xofigo	radium Ra223 dichloride	ATUn	Cancer de la prostate	Bayer Pharma AG	Commercialisée
Xoterna Breezhaler	indacaterol / glycopyrronium bromide		Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Novartis Europharm Ltd	
Xtandi	enzalutamide	ATUc	Cancer de la prostate métastatique	Astellas Pharma Europe B.V.	Commercialisée
Zaltrap	aflibercept		Cancer colorectal métastatique	Sanofi-Aventis Groupe	Commercialisée



Médicaments autorisés dans le cadre de la procédure nationale ou les procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle

Acamprosate calcique
Acarbose
Acétylleucine
Acétylsalicylique (acide)
Acide ascorbique ; Ascorbate de sodium
Acide ascorbique ; Chlorphénamine (Maléate de) ; Paracétamol
Acide ascorbique ; Chlorphénamine (Maléate de) ; Paracétamol ; Pseudoéphédrine (Chlorhydrate de)
Acide zolédronique hémipentahydraté
Acide zolédronique monohydraté
Aconitum napellus pour préparations homéopathiques ; Arnica montana pour préparations homéopathiques ; Belladonna pour préparations homéopathiques ; Bryonia pour préparations homéopathiques ; China rubra pour préparations homéopathiques ; Hypericum perfora
Adrénaline (Tartrate d') ; Lidocaïne (Chlorhydrate de)
Alprazolam
Alprostadil
Ambroxol (Chlorhydrate d')
Amoxicilline trihydratée ; Potassium (Clavulanate de)
Amoxicilline trihydratée ; Potassium (Clavulanate de)
Anastrozole
Antigènes de surface de virus grippal, souche a/victoria/361/2011 (h3n2) - souche analogue utilisée (nycm x-223a) dérivée de a/texas/50/2012 ((oiseau/poule/œuf)) ; antigènes de surface de virus grippal, souche b/massachusetts/2/2012 - souche dérivée util
Atorvastatine calcique
Atovaquone ; Proguanil (Chlorhydrate de)
Atropine (Sulfate d')
Avena sativa pour préparations homéopathiques ; Café vert pour préparations homéopathiques ; Passiflora incarnata pour préparations homéopathiques ; Zinc (isovalérianate de) pour préparations homéopathiques
Azélastine (Chlorhydrate d') ; Fluticasone (Propionate de)
Azélastine (Chlorhydrate d') ; Fluticasone (Propionate de)
Azélastine (Chlorhydrate d') ; Fluticasone (Propionate de)
Azélastine (Chlorhydrate d') ; Fluticasone (Propionate de)
Badiaga pour préparations homéopathiques ; Baryta carbonica pour préparations homéopathiques ; Natrum sulfuricum pour préparations homéopathiques ; Phytolacca decandra pour préparations homéopathiques
Béclométasone (Dipropionate de) anhydre
Béclométasone (Dipropionate de) anhydre ; Formotérol (Fumarate de) dihydraté



Berberis vulgaris pour préparations homéopathiques ; Carduus marianus pour préparations homéopathiques ; Chelidonium majus pour préparations homéopathiques ; Hydrastis canadensis pour préparations homéopathiques ; Juglans regia pour préparations homéopathiques
Bésilate de cisatracurium
Bétaxolol (Chlorhydrate de)
Bromure de rocuronium
Cabergoline
Calcium (carbonate de) ; Cholécalférol (concentrat de), forme pulvérulente
Candésartan cilexétel
Capécitabine
Carbidopa ; Lévodopa
Carbimazole
Carboplatine
Céfépime (dichlorhydrate de) monohydraté
Ceftriaxone sodique
Chlorhexidine (digluconate de), solution de ; Chlorobutanol hémihydraté
Chlorhexidine (gluconate de) ; Isopropylique (alcool)
Cisplatine
Clindamycine (Phosphate de)
Clopidogrel (Hydrogénosulfate de)
Cloxacilline sodique
Codéine (Phosphate de) hémihydraté ; Paracétamol
Cytarabine
Desloratadine
Désogestrel
Désogestrel ; Éthinylestradiol
Dexpanthénol
Diacéréine
Diazépam
Diclofénac de diéthylamine
Diltiazem (Chlorhydrate de)
Diosmectite
Dompéridone
Dorzolamide (Chlorhydrate de) ; Timolol (maléate de)
Doxazosine (mésilate de)
Dropéridol
Drospirénone ; Éthinylestradiol
Éfavirenz
Énalapril (Maléate d')
Épirubicine (Chlorhydrate d')
Époprosténol sodique
Escitalopram (Oxalate d')
Eskétamine (Chlorhydrate d')

Ésoméprazole magnésique
Facteur viii de coagulation humain (mammifère/humain/plasma)
Fentanyl
Finastéride
Flécaïnone (Acétate de)
Fluconazole
Fluticasone (propionate de) ; Formotérol (Fumarate de) dihydraté
Fluvastatine sodique
Fraction flavonoïque purifiée micronisée
Gabapentine
Galantamine (Bromhydrate de)
Gemcitabine (Chlorhydrate de)
Gliclazide
Ibandronate monosodique monohydraté
Indapamide ; Périndopril arginine
Indigotine
Irinotécan (chlorhydrate d') Trihydraté
Kétoprofène
Lactulose liquide
Lamivudine ; Zidovudine
Lansoprazole
Latanoprost
Lercanidipine (Chlorhydrate de)
Lévétiracétam
Lévonorgestrel
Lévonorgestrel ; Éthinylestradiol
Lidocaïne ; Prilocaine
Lopéramide (Chlorhydrate de)
Loratadine
Lorazépam
Lormétazépam
Macrogol 3350
Magnésium (sulfate de) Heptahydraté ; Potassium (sulfate de) ; Sodium (sulfate de) anhydre
Mémantine (Chlorhydrate de)
Ménotropine (Mammifère/humain/urine de femme ménopausée)
Metformine (Chlorhydrate de)
Méthotrexate
Méthylphénidate (Chlorhydrate de)
Mifépristone
Milnacipran (Chlorhydrate de)
Minoxidil
Misoprostol
Modafinil



Montélukast sodique
Mupirocine
Néostigmine (Métilsulfate de)
Névirapine anhydre
Nicotinamide
Nicotine (Résinate de)
Noradrénaline (Tartrate de)
Octréotide (Acétate d')
Olanzapine
Oméprazole
Oxytocine
Pantoprazole sodique sesquihydraté
Paracétamol
Paracétamol ; Tramadol (Chlorhydrate de)
Terbutaline (Sulfate de)
Testostérone
Tétradécyl Sulfate de sodium
Tirofiban (Chlorhydrate de) monohydraté
Topiramate
Trospium (Chlorure de)
Urofollitropine (Mammifère/humain/urine de femme ménopausée)
Vancomycine (Chlorhydrate de)
Virus de la grippe fragmenté, inactivé, souche a/california/7/2009 (h1n1)pdm09 - souche analogue utilisée nib-74xp dérivée de a/christchurch/16/2010 (oiseau/poule/œuf) ; virus de la grippe fragmenté, inactivé, souche a/victoria/361/2011 (h3n2) - souche
Zolpidem (Tartrate de)

Médicaments sous surveillance renforcée identifiés par un triangle noir ▼

(Voir Focus page 63).

Nom du produit	Substance(s) active(s)	Commer- cialisa- tion en France	Motif(s) de l'inscrip- tion sur la liste	Laboratoire titulaire de l'AMM
Adasuve	Loxapine	non	Nouvelle présentation pharmaceutique	Alexza UK Ltd
Adcetris	Brentuximab védotine	oui	Nouvelle substance active, AMM conditionnelle, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
Aldurazyme	Laronidase	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Genzyme Europe B.V.
Amyvid	Florbétapir [18F]	non	Nouvelle substance active	Eli Lilly Nederlands B.V.
Arzerra	Ofatumumab	oui	AMM conditionnelle, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Glaxo Group Limited
Atriance	Nélarabine	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles	Glaxo Group Limited
ATryn	Antithrombine alpha	non	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	GTC Biotherapeutics UK Limited
Aubagio	Teriflunomide	non	Nouvelle substance active	Sanofi Aventis
Benlysta	Bélimumab	oui	Nouvelle substance active	Glaxo Group Ltd
Betmiga	Mirabégron	non	Nouvelle substance active	Astellas Pharma Europe B.V.
Bexsero	Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, absorbé)	oui	Nouvelle substance active	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
BindRen	Colestilan	non	Nouvelle substance active	Mitsubishi Pharma Europe Ltd.



Bosulif	Bosutinib	oui	Nouvelle substance active, AMM conditionnelle, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Pfizer Limited
Bretaris Genuair	Bromure d'acéclidinium	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Almirall, S.A.
Caprelsa	Vandétanib	oui	Nouvelle substance active, AMM conditionnelle	AstraZeneca AB
Ceplene	Histamine dichlorhydrate	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles	Meda AB
Champix	Varéncicline	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Pfizer
Cinryze	Inhibiteur de C1 (humain)	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	ViroPharma SPRL
Cleviprex émulsion injectable 0,5 mg/ml	Clévidipine	non	Nouvelle substance active	The Medicines Company UK Limited
Colthiozid	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Laboratoires Pharym II
Coltramyl	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Sanofi Aventis France
Constella	Linaclotide	non	Nouvelle substance active	Almirall, S.A.
Cuprymina	Chlorure de cuivre (64Cu)	non	Nouvelle substance active	Sparkle S.r.l
Cyproterone/ Ethinylestradiol Teva	Acétate de cyprotérone et Ethinylestradiol	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Teva Sante
Dacogen	Décitabine	oui	Nouvelle substance active	Janssen-Cilag International B.V.
Daliresp	Roflumilast	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Takeda GMBH
Daxas	Roflumilast	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Takeda gmbh
Defitelio	Defibrotide	non	Nouveau produit biologique, AMM sous circonstances exceptionnelles	Gentium S.P.A.
Dificlir	Fidaxomicine	oui	Nouvelle substance active	FGK Representative Service GmbH

Diane 35	Acétate de cyprotérone et Ethinylestradiol	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Bayer Sante
Edarbi	Azilsartan médoxomil	non	Nouvelle substance active	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
Edurant	Rilpivirine	oui	Nouvelle substance active	Janssen-Cilag International B.V.
Eklira Genuair	Bromure d'aclidinium	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Almirall, S.A.
Elaprase	Idursulfase	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles	Shire Human Genetic Therapies AB
Eliquis	Apixaban	oui	Nouvelle substance active	Bristol Myers Squibb/ Pfizer EEIG
Elvanse (Tyvense)	Lisdexamphétamine	non	Nouvelle substance active	Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Enurev Breezhaler	Bromure de glycopyrronium	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm Ltd
Erivedge	Vismodegib	oui	Nouvelle substance active, AMM conditionnelle	Roche Registration Ltd
Esbriet	Pirféridone	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	InterMune UK Ltd
Eurartesim	Pipéraquline tétraphosphate / dihydroartémisinine	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Sigma-tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Evarrest	Fibrinogène humain thrombine humaine	non	Nouveau produit biologique	Omxix Biopharmaceuticals NV
Evepar	Acétate de cyprotérone et Ethinylestradiol	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Mylan sas
Eviplera	Emtricitabine / rilpivirine / ténofovir disoproxil	oui	Nouvelle substance active	Gilead Sciences International Limited
Evoltra	Clofarabine	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles	Genzyme Europe B.V.
Exjade	Déférasirox	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm Limited



Eylea	Aflibercept	oui	Nouvelle substance active	Bayer Pharma AG
Fampyra	Fampridine	oui	Nouvelle substance active, AMM conditionnelle	BIOGEN IDEC LTD.
Fer Actavis	Fer injectable	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Pharmaki Generics LTD
Fer IBD3 Pharma Consulting	Fer injectable	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	IBD3 Pharma Consulting
Ferinject	Fer injectable	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Vifor France SA
Fer Mylan	Fer injectable	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Fresenius Kabi France SA
Ferrisat	Fer injectable	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Pharmacosmos A/S
Fer Sandoz	Fer injectable	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Sandoz
Venofer	Fer injectable	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Vifor France SA
Firdapse	Amifampridine	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	BioMarin Europe Ltd
Fluenz	Vaccin grippal (vivant atténué, nasal)	oui	Nouvelle substance active	MedImmune LLC
Fluenz Tetra	Vaccin grippal (vivant atténué, nasal)	non	Nouveau produit biologique	MedImmune LLC
Forxiga	Dapagliflozine	non	Nouvelle substance active	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG
Fycompa	Pérampanel	non	Nouvelle substance active	Eisai Europe Ltd
Gilenya	Fingolimod chlorhydrate	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm Ltd
Giotrif	Afatinib	non	Nouvelle substance active	Boehringer Ingelheim International GMBH

Glybera	Alipogène tiparovec	non	Nouvelle substance active, AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	uniQure biopharma B.V.
Grastofil	Filgrastim	non	Nouveau produit biologique	Apotex Europe BV
Halaven	Eribuline mésylate	oui	Nouvelle substance active	Eisai Europe Ltd
Heafusine 6 %	Hydroxyéthylamidon	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	B Braun Melsungen AG
Hesteril 6 %	Hydroxyéthylamidon	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Fresenius Kabi France SA
Hesteril 10 %	Hydroxyéthylamidon	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Fresenius Kabi France SA
Hexacima	Anatoxine diphtérique – anatoxine tétanique – Antigène de Bordetella pertussis – Virus poliomyélitique inactivé – Antigène de surface de l'hépatite B – Polyoside d'Haemophilus influenzae type b conjugué à la protéine tétanique	non	Nouveau produit biologique	Sanofi Pasteur
Hexyon	Anatoxine diphtérique – anatoxine tétanique – Antigène de Bordetella pertussis – Virus poliomyélitique inactivé – Antigène de surface de l'hépatite B – Polyoside d'Haemophilus influenzae type b conjugué à la protéine tétanique	non	Nouveau produit biologique	Sanofi Pasteur MSD SNC
Hizentra	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)	oui	Nouveau produit biologique	CSL Behring GmbH
Holgyeme	Acétate de cyprotérone et Ethinylestradiol	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Effik
Hyperhes	Hydroxyéthylamidon	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Fresenius Kabi France SA
HyQvia	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)	non	Nouveau produit biologique	Baxter Innovations GMBH
Iclusig	Ponatinib	oui	Nouvelle substance active	ARIAD Pharmaceuticals LTD



Ilaris	Canakinumab	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm Ltd
Imvanex	Virus de la vaccine vivant modifié, souche Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN)	non	Nouvelle substance active, AMM sous circonstances exceptionnelles	Bavarian Nordic A/S
Incivo	Télaprévir	oui	Nouvelle substance active	Janssen-Cilag International B.V.
Increlex	Mécasermine	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Ipsen Pharma
Incesync	Alogliptine pioglitazone	non	Nouvelle substance active	Takeda Pharma A/S
Inlyta	Axitinib	oui	Nouvelle substance active	Pfizer Ltd
Invirase	Saquinavir	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Roche Registration Ltd
Inflectra	Infliximab	non	Nouveau produit biologique	Hospira France - Meudon la Foret
Invokana	Californienne	non	Nouvelle substance active	Janssen Cilag International NV
IOA	Acétate de nomégestrol et Estradiol	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Merck Sharp & Dohme SP Ltd
Ipreziv	Azilsartan médoxomil	non	Nouvelle substance active	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
Isovol 6 %	Hydroxyéthylamidon	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	B Braun Melsungen AG
Jakavi	Ruxolitinib	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm Ltd
Jaydess	Lévonorgestrel	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Bayer Sante
Jentadueto	Linagliptine/metformine	non	Nouvelle substance active	Boehringer Ingelheim International GMBH
Jetrea	Ocriplasmine	non	Nouvelle substance active	ThromboGenics NV
Jevtana	Cabazitaxel	oui	Nouvelle substance active	Sanofi-Aventis

Kalydeco	Ivacaftor	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Ltd.
Krystexxa	Péglyticase	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Savient Pharma Ireland Ltd.
LacTEST	Gasiloxe	non	Nouvelle substance active	Lactest S.L. (in Spain), Venter Pharma S.L. (in Germany)
Lemtrada	Alemtuzumab	non	Nouveau produit biologique	Genzyme
Libertek	Roflumilast	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Takeda GmbH
Lojuxta	lomitapide	non	Nouvelle substance active, AMM sous circonstances exceptionnelles	Aegerion Pharmaceuticals
Lomol	Hydroxyéthylamidon	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Fresenius Kabi France SA
Lonquex	Lipegfilgrastim	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Teva Pharma BV
Lyxumia	Lixisénatide	non	Nouvelle substance active	Sanofi-Aventis
MACI	Chondrocytes humains autologues (Mammifère / Humain / Chondrocytes) placés sur membrane de collagène porcine de type I/III	non	Nouvelle substance active	Genzyme Europe BV
Minerva	Acétate de cyprotérone et Ethinylestradiol	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Bayer Sante
Miorel	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Daiichi Sankyo France SAS
Myoplege	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Laboratoires Genevrier SA
Naglazyme	Galsulfase	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	BioMarin Europe Ltd



NexoBrid	Concentré d'enzymes protéolytiques enrichi en bromélaïne	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Teva Pharma GmbH
Nimenrix	Vaccin conjugué méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.
NovoThirteen	Catridécacog	non	Nouvelle substance active	Novo Nordisk A/S
NovoEight	Turoctocog alfa	non	Nouvelle substance active	Novo Nordisk A/S
Nulojix	Bélatcept	oui	Nouvelle substance active	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Opgenra	Eptotermine alfa	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Olympus Biotech International Limited
Optimark	Gadolinium	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Covidien Deutschland GmbH
Optimark	Gadoversétamide	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Covidien Imaging France
Orphacol	Acide cholique	non	AMM sous circonstances exceptionnelles	Laboratoires CTRS
Osseor	Ranélate de strontium	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Les Laboratoires Servier
Ovaleap	Follitropine alfa	non	Nouveau produit biologique	Teva Pharma BV
Pandemrix	Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé, adjuvé)	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	GlaxoSmithKline Biologicals
Perjeta	Pertuzumab	oui	Nouvelle substance active	Roche Registration Ltd.
Picato	Ingénol mébutate	non	Nouvelle substance active	Leo Pharma A/S
Pixuvri	Pixantrone	non	Nouvelle substance active, AMM conditionnelle	CTI Life Sciences Ltd
Plasmavolume 6 %	Hydroxyéthylamidon	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Baxter SAS
Plasmohes 6 %	Hydroxyéthylamidon	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Laboratoire Aguetant
Pletal	Cilostazol	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Otsuka Pharmaceutical Europe LTD

Pomalidomide Celgene	Pomalidomide	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Celgene Europe Limited
Prialt	Ziconotide	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Eisai Ltd
Protelos	Ranélate de strontium	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Les Laboratoires Servier
Provengé	Cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Dendreon UK LTD
Relvar Ellipta	Furoate de fluticasone - vilantérol	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Glaxo Group Limited
Remsima	Infliximab	non	Nouveau produit biologique	Celltrion Healthcare Hungary KFT
Replagal	Agalsidase alfa	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Shire Human Genetic Therapies AB
Restorvol 6 %	Hydroxyéthylamidon	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	B Braun Melsungen AG
Revestive	Téduglutide	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Nycomed Danmark ApS
Rienso	Ferumoxytol	non	Nouvelle substance active	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
Rimetaze	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	AJC Invest
Ryzodeg	Insuline dégludec/insuline asparte	non	Nouvelle substance active	Novo Nordisk A/S
Seebri Breezhaler	Glycopyrronium bromure	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm
Selincro	Nalmefène	non	Nouvelle substance active	«H. Lundbeck A/S»



Signifor	Pasiréotide	oui	Nouvelle substance active	Novartis Europharm Ltd
Somatropin Biopartners	Somatropine	non	Nouveau produit biologique	Biopartners GMBH
Spedra	Avanafil	non	Nouvelle substance active	Vivus BV
Stivarga	Régorafénib	oui	Nouvelle substance active	Bayer Pharma AG
Stribild	Elvitégravir - cobicistat - emtricitabine - ténofovir disoproxil	non	Nouvelle substance active	Gilead Sciences International LTD
Tafinlar	Dabrafénib	oui	Nouvelle substance active	Glaxosmithkline Trading Services Limited
Thiocolchicoside Actavis	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Actavis Group HF
Thiocolchicoside Almus	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Biogaran
Thiocolchicoside Alter	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Laboratoires Alter
Thiocolchicoside Arrow	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Arrow Génériques
Thiocolchicoside Biogaran	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Biogaran
Thiocolchicoside Cisters	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Cisters
Thiocolchicoside EG	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	EG LABO - Laboratoires Eurogenerics
Thiocolchicoside Mylan	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Mylan SAS
Thiocolchicoside Ratiopharm	Thiocolchicoside	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Ratiopharm GMBH
Thiocolchicoside Sandoz	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Sandoz
Thiocolchicoside Teva	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Teva Sante
Thiocolchicoside Zentiva	Thiocolchicoside	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Sanofi Aventis France
Tybost	Cobicistat	non	Nouvelle substance active	Gilead Sciences
Teysuno	Tégafur/giméracil/otéracil	non	Nouvelle substance active	Nordic Group B.V.

Tranetiz	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Venipharm
Trigemax	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Venipharm
Trimetazidine Actavis	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Actavis France
Trimetazidine Arrow	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Arrow Génériques
Trimetazidine BGR	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Biogaran
Trimetazidine Biogaran	Trimétazidine	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Biogaran
Trimetazidine CLL Pharma	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	CLL Pharma
Trimetazidine Cisters	Trimétazidine	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Cisters
Trimetazidine EG	Trimétazidine	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Trimetazidine Igen	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Société IPSOR Génériques - IGEN
Trimetazidine Ipsor	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Laboratoires IPSOR
Trimetazidine Isomed	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Plus Pharmacie SA
Trimetazidine Milgen	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	CLL Pharma
Trimetazidine Mylan	Trimétazidine	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Mylan SAS
Trimetazidine Ratiopharm	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Ratiopharm GmbH
Trimetazidine Ref	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Biogaran
Trimetazidine Teva	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Teva Sante
Trimetazidine Zentiva	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Sanofi Aventis France



Trimetazidine Zydus	Trimétazidine	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Zydus France
Tovanor Breezhaler	Glycopyrronium bromure	non	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm Ltd
Trajenta	Linagliptine	non	Nouvelle substance active	Boehringer Ingelheim International GMBH
Tresiba	Insuline dégludec	non	Nouvelle substance active	Novo Nordisk A/S
Trobalt	Rétigabine	oui	Nouvelle substance active	Glaxo Group Ltd
Tygacil	Tigécycline	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Pfizer Ltd
Tysabri	Natalizumab	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Elan Pharma International Ltd.
Tyverb	Lapatinib	oui	AMM conditionnelle	Glaxo Group Ltd
Ultibro Breezhaler	Indacatérol glycopyrronium	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Pharma SAS
Vastarel	Trimétazidine	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Les Laboratoires Servier
Vectibix	Panitumumab	oui	AMM conditionnelle	Amgen Europe B.V.
Vedrop	Tocofersolan	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Orphan Europe S.A.R.L.
Vepacel	Vaccin contre la grippe (virion entier, inactivé)	non	Nouvelle substance active	Baxter Innovations GmbH
Victrelis	Bocéprévir	oui	Nouvelle substance active	Merck Sharp & Dohme Limited
Vipdomet	Alogliptine chlorhydrate de metformine	non	Nouvelle substance active	Takeda Pharma A/S
Vipidia	Alogliptine	non	Nouvelle substance active	Takeda Pharma A/S
Vitekta	Elvitégravir	non	Nouvelle substance active	Gilead Sciences International LTD
Voncento	facteur VIII de coagulation humain facteur Willebrand de coagulation humain	non	Nouveau produit biologique	CSL Behring SA
Volulyte 6 %	Hydroxyéthylamidon	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Fresenius Kabi France SA

Volulyte	Hydroxyéthylamidon	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Fresenius Kabi France SA
Votubia	Évérolimus	oui	AMM conditionnelle	Novartis Europharm Ltd
Vyndaqel	Tafamidis	oui	Nouvelle substance active, AMM dans des conditions exceptionnelles, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Pfizer Speciality UK Limited
Xagrid	Anagrélide	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles	Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.
Xalkori	Crizotinib	oui	Nouvelle substance active, AMM conditionnelle	Pfizer Ltd
Xarelto	Rivaroxaban	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Bayer Pharma AG
Xgeva	Dénosumab	oui	Nouveau produit biologique	Amgen Europe B.V.
Xiapex	Collagénase de Clostridium histolyticum	non	Nouvelle substance active	Pfizer Ltd
Xofigo	Radium (223Ra) (dichlorure de)	non	Nouvelle substance active	Bayer Pharma AG
Xoterna Breezhaler	Indacatérol glycopyrronium	non	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Novartis Europharm LTD
Xtandi	Enzalutamide	oui	Nouvelle substance active	Astellas Pharma Europe
Yellox	Bromfenac	oui	Nouvelle substance active	Croma-Pharma GmbH
Yervoy	Ipilimumab	oui	Nouvelle substance active, Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Yondelis	Trabectédine	oui	AMM dans des conditions exceptionnelles	Pharma Mar, S.A.
Zaltrap	Aflibercept	non	Nouvelle substance active	Sanofi-Aventis
Zelboraf	Vemurafenib	oui	Nouvelle substance active	Roche Registration Ltd
Zinforo	Ceftaroline fosamil	oui	Nouvelle substance active	AstraZeneca AB
Zoely	Acétate de nomégestrol et Estradiol	oui	Étude de sécurité post-autorisation (PASS)	Theramex S.R.L.
Zytiga	Abiratérone	oui	Nouvelle substance active	Janssen-Cilag International B.V.



Panorama des textes nationaux et européens relatifs aux produits de santé, parus en 2013

Textes européens

Médicaments

Règlement d'exécution (UE) n°198/2013 de la Commission du 7 mars 2013 relatif au choix du symbole désignant les médicaments à usage humain qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire
Décision d'exécution du Conseil du 7 octobre 2013 soumettant le 5-(2-aminopropyl) indole à des mesures de contrôle
Décision du Conseil du 7 mars 2013 mettant la 4-méthylamphétamine sous contrôle
Lignes directrices du 5 novembre 2013 concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain
Lignes directrices du 7 mars 2013 concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain
Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Rectificatif à la directive 2013/35/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 juin 2013 concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques (champs électromagnétiques) (vingtième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE) et abrogeant la directive 2004/40/CE)
Directive 2013/35/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 juin 2013 concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques (champs électromagnétiques) (vingtième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE) et abrogeant la directive 2004/40/CE
Règlement d'exécution (UE) n°920/2013 de la Commission du 24 septembre 2013 relatif à la désignation et au contrôle des organismes notifiés au titre de la directive 90/385/CEE du Conseil concernant les dispositifs médicaux implantables actifs et de la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux
Recommandation de la Commission du 24 septembre 2013 relative aux audits et évaluations réalisés par les organismes notifiés dans le domaine des dispositifs médicaux
Recommandation de la Commission du 5 avril 2013 relative à un cadre commun aux fins d'un système d'identification unique des dispositifs médicaux dans l'Union

Produits cosmétiques et de tatouage

Règlement (UE) n°1197/2013 de la Commission du 25 novembre 2013 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Règlement (UE) n°658/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Règlement (UE) n°655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées

Règlement (UE) n°483/2013 de la Commission du 24 mai 2013 modifiant l'annexe III du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Règlement (UE) n°344/2013 de la Commission du 4 avril 2013 modifiant les annexes II, III, V et VI du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Textes nationaux transversaux

Arrêté du 17 juin 2013 relatif à la liste des décisions que le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé communique aux ministres chargés de l'économie, de la santé et de la sécurité sociale pour information

Décision du 25 avril 2013 fixant les règles d'élaboration du numéro interne de référencement des publicités en faveur des médicaments et des produits mentionnés aux articles L. 5122-14, R. 5134-11 et R. 5134-15 du code de la santé publique

Textes nationaux

Médicaments

Ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur Internet et à la lutte contre la falsification de médicaments (rectificatif)

Décret n° 2013-923 du 16 octobre 2013 pris pour la transposition de la directive 2012/26/UE du 25 octobre 2012 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Décret n° 2013-871 du 27 septembre 2013 relatif à la base de données administratives et scientifiques publique sur les traitements et le bon usage des produits de santé

Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés

Décret n° 2013-66 du 18 janvier 2013 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments

Arrêté du 16 décembre 2013 portant classement sur la liste des substances vénéneuses



Arrêté du 3 décembre 2013 relatif aux conditions de fonctionnement du site Internet public unique mentionné à l'article R. 1453-4 du code de la santé publique
Arrêté du 29 novembre 2013 relatif aux caractéristiques de la vignette pharmaceutique
Arrêté du 11 octobre 2013 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine
Arrêté du 23 septembre 2013 portant classement sur la liste des substances vénéneuses
Arrêté du 5 août 2013 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants
Arrêté du 30 juillet 2013 portant classement sur la liste des substances vénéneuses
Arrêté du 22 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants
Arrêté du 19 juin 2013 modifiant l'arrêté du 24 avril 2012 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire
Arrêté du 17 juin 2013 relatif à la liste des décisions que le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé communique aux ministres chargés de l'économie, de la santé et de la sécurité sociale pour information
Arrêté du 4 juin 2013 relatif aux modalités de distribution de certains produits de santé pour faire face à une situation sanitaire exceptionnelle
Arrêté du 9 avril 2013 fixant la durée de prescription des médicaments contenant de l'acitrétine ou de l'alitrétinoïne administrés par voie orale aux femmes susceptibles de procréer
Arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R. 5126-1 du code de la santé publique et les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 de ce même code et disposant d'une pharmacie à usage intérieur
Arrêté du 4 février 2013 fixant le contenu des demandes d'autorisation initiale, de renouvellement d'autorisation ou de modification d'autorisation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et des établissements ou organismes qui préparent ces produits
Arrêté du 23 janvier 2013 relatif aux règles de bonnes pratiques tendant à garantir la sécurité et la sûreté biologiques mentionnées à l'article R. 5139-18 du code de la santé publique
Arrêtés portant additifs à la Pharmacopée
Avis aux fabricants et aux distributeurs de spécialités pharmaceutiques

Produits biologiques

Décret n° 2013-104 du 29 janvier 2013 relatif aux analyses et tests de dépistage pratiqués dans le cadre de la qualification biologique du don de sang
Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B
Arrêté du 11 juin 2013 modifiant l'arrêté du 23 janvier 2013 relatif aux règles de bonnes pratiques tendant à garantir la sécurité et la sûreté biologiques mentionnées à l'article R. 5139-18 du code de la santé publique (MOT)
Décision du 3 avril 2013 fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L. 1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits
Décision du 25 février 2013 modifiant la décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des Produits sanguins labiles

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale
Décret n° 2013-1261 du 27 décembre 2013 relatif à la vente et à la mise à disposition du public de certains appareils utilisant des rayonnements ultraviolets
Décret n° 2013-988 du 6 novembre 2013 relatif à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques (application aux DM)
Arrêté du 6 décembre 2013 relatif aux modalités de formation de la personne compétente en radioprotection et de certification des organismes de formation
Arrêté du 2 septembre 2013 portant agrément des laboratoires pour procéder aux analyses et aux essais pour la répression des fraudes (rubrique B30)
Arrêté du 17 juillet 2013 relatif à la carte de suivi médical et au suivi dosimétrique des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants
Arrêté du 21 juin 2013 relatif aux conditions de délivrance du certificat et de l'agrément pour les organismes en charge de la surveillance individuelle de l'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants
Arrêté du 22 mars 2013 modifiant l'arrêté du 24 septembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5213-4 du code de la santé publique
Décisions d'agrément d'organismes chargés du contrôle de qualité

Produits cosmétiques et de tatouage

Arrêté du 24 mai 2013 modifiant l'arrêté du 6 mars 2013 fixant la liste des substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits de tatouage
Arrêté du 6 mars 2013 fixant la liste des substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits de tatouage
Arrêté du 27 février 2013 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques
Arrêté du 27 février 2013 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

Taxes et redevances

Décret n° 2013-950 du 23 octobre 2013 relatif à la pénalité financière pouvant sanctionner les fabricants ou distributeurs de dispositifs médicaux en raison d'une interdiction ou d'un retrait de publicité en application de l'article L. 165-8-1 du code de la sécurité sociale
Décret n° 2013-935 du 18 octobre 2013 relatif aux modalités de déclaration de certaines contributions pharmaceutiques
Décret n° 2013-103 du 29 janvier 2013 pris pour l'application de l'article 1635 bis AE du code général des impôts relatif aux droits perçus à l'occasion de demandes de visa ou d'autorisation de publicité déposées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Arrêté du 14 novembre 2013 fixant le modèle de formulaire « contribution sur le chiffre d'affaires - entreprises de l'industrie pharmaceutique »
Décision DG n° 2013-15 du 4 février 2013 modifiant la décision DG n° 2012-24 du 9 février 2012 fixant les modèles conformément auxquels les déclarations mentionnées à l'article L. 5121-18 du code de la santé publique doivent être établies (vente dispositifs médicaux)





143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0) 1 55 87 30 00

ansm.sante.fr
<https://twitter.com/ansm>