

ansm

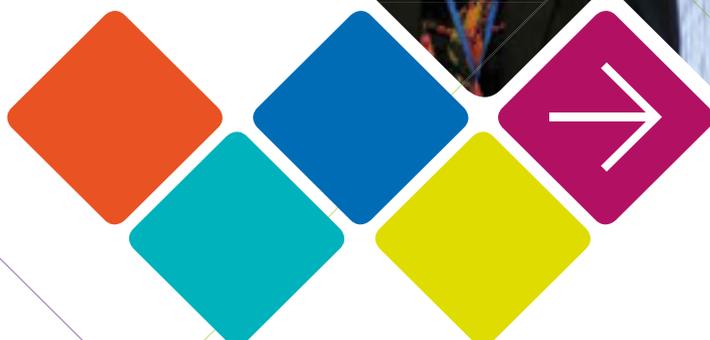
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

2014

Rapport
d'activité



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



“ Deux ans après
sa refondation,
l'Agence est entrée
dans une phase
de consolidation ”

L'ANSM a poursuivi en 2014 un ambitieux programme de travail sur la base des orientations stratégiques définies fin 2012 par son Conseil d'administration, consolidé sa nouvelle organisation et conforté son ancrage auprès de ses partenaires publics ou privés.

Le rapport d'activité 2014 illustre l'étendue et la complexité des champs d'intervention de l'ANSM qui a dû déployer, dans le même temps, des actions de modernisation de son organisation et d'optimisation de ses ressources pour faire face à l'accroissement de ses missions issues de la loi de 2011 et des nouvelles directives européennes, dans un environnement budgétaire contraint.

Pour accompagner l'innovation en matière de médicaments et de produits de santé et la rendre rapidement accessible pour les patients dans des conditions encadrées et sécurisées, l'ANSM a autorisé près de 1800 essais cliniques, accordé 33 ATU de cohorte et élaboré 3 premières RTU en 2014. Dans le cadre des procédures nationales et européennes, de reconnaissance mutuelle ou décentralisées, 576 autorisations de mise sur le marché (AMM) et plus de 6 300 modifications d'AMM ont été autorisées en France par l'ANSM.

La surveillance des produits mis sur le marché a été renforcée en 2014 par de nouveaux leviers d'action prévus par la loi de 2011, en particulier l'entrée en vigueur du dispositif d'injonction à l'encontre des opérateurs à la suite d'une inspection ayant conduit à constater des manquements.

Le renforcement de la surveillance et de la remontée des incidents liés aux dispositifs médicaux a été amorcé en 2014 par la mise en place, à titre expérimental, d'un réseau régional pour la matériovigilance et la réactovigilance. Ce nouvel échelon régional, installé en Aquitaine et dans le Nord-Pas-de-Calais a vocation à être étendu à de nouvelles régions dès 2015.

Le développement de la recherche en épidémiologie s'est concrétisé par la publication d'études permettant de connaître, en vie réelle, le profil de sécurité de nouveaux produits, comme les anticoagulants oraux directs. Cette capacité de recherche indépendante sur la sécurité des produits de santé a été renforcée par la création de deux plateformes en épidémiologie des produits de santé dont les programmes d'études répondront aux priorités de l'ANSM. Ces plateformes contribueront aussi au renforcement de l'enseignement et de la formation. Parallèlement, le soutien aux projets de recherche menés par des organismes publics sur la sécurité d'emploi des produits de santé s'est poursuivi en 2014.

La qualité des activités d'inspection de l'Agence a été reconnue par l'obtention le 1^{er} juillet 2014 de l'accréditation par le COFRAC. Sur les quelque 700 inspections réalisées en 2014, la proportion de celles menées en dehors de l'union européenne augmente et atteint 9 %, traduisant la volonté de s'assurer que les essais cliniques ainsi que la fabrication des matières premières et des produits finis réalisés à l'étranger répondent aux critères d'exigence de la réglementation française. Complétant souvent les inspections, le volet contrôle en laboratoire de la qualité des produits (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques...) met en évidence des non conformités qui font l'objet d'un suivi systématique.

L'ANSM a pris en 2014 de nombreuses décisions (retraits de lots, injonctions, suspensions d'AMM, fermetures d'établissement...) pour garantir la commercialisation en France de produits de qualité et a eu un rôle moteur auprès de ses homologues européens lorsque les risques identifiés concernaient des médicaments présents dans de nombreux pays. C'est, par exemple, une inspection menée en Inde par l'ANSM qui est l'origine de la suspension au niveau européen de 33 AMM de médicaments génériques.

L'implication de l'Agence dans les travaux des instances européennes, des comités de l'EMA et dans la négociation des projets de règlements sur les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro* a fortement mobilisé les équipes sur ce secteur qui reste à consolider. L'engagement de l'Agence a également été majeur dans la lutte contre le virus Ebola et en particulier dans l'évaluation de traitements expérimentaux dans des délais très courts et dans la constitution pour l'un de ces produits d'un stock auquel les autres pays européens ont pu accéder. L'ANSM a mobilisé la communauté médicale française et européenne ainsi que les industriels développant des produits expérimentaux.

L'année 2014 a encore été marquée par l'affirmation de l'ancrage de l'Agence auprès de ses partenaires. L'approfondissement du dialogue et de la transparence avec les associations de patients a été clairement perceptible lors de la journée annuelle avec les associations de patients qui s'est tenue le 22 janvier en présence d'une centaine de représentants associatifs, mais aussi tout au long de l'année sur des sujets de sécurité liés à des produits spécifiques. Par ailleurs, les premières rencontres de l'ANSM le 26 septembre ont réuni plus de 600 acteurs du secteur de la santé et de la recherche et ont permis de débattre sur les enjeux et sur les innovations auxquels l'agence aura à faire face dans les années à venir.

Pour atteindre de nouveaux publics, l'ANSM est présente depuis avril 2014 sur Twitter et va renforcer sa présence sur les réseaux sociaux. La base de données publique des médicaments, pilotée par l'ANSM, la HAS et la CNAMTS sous l'égide du ministère en charge de la Santé, a été enrichie de nouveaux contenus et de nouvelles fonctionnalités. Les rencontres régulières avec la presse sur des sujets d'actualité ont contribué à faire progresser une approche plus pédagogique sur la sécurité des produits de santé et le rapport bénéfice/risque lié à leur utilisation.

2014 a aussi été pour l'ANSM, l'année de transition entre Dominique Maraninchi, son premier directeur général, et Dominique Martin qui lui a succédé début septembre. L'investissement de Dominique Maraninchi, arrivé en février 2011 alors que l'Afssaps vivait une crise majeure, pour reconstruire l'Agence sur de nouvelles fondations, en partie définies par la loi de décembre 2011, mérite une reconnaissance toute particulière. Sous son autorité pendant trois ans, l'Agence a vécu, tout en assurant ses missions de santé publique, des transformations profondes en termes de gouvernance, de modes de travail, d'organisation, de développement d'une capacité de recherche indépendante, de relations avec les experts externes et d'exigences nouvelles en matière de déontologie, de transparence et de réactivité. C'est sur ces acquis, encore récents et qu'il convient de stabiliser, et dans la continuité des orientations stratégiques définies, que la nouvelle direction générale s'est inscrite avec la volonté d'assurer à chaque agent les meilleures conditions de travail possibles pour remplir au mieux ses missions de service public.

Dans toutes les activités de l'Agence, les enjeux de transparence, d'indépendance, de partage de l'information, ont été constants et soutenus par le Conseil d'administration dont la composition même, alliant citoyens, élus, professionnels et administration, garantit la pluralité des approches et la possibilité d'alerte sur les orientations ou le positionnement.

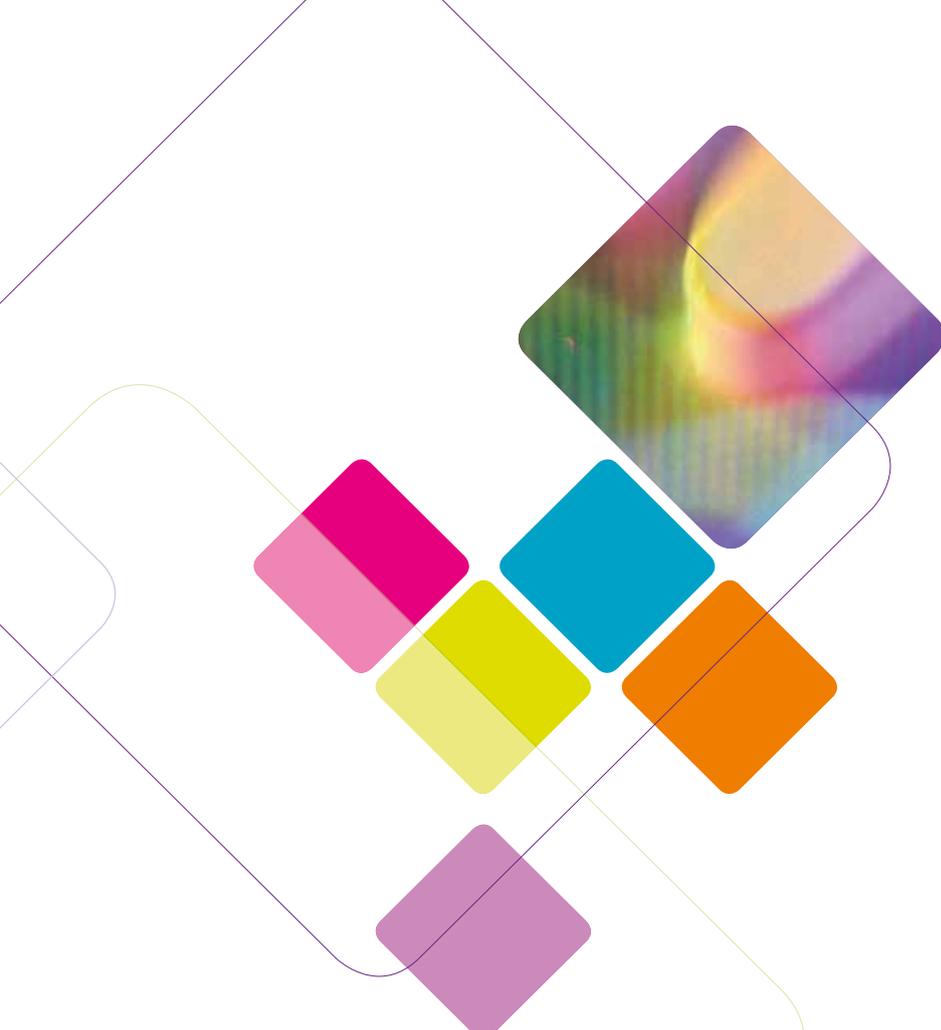
L'Agence s'est dotée des moyens de renforcer le pilotage de ses activités et a défini des projets prioritaires. Elle a initié une démarche d'optimisation de ses processus, renforcé la démarche qualité – qui a été reconnue au niveau européen – ainsi que le contrôle interne. Elle a de plus mis en place un nouveau schéma directeur des systèmes d'information ambitieux qui doit conduire à une rénovation approfondie de ses outils informatiques.

Enfin, pour prolonger ces initiatives et fixer les priorités de son action pour les quatre prochaines années, l'Agence a engagé avec ses tutelles les travaux d'élaboration de son contrat d'objectifs et de performance [COP] pour les années 2015 à 2018.

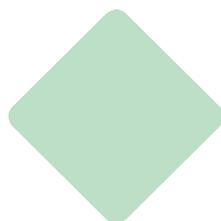
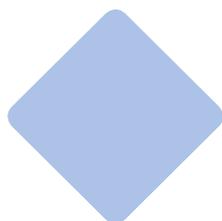
Cette importante activité déployée par l'Agence en 2014 est avant tout le fruit de la mobilisation, de la réactivité et du professionnalisme de ses équipes. Ces efforts, dans un contexte de moyens contraints, méritent d'être particulièrement salués.

◆ Agnès Jeannet
Présidente du Conseil d'administration

◆ Dominique Martin
Directeur général



	Favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients.....	19
	Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie	47
	Informé et instruire de façon transparente.....	99
	Renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international.....	119
	Renforcer l'efficience de l'Agence et sa modernisation.....	137



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 nouvelles missions et responsabilités et ses nouveaux pouvoirs.

Établissement public, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, l'ANSM est financée par une subvention de l'État. Dominique Martin en est le directeur général et Agnès Jeannet la présidente du Conseil d'administration.

Les missions centrales de l'ANSM sont de :

- ◆ **favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation** pour les patients au travers du dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), destiné à étendre de façon temporaire les indications d'un médicament sous réserve que le rapport bénéfice/risque soit présumé favorable et qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert
- ◆ **garantir la sécurité des produits de santé**, des essais initiaux jusqu'à leur utilisation « en vie réelle ». Pour cela, elle évalue la sécurité d'emploi des produits de santé, assure une surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus, conduit des études épidémiologiques et finance des projets de recherche destinés aux chercheurs académiques. Elle contrôle la publicité en faveur des médicaments et des 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 du ministre chargé de la santé). Elle inspecte les établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance ainsi que les promoteurs d'essais cliniques et contrôle dans ses laboratoires la qualité des produits de santé en situation programmée ou en urgence
- ◆ **assurer la transparence** sur les travaux de ses instances et sur ses décisions, y compris en matière de déontologie et **informer les patients et les professionnels de santé** sur la sécurité d'emploi des produits de santé
- ◆ **promouvoir au niveau européen et international la vision française de la sécurité et de l'innovation** en participant activement aux travaux de l'agence européenne des médicaments, de la commission européenne et du Conseil de l'Union européenne pour les dispositifs médicaux et les autres produits de santé.

Produits de santé sous compétence de l'ANSM

Médicaments

- ◆ Tous les médicaments (avant et après AMM) et 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
- ◆ Microorganismes 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 des produits de santé en France

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.

Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) / 1999 – 2012

Loi du 1^{er} juillet 1998 relative à la veille sanitaire et la surveillance des produits destinés à l'homme.

Agence du médicament / 1993 – 1999

Loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments.





L'ANSM a poursuivi en 2014 un ambitieux programme de travail sur la base de ses 5 orientations stratégiques :

- ◆ favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients
- ◆ garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- ◆ informer et instruire de façon transparente
- ◆ renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international
- ◆ renforcer l'efficacité de l'Agence et sa modernisation

pour consolider sa nouvelle organisation et conforter son ancrage auprès de ses partenaires publics ou privés en France et en Europe. Le rapport d'activité 2014 en est l'illustration. Il témoigne de l'implication et de l'engagement de son personnel au service du patient et du public.

FAVORISER un accès rapide à l'innovation pour les patients

- ◆ **12 111 patients** inclus dans le dispositif des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte pour des médicaments
- ◆ **12 822 patients** en initiation de traitement dans le cadre des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives
- ◆ **1 795 essais cliniques** dont 821 pour des médicaments et 276 pour des dispositifs médicaux
- ◆ **74 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].
- ◆ **576 AMM délivrées**, dont **467 médicaments génériques**, dans le cadre des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle et de la procédure nationale. [Une AMM correspond à une spécialité et une forme pharmaceutique].
- ◆ **La France** (par le biais des laboratoires de contrôle de l'ANSM) **est le premier État membre libérateur de vaccins** sur le marché français et européen
- ◆ L'ANSM finance **11 projets de recherche académique** pour un montant de 2,5 millions d'euros
- ◆ **30 rencontres** avec les porteurs de projets innovants
- ◆ Elle soutient **7 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 165 300 euros.

GARANTIR la sécurité des produits de santé

Médicament

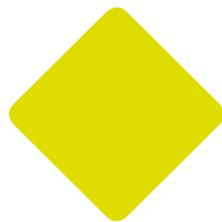
- ◆ **2 800 substances actives** sont commercialisées en France, dont 30 % sont des médicaments génériques
- ◆ **161 substances actives** entrent dans le **programme de révision systématique** des médicaments autorisés avant 2008 :
 - ❖ **99** ont déjà été réévaluées dont 55 ont fait l'objet d'un arbitrage européen
 - ❖ **11** médicaments ont été retirés du marché
 - ❖ **21** ont fait l'objet d'une restriction d'emploi
 - ❖ **47** ont fait l'objet de modifications de leurs conditions de prescription et de délivrance.
- ◆ **46 497 effets indésirables** ont été déclarés à l'ANSM par les centres régionaux de pharmacovigilance ; 26 478 par les laboratoires pharmaceutiques et 1 983 par les patients
- ◆ **7 études médicales de pharmacoépidémiologie** ont été réalisées
- ◆ **2 525 erreurs médicamenteuses** et **1 699 défauts de qualité** ont été enregistrés en 2014
- ◆ L'ANSM a géré **438 ruptures de stocks** avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables.

Produits sanguins et produits biologiques issus du corps humains

- ◆ **7 189 effets indésirables** ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de produits sanguins labiles
- ◆ **518 effets indésirables** ont été déclarés en biovigilance (*organes – tissus – cellules – lait maternel et produits thérapeutiques annexes*).

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

- ◆ **13 817 effets indésirables** ont été déclarés en matériovigilance (*dispositifs médicaux*) par le réseau et 38 par les patients
- ◆ **980 effets indésirables** ont été déclarés en réactovigilance (*dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*).



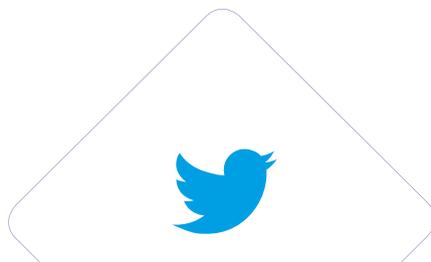


MOBILISER l'inspection et le contrôle en laboratoire

- ◆ **699 inspections** ont été réalisées en 2014 dont 14% inopinées et 9% hors Union européenne [*Matières premières 15 % ; essais cliniques 7 % ; laboratoires pharmaceutiques 35 % ; fabricants de dispositifs médicaux 11 %*]
- ◆ **4 567 bulletins d'analyse** issus des travaux en laboratoire ont été émis, dont 4 150 pour des médicaments, des matières premières et des produits biologiques.

INFORMER et instruire de façon transparente

- ◆ **124 points d'information**
- ◆ **19 rapports d'expertise**
- ◆ **2,2 millions de visiteurs** sur le site Internet
- ◆ Plus de **1 000 demandes de journalistes** ayant fait l'objet de **4 700 articles de presse**
- ◆ **165 demandes CADA** (commission d'accès aux documents administratifs) adressées à l'ANSM
- ◆ **1 668 avis** rendus par le service de déontologie de l'expertise.



twitter.com/ansm



ansm.sante.fr

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

- ◆ **11 projets de recherche financés** sur la sécurité d'emploi des produits de santé
- ◆ Soutien à **7 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 165 300 euros
- ◆ **7 études médicales de pharmacoépidémiologie** ont été réalisées
- ◆ **37 réunions** des comités d'interface et de leurs groupes de travail
- ◆ **3 nouvelles conventions de partenariat signées** en 2014 (INCa, Liban et syndicats de l'industrie des produits de santé) et 23 en cours d'application
- ◆ Participation à **23 comités de pilotage** de plans nationaux de santé publique
- ◆ **74 dossiers d'AMM finalisés** en procédure centralisée, dont **8 pour lesquels la France est rapporteur**
- ◆ Participation à l'élaboration de **21 textes réglementaires européens** et **40 nationaux** parus.

RENFORCER l'efficacité de l'Agence et sa modernisation

- ◆ **70% des variations d'AMM dématérialisées**
- ◆ **95% des SUSARs transmis par voie électronique**
- ◆ **17 audits internes**
- ◆ **1 audit européen**
- ◆ **1 009 ETP** au 31 décembre 2014
- ◆ **3 870 jours de formation**
- ◆ **44 ans** : âge moyen des agents
- ◆ **72% de femmes**
- ◆ **129,8 M€** : budget exécuté.



faits marquants 2014



JANVIER

◆ État des lieux 2013 de la consommation des **benzodiazépines** en France ◆ Recommandations d'utilisation des produits d'entretien de **lentilles de contact** ◆ Journée d'information avec les **associations de patients** ◆ Participation au congrès des internes de médecine générale.

FÉVRIER

◆ Entrée en vigueur le 1^{er} février 2014 de l'ordonnance mettant en place les **injonctions** à l'encontre des opérateurs ayant fait l'objet d'une inspection qui a conduit à constater des manquements dans leurs activités liées aux produits de santé (ordonnance et décret du 30 janvier 2014) ◆ Nouvelles modalités pour la déclaration des **effets indésirables survenus lors d'essais cliniques** ◆ **Primperan** et génériques (traitement des nausées et vomissements) : actualisation des indications et de la posologie ◆ **Soriatane** (traitement des formes sévères de Psoriasis) : renforcement des mesures pour minimiser le risque ◆ **Insuline glargine** (traitement du diabète non insulino-dépendant) : les données épidémiologiques ne confirment pas le risque de cancer ◆ Étude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance de l'**acitrétine** chez les femmes en âge de procréer ◆ Publication des résultats de l'enquête de matériovigilance sur les **robots chirurgicaux Da Vinci** ◆ Mise en garde relative à la vente par Internet d'**autotests VIH**.

MARS

◆ RTU **baclofène** dans le traitement de l'alcoolodépendance ◆ **Protelos** (traitement de l'ostéoporose) : restriction des indications pour limiter le risque cardiovasculaire ◆ Données épidémiologiques sur l'exposition aux **sartans** et risque d'entéropathies.

AVRIL

◆ RTU **Roactemra** dans le traitement de certaines formes de polyarthrite rhumatoïde active et d'arthrite juvénile idiopathique systémique ◆ **Gardasil** (vaccin indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus) : actualisation des données de sécurité ◆ Tubes de **SRAS** à l'Institut Pasteur : inspection de l'ANSM ◆ Bilan du contrôle des installations de **mammographie numérique** ◆ Publication du rapport sur les **anticoagulants oraux directs** (AOD) ◆ Rencontre franco-africaine dans le domaine du contrôle en laboratoire ◆ Participation au 8^e congrès de médecine générale France ◆ L'ANSM est sur **Twitter**.

MAI

◆ Rapport d'évaluation sur l'utilisation des **implants mammaires en silicone** (hors PIP) en France de 2010 à 2013 ◆ Rapport sur le risque de transmission des **herpesviridae** lors de greffes de tissus composites ou d'administration de préparations cellulaires ◆ Rapport sur les **œdèmes pulmonaires** de surcharge post-transfusionnels ◆ Réunion d'information sur les bonnes pratiques de **sécurité et sûreté biologiques** des micro-organismes et toxines.

JUIN

◆ Rapport sur l'évolution récente de l'utilisation des **contraceptifs oraux combinés** et autres contraceptifs ◆ Rapport d'analyse des **ventes de médicaments** en France en 2013 ◆ **Médicaments et déficit en G6PD** : actualisation du référentiel pour prévenir les effets indésirables ◆ Rencontre avec les professionnels de l'**innovation** du médicament ◆ L'ANSM accueille le groupe de travail européen **Homeopathic Medicinal Products**, placé sous l'égide des chefs d'Agences européennes ◆ **Visite de Marisol Touraine**, Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, à l'occasion de la remise de la légion d'honneur à Dominique Maraninchi.



JUILLET

◆ **Accréditation de la direction de l'inspection** de l'ANSM par le COFRAC ◆ Étude « en vie réelle » sur les risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament **anti-vitamine K** vers un anticoagulant oral direct chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme ◆ **Olmésartan** (traitement de l'hypertension artérielle) et risque d'entéropathies graves : nouvelles données épidémiologiques ◆ Recommandations à destination des fabricants sur les **dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène** et utilisés dans les services de néonatalogie et de pédiatrie ◆ **Défibrillateurs externes** : l'ANSM émet des recommandations à destination des fabricants.

AOÛT

◆ Suivi des cas de **bilharzioses en Corse du Sud** depuis le mois de juin ◆ Publication de la synthèse d'**inspection sur les héparines**.

SEPTEMBRE

◆ **Arrivée de Dominique Martin**, directeur général de l'ANSM, en remplacement de Dominique Maraninchi ◆ Information sur les nouvelles dispositions législatives et réglementaires en matière d'**autorisations temporaires d'utilisation** ◆ **Dompéridone** (soulagement des nausées et vomissements, gêne gastrique) : nouvelles recommandations pour minimiser les risques cardiaques ◆ **1^{es} rencontres de l'ANSM** sur le thème « Produits de santé : les nouveaux défis de l'innovation et de la surveillance » ◆ Participation aux 4^{es} rencontres REAGJIR (regroupement autonome des jeunes médecins généralistes).

OCTOBRE

◆ RTU **Remicade** dans la maladie de Takayasu ◆ **Contraception hormonale d'urgence** : rapport bénéfice/risque favorable quel que soit le poids de la femme ◆ **Hormone de croissance synthétique**

(stimulation de la croissance du squelette et des cellules de l'organisme) : suivi de la tolérance à long terme ◆ L'ANSM accueille le séminaire annuel international du **Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme**, réseau international des inspecteurs.

NOVEMBRE

◆ Rapport sur l'évolution des consommations des **antibiotiques** ◆ Étude de l'impact de la modification des **méthodes de contraception** sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes âgées de 15 à 49 ans ◆ **Thalidomide Celgene** (traitement des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple [MM]) : bilan de la sécurité d'emploi 4 ans après l'AMM ◆ Campagnes de sensibilisation à l'occasion de la **semaine sécurité du patient** : erreurs médicamenteuses avec des dispositifs transdermiques (patches) et risque de confusion avec des dosettes unidoses ◆ Participation au Collège national des généralistes enseignants (CNGE) ◆ Rencontre avec les professionnels de l'**innovation** dans le domaine des dispositifs médicaux ◆ L'ANSM accueille trois séminaires de formation des inspecteurs en **bonnes pratiques cliniques** et en **bioéquivalence** ◆ Journée d'échanges avec les centres régionaux de pharmacovigilance.

DÉCEMBRE

◆ **Suspension de 25 AMM de médicaments génériques** en raison d'un manquement au respect des bonnes pratiques cliniques ◆ Rapport sur les **essais cliniques de médicaments en onco-hématologie ciblés**, guidés par la génomique ◆ **Statines** (traitement du cholestérol) et risque de diabète : maintien du rapport bénéfice/risque des médicaments ◆ Recommandations à destination des patients sur les **prothèses de hanche** à frottement métal/métal ◆ Recommandations à destination des professionnels de santé et du public sur les **amalgames dentaires**.

organigramme

mai 2015



Dominique MARTIN
Directeur général



Suzanne COTTE
Directrice de la communication
et de l'information

Dominique ARBELET
Contrôleur budgétaire



Evelyne DUPLESSIS
Chef de la mission pilotage
et contrôle interne

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 maîtrise 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



Mahmoud ZUREIK
Directeur scientifique et de la stratégie européenne

Conseil scientifique



Elisabeth HÉRAIL
Chef du service de déontologie de l'expertise

Conseil d'administration



François HEBERT
Directeur général adjoint chargé des opérations

Directions produits							
 Alexandre MOREAU (ONCOH) par intérim Directeur des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie	 Céline DRUET (CARDIO) par intérim Directrice des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie	 Philippe VELLA (NEURHO) Directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, otalgie, rhumatologie, pneumologie, ori, ophtalmologie, stupéfiants	 Caroline SEMAILLE (INFHEP) Directrice des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares	 Valérie SALOMON (GENER) Directrice 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

1 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 biologiques.....	21
L'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM)....	32
La libération des lots de vaccins et des médicaments dérivés du sang	43
L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques.....	45

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)...

Ils s'exercent 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 des médicaments (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 laboratoires propres.

faits
marquants
2014

- ◆ *L'ANSM a organisé le 20 juin 2014 une rencontre avec les professionnels du médicament, chercheurs académiques et industriels, afin de leur présenter ses missions et les actions qu'elle développe en faveur d'un accès équitable, précoce, encadré et sécurisé aux médicaments et à l'innovation thérapeutique.*
- ◆ *L'ANSM a accueilli le 28 novembre 2014 180 professionnels de l'innovation dans le domaine des dispositifs médicaux pour échanger sur le thème du développement des logiciels en santé.*



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

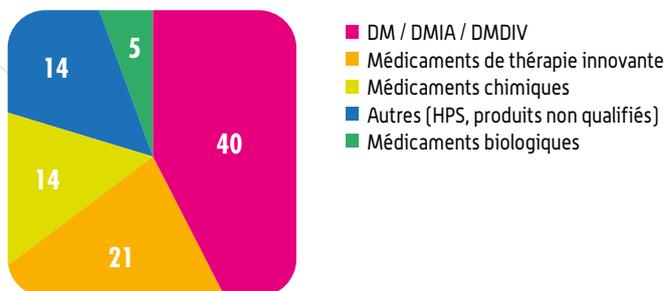
L'appui aux porteurs de projets innovants

Afin de guider au mieux les porteurs de projets innovants issus du monde académique, hospitalier ou industriel (start-up, TPE, PME, incubateurs, pôles de compétitivité, sociétés d'accélération du transfert technologique) dans le développement de leurs produits de santé, l'Agence a créé en 2008 un guichet « innovation » dont l'objectif est de 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 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 :

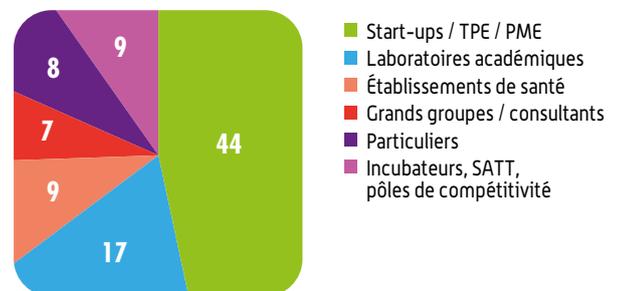
- ◆ des rencontres avec les porteurs de projets innovants, qu'ils soient issus du monde académique ou industriel (start-up, TPE, PME)
- ◆ l'organisation d'une rencontre annuelle avec les PME/TPE et les structures académiques innovantes dans le domaine de la santé, dont le thème pour 2014 était les logiciels dispositifs médicaux
- ◆ la participation aux salons, symposiums et débats en lien avec l'innovation en santé
- ◆ la diffusion d'informations *via* le site Internet de l'ANSM
- ◆ la diffusion de la newsletter « ANSM innovation » (3 numéros en 2014).

En 2014, le guichet innovation a été sollicité à 94 reprises et a organisé 30 rencontres transversales avec les porteurs de projets et les directions de l'ANSM concernées. De nombreuses réponses directes ont également été apportées aux porteurs de projets par téléphone ou e-mail.

› Types de projets pour lesquels le guichet innovation a été sollicité



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



Le guichet innovation mène également des activités de veille et de sensibilisation proactive aux cadres réglementaires applicables au développement des produits de santé. En 2014, il a organisé une journée d'information sur les logiciels dispositifs médicaux. L'ANSM a également continué d'échanger avec les acteurs du soutien à l'innovation et au transfert de technologie, et plus particulièrement avec l'alliance Aviesan et les Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologie (SATT). Le guichet innovation est enfin intervenu lors de nombreux colloques, séminaires et tables rondes en lien avec l'innovation dans le domaine de la santé. Il 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, Autriche, Espagne, Finlande, France, Italie, Malte, Royaume-Uni, Suède, Innovation Task Force de l'EMA) et du groupe de travail sur les nouvelles technologies émergentes placé sous l'égide de la commission européenne.

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'accompagner le développement de nouveaux produits de santé en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologies, de populations cibles et de traitements existants.

En 2014, elle a rendu 13 avis nationaux et 71 avis au niveau européen.

- ◆ Parmi les avis nationaux, 8 concernaient des médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, 12 des thérapies innovantes (dont 4 « first in class »), 3 des maladies rares et des indications pédiatriques¹.
- ◆ Parmi les avis rendus au niveau européen, 7 concernaient des nouvelles molécules, 7 des maladies rares, 10 des indications pédiatriques et 39 intéressaient le domaine oncologie hématologie.

Avis scientifiques nationaux rendus pour des médicaments	2012	2013	2014
Avis nationaux	27	35	13

Avis scientifiques européens rendus pour des médicaments	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Avis européens rendus par l'EMA	388	400	433	420	473	551
Avis français	47	80	68	54	69	71
						13 %

1. À noter qu'un médicament peut rentrer dans plusieurs catégories ie : besoins non couverts, pédiatriques.

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 certains sites d'essais cliniques. Ces inspections portent principalement sur les pratiques de mise en œuvre de l'essai, y compris la protection des patients qui y participent et la vérification de la robustesse des données qui résultent de ces essais.

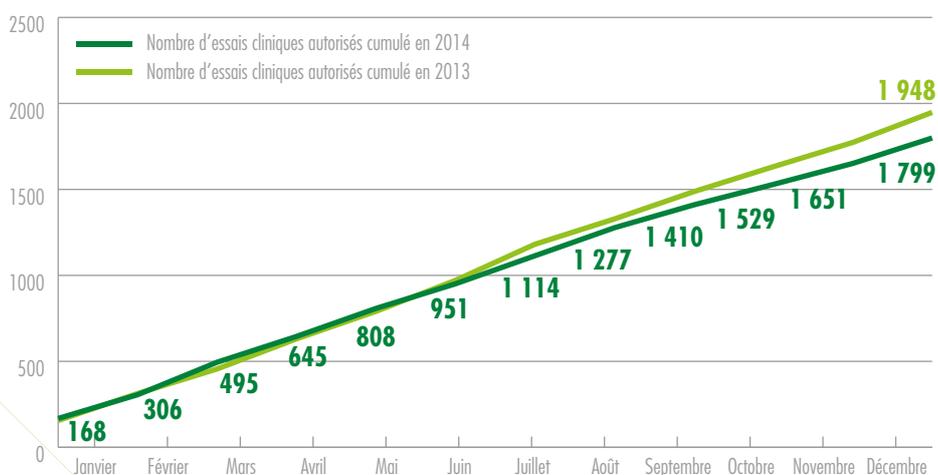
Un tiers des promoteurs sont académiques et deux tiers sont industriels. Cette répartition est constante depuis les 5 dernières années.



- ◆ L'ANSM accompagne la nouvelle réglementation sur les essais cliniques avec l'introduction en 2014 des dispositions du règlement européen
- ◆ L'ANSM met en place de nouvelles modalités pour la déclaration des effets indésirables survenus lors des essais cliniques des médicaments et des hors produits de santé (février 2014)
- ◆ L'ANSM fait la promotion de la transplantation de microbiote fécal et son encadrement par les essais cliniques (mars 2014)
- ◆ L'ANSM publie un rapport sur les essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique (décembre 2014).



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



Les essais cliniques en faveur des médicaments

Autorisation des essais cliniques Médicaments	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre d'autorisations délivrées	723	704	705	899	821

Répartition des essais cliniques autorisés par domaine thérapeutique	2013	2014
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	379	345
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	110	85
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	262	217
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	125	149
Vaccins et produits biologiques	24	25

Répartition des essais cliniques de phase 1 reçus par domaine thérapeutique	2013	2014
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	71	98
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	8	12
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	34	36
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	16	16
Vaccins	1	0
Total	130	162

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	2014
Nombre de dossiers France impliquée sur nombre total de dossiers reçus	19/27	66/83	91/116	112/143	114/159
Nombre de dossiers France référent sur nombre de dossiers France impliquée	7/19	7/66	10/91	5/112	3/114

Inspection des essais cliniques des médicaments	2010	2011	2012	2013	2014
Inspections sur site	53	48	54	50	47
- dont en France	27	32	30	31	32
- dont à l'étranger	26	16	24	19	15
Mises en demeure	-	1	0	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	2	0	1

Inspection des essais cliniques	2010	2011	2012	2013	2014
Inspections sur site	35	28	26	30	35

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, de la physiopathologie, de l'épidémiologie, de la génétique, de la nutrition, des sciences du comportement, des stratégies thérapeutiques préventives ou diagnostiques.

Près de la moitié des essais concerne les domaines de la neurologie, de la psychiatrie, de l'antalgie, de la rhumatologie, de la pneumologie, de la sphère ORL, de l'ophtalmologie et des stupéfiants. 90 % des promoteurs sont académiques.

Essais cliniques pour des produits « hors produits de santé » (HPS)	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre d'essais cliniques autorisés	541	641	640	724	690

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 2014, 16 essais ont été autorisés dont 8 dans le domaine de la thérapie cellulaire, 5 pour la thérapie génique, 1 pour des tissus et 2 pour des produits sanguins labiles.

Les essais cliniques en faveur des dispositifs médicaux

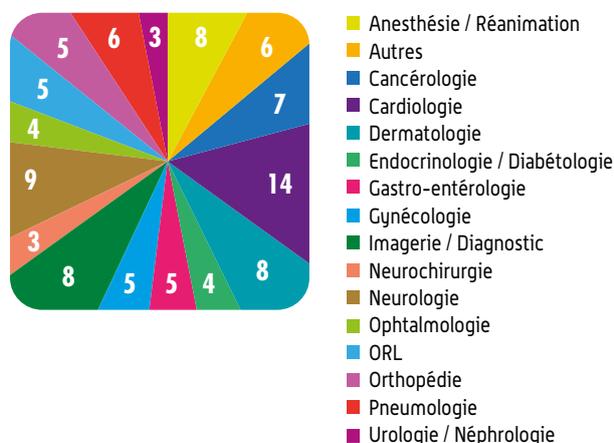
Les essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV) font l'objet d'une demande d'autorisation à l'ANSM principalement lorsqu'ils portent sur des dispositifs médicaux non encore pourvus du marquage CE, ou sur des dispositifs médicaux déjà pourvus mais utilisés 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 certains opérateurs contribuant à la réalisation 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 2014, l'ANSM a délivré 276 autorisations. 63 % sont des promoteurs institutionnels et 37 % des industriels.

Autorisation des essais cliniques DM et DMDIV	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre d'autorisations délivrées	316	306	296	301	276

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



Les enjeux du nouveau règlement européen sur les essais cliniques

Un règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été publié au Journal officiel de l'Union européenne le 27 mai 2014. Son entrée en vigueur devrait intervenir au plus tôt le 28 mai 2016, sous réserve de la mise en place d'un portail européen unique pour l'ensemble des parties concernées par les essais cliniques.

Cette nouvelle réglementation vise à :

- ◆ renforcer les capacités d'innovation et l'attractivité européenne pour la recherche biomédicale
- ◆ faciliter l'accès des patients aux traitements innovants sur le territoire européen tout en garantissant leur sécurité
- ◆ renforcer la transparence et l'accès aux données issues des essais cliniques, depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

Elle prévoit :

- ◆ la mise en place d'une évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques ainsi que de leurs modifications, dès lors que cet essai est conduit dans au moins un État membre de l'Union européenne. Ce règlement instaure un dépôt unique du dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai clinique sur un portail européen qui regroupera toutes les informations et données relatives à cet essai et qui sera, pour partie, accessible au public
- ◆ un examen scientifique et éthique en 2 parties d'évaluation dans un délai fixé :
 - partie I : une évaluation coordonnée entre États membres concernés aboutissant à une conclusion unique
 - partie II : une évaluation par chaque État membre concerné conduisant à une conclusion nationale
- ◆ le principe d'une autorisation tacite.

L'application de ce règlement impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les comités d'éthique des États membres. Afin de se préparer à l'application du nouveau règlement, l'ANSM met en place une « phase pilote », en lien avec des représentants des parties prenantes concernées (promoteurs académiques et industriels, comités de protection des personnes).

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

L'autorisation temporaire d'utilisation est une procédure exceptionnelle, dérogatoire, qui permet, depuis 1994, l'accès pour de nombreux patients à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible. Les ATU peuvent être nominatives (ATUn), c'est-à-dire délivrées pour un patient nommé désigné ou concerner un groupe de patients (ATU de cohorte, ATUc).

L'ANSM développe depuis 2012 une nouvelle politique dont l'objectif est de privilégier pour tous les patients en situation d'impasse thérapeutique, un accès équitable, encadré aux traitements innovants, par le développement des ATU de cohorte.

En 2014, 33 spécialités (soit 24 substances actives, SA) ont été autorisées dans ce cadre, dont 10 spécialités (soit 9 substances actives) dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie.

Le nombre de patients inclus, dans le cadre des ATUc s'est élevé à 12 111.



- ◆ L'ANSM diffuse une information sur les nouvelles dispositions législatives et réglementaires en matière d'autorisations temporaires d'utilisation (septembre 2014).



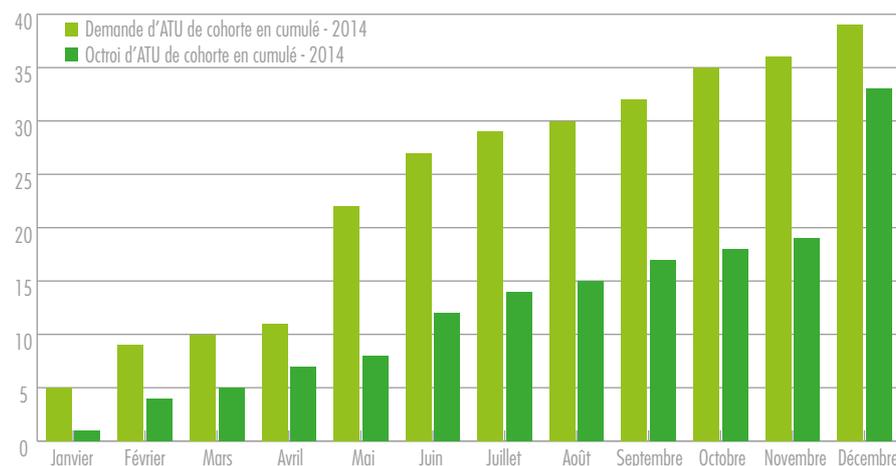
Bilan des ATU de cohorte	2010	2011	2012	2013	2014
Octrois	6	7	15	9	33*
Nombre de médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	1	11	11	7	26*

* Nombre de spécialités.

Nombre de patients inclus	2012	2013	2014
ATU de cohorte	21 238*	6 136	12 111

* 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.

➤ ATU de cohorte - comparaisons 2014 vs 2013



› Autorisations temporaires d'utilisation de cohorte en cours en 2014

Produit	DCI	Laboratoire	Indication	notification	État ATU	évolution vers AMM
CERDELGA 84 mg, gélule	eliglustat	GENZYME	Maladie de Gaucher	décembre 2014	en cours	AMMc: 19/01/2015
CERITINIB 150 mg, gélule	cérininib	Novartis	Cancer bronchique non à petites cellules ALK+	septembre 2014	en cours	
CHOLBAM 50 mg et 250 mg, gélule	acide cholique	Lucane Pharma	Anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit de certaines enzymes	juillet 2013	atuC arrêtée	AMMc: 04/04/2014 KOLBAM
CYRAMZA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	ramucirumab	LILLY FRANCE	Cancer gastrique avancé	octobre 2014	atuC arrêtée	AMMc: 19/12/2014
CYSTADROPS 0,55 % collyre en solution	cystéamine	orphan europe	Traitement des dépôts cornéaux de cystine dans la cystinose.	septembre 2013	en cours	
DACLATASVIR 30 et 60 mg comprimés pelliculés	daclatasvir	BRISTOL-MYERS SQUIBB	Hépatite C chronique	mars 2014	atuC arrêtée	AMMc: 22/08/2014 DAKLINZA
DASABUVIR ABBVIE 250 mg, comprimé pelliculé	dasabuvir	ABBVIE	Hépatite C chronique	décembre 2014	atuC arrêtée	AMMc: 15/01/2015 EXVIERA
ENTYVIO 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	vedolizumab	Takeda	Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn	mai 2014	atuC arrêtée	AMMc: 22/05/2014
ERWINASE 10 000 UI/flacon, poudre pour solution injectable	crisantaspase	EUSA PHARMA	Leucémie aiguë lymphoblastique	juin 2014	en cours	
IBRUTINIB 140 mg, gélules	ibrutinib	Jansen -Cilag	Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire LLC en rechute ou réfractaire	février 2014	atuC arrêtée	AMMc: 17/10/2014 IMBRUVICA
IDELALISIB 100 mg et 150 mg, comprimé pelliculé	idélalisib	Gilead	LLC en rechute (seul ou en association) LNH réfractaire	juin 2014	atuC arrêtée	AMMc: 18/09/2014 ZYDELIG
IKERVIS 1mg/ml, collyre en émulsion	ciclosporine	SANTEN	Traitement de la kératoconjonctivite sèche chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.	octobre 2013	en cours	AMMc: 19/03/2015
KETOCONAZOLE HRA PHARMA 200 mg, comprimé	kétoconazole	HRA PHARMA	Maladie de Cushing	avril 2014	atuC arrêtée	AMMc: 19/11/2014

Produit	DCI	Laboratoire	Indication	notification	État ATU	évolution vers AMM
LEDIPASVIR/ SOFOSBUVIR 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé	lédipasvir/ sofosbuvir	Gilead	Hépatite C chronique	novembre 2014	atuC arrêtée	AMMC: 17/11/2014 HARVONI
LIKOZAM 1 mg/ml, suspension buvable	clobazam	ADVICENNE	Épilepsie réfractaire enfant <6 ans et patient avec tb de la dégultion	avril 2014	en cours	
MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution pour perfusion	gemtuzumab ozogamicin	PFIZER	LAM de novo chez les patients âgés de plus de 70 ans	septembre 2014	en cours	
NEODEX (dexaméthasone) 40 mg, comprimé	dexaméthasone	laboratoire CTRS	Certaines formes de myélome multiple, de lymphome et de leucémie aiguë lymphoblastique	avril 2010	en cours	
NINTEDANIB 100 mg et 150 mg, capsule molle	nintedanib	Boehringer Ingelheim	Fibrose pulmonaire idiopathique	décembre 2014	atuC arrêtée	AMMC: 15/01/2015 OFEV
NIVOLUMAB 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	nivolumab	BRISTOL-MYERS SQUIBB	Mélanome	décembre 2014	en cours	
OLAPARIB 50 mg, gélule	olaparib	Astra Zeneca	Cancer de l'ovaire	juillet 2014	atuC arrêtée	AMMC: 16/12/2014 LINPARZA
OMBITASVIR/ ABT-450/ RITONAVIR ABBVIE 12,5 mg/75 mg/ 50 mg, comprimé pelliculé		ABBVIE	Hépatite C chronique	décembre 2014	atuC arrêtée	AMMC: 15/01/2015 VIEKIRAX
PASER 4g, granules enrobés	acide para- aminosalicylique	LUCANE Pharma	Tuberculose multi-résistante	février 2011	atuC arrêtée	AMMC: 07/04/2014 GRANUPAS
PEMBROLIZUMAB, 50 mg, poudre pour solution pour perfusion	anticorps monoclonal anti-PD1	MSD FRANCE	Mélanome non résécable ou métastatique	Août 2014	en cours	
PROPRANOLOL Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml, solution buvable	propranolol	Pierre Fabre Dermatologie	Hémangiomes infantiles prolifératifs	mai 2012	atuC arrêtée	AMMC: 23/04/2014 HEMANGIOL
RAXONE 150 mg, comprimé	idébénone	Santhera Pharmaceuticals	Traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber	janvier 2014	en cours	
REFERO 550 mg, comprimé pelliculé	rifaximine	CEVIDRA	Prévention des rechutes d'épisodes avérés d'encéphalopathie hépatique	juillet 2014	en cours	AMM: 25/02/2015 TIXTAR
RIOCIGUAT 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg, comprimé pelliculé	riociguat	BAYER SANTE	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)	février 2014	atuC arrêtée	AMMC: 27/03/2014

Produit	DCI	Laboratoire	Indication	notification	État ATU	évolution vers AMM
SIMEPREVIR 150 mg, gélule	simeprevir	Janssen	Hépatite C chronique	octobre 2013	atuC arrêtée	AMMc: 14/05/2014 OLYSIO
SIRDALUD 4 mg, comprimé sécable	tizanidine	Novartis	Spasticité due à des troubles neurologiques d'origine cérébrale ou médullaire	septembre 2013	en cours	
SOFOSBUVIR 400 mg, comprimé	sofosbuvir	Gilead	Hépatite C	septembre 2013	atuC arrêtée	AMMc: 16/01/2014 SOVALDI
TMC 207 100 mg, comprimé	bédaquiline	Janssen-Cilag	Tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR)	février 2014	en cours	AMMc: 05/03/2014 SIRTURO
TRANSLARNA 125 mg, 250 mg et 1000 mg, granulé pour solution buvable en sachet	ataluren	PTC Therapeutics	Dystrophie de Duchenne	juin 2014	atuC arrêtée	AMMc: 31/07/2014
VIMIZIM 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	elosulfase alfa	BIO MARIN EUROPE	Mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A)	novembre 2013	atuC arrêtée	AMM C: 28/04/2014
WAKIX 20 mg, comprimé quadrisécable	pitolisant	Bioprojet	Narcolepsie avec ou sans cataplexie	juin 2014	en cours	

25 521 ATU nominatives, correspondant à 208 médicaments, ont également été délivrées en 2014, dont 12 822 en initiation de traitement pour un total de 18 831 patients.

Bilan des ATU nominatives	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de médicaments mis à disposition par an	244	227	221	241	208
Nombre d'ATU délivrées	22 858	25 384	26 326	27 550	25 521

Nombre de patients inclus	2013	2014
ATU nominatives	19 982 <i>dont 12 713 en initiation de traitement</i>	18 831 <i>dont 12 822 en initiation de traitement</i>

Même si le nombre d'ATU nominatives 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, on observe une nette augmentation des ATU de cohorte pour 2014 (+64 %) et une légère baisse des ATU nominatives (- 7 %).

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 modifiée ensuite par la loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014. Cette loi prévoit un encadrement des prescriptions d'une spécialité pharmaceutique en dehors de ses indications ou de ses conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

Un médicament peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché sous réserve que, en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU :

- ◆ l'indication ou les conditions d'utilisation ont fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation, établie par l'ANSM et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient
- ◆ ou, en l'absence de RTU, 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 en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée.

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

Les RTU sont élaborées pour une durée de 3 ans, renouvelable. Elles 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 2014, 3 RTU ont été élaborées :

- ◆ Baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (mars 2014)
- ◆ Roactemra dans le traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8 (avril 2014)
- ◆ Remicade dans la maladie de Takayasu (octobre 2014).



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

Les médicaments autorisés par l'ANSM

Il existe 4 procédures d'autorisation des médicaments, une procédure nationale et trois procédures européennes.

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 laboratoire pharmaceutique 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 pour 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 2014, le nombre d'AMM délivrées par l'ANSM accuse une très légère baisse par rapport à 2013 (576 vs 600). Le nombre de modifications accuse quant à lui un recul conséquent avec 6 363 AMM contre 8 169 en 2013, soit une baisse de 33 %.

faits
marquants
2014

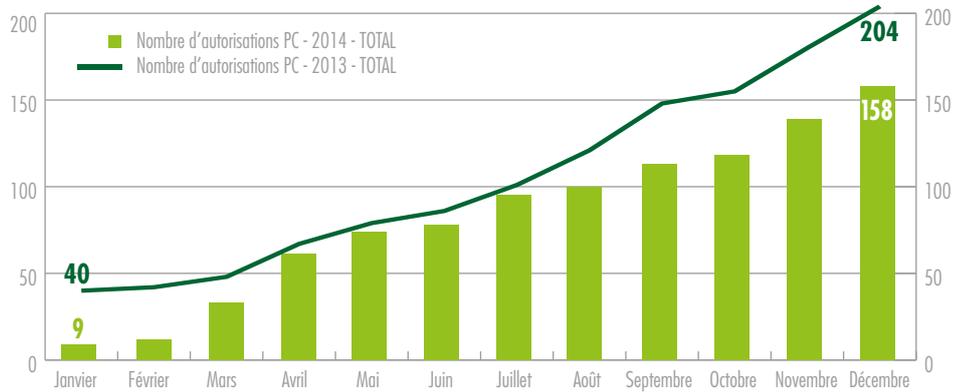
- ◆ Chaque mois, l'ANSM publie sur son site Internet un retour d'information sur les avis et recommandations du CHMP, comité européen des médicaments à usage humain de l'agence européenne des médicaments
- ◆ Elle publie également un retour d'information sur les réunions CMDh, groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées chargé d'examiner toute question relative à une autorisation de mise sur le marché, à la pharmacovigilance ou aux modifications, des médicaments autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée
- ◆ Elle publie également un retour d'information sur les réunions du COMP, comité européen des médicaments orphelins.



› **Médicaments autorisés en procédure européenne centralisée**

Procédure centralisée	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de dossiers	89	99	95	90	74
Dossiers rapporteur ou co-rapporteur attribués à la France	19	14	6	9	8

› **AMM autorisées en cumulé en NL - Procédures centralisées - 2013 vs 2014**



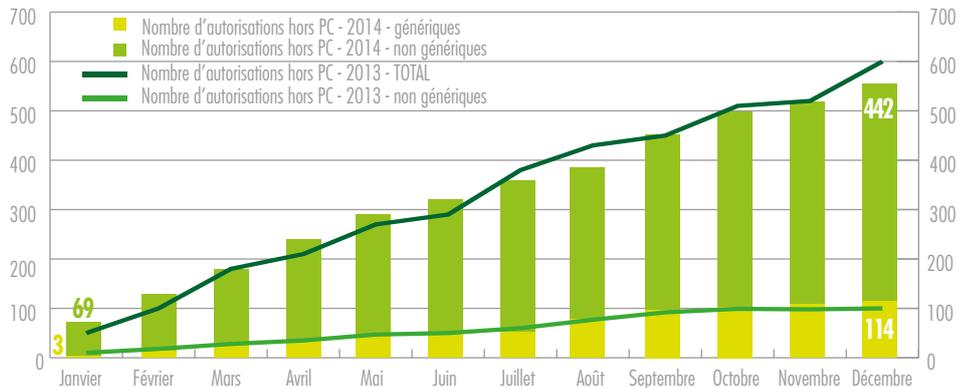
* Données exprimées en nombre de dossiers (NL).
 Un NL correspond à un dossier d'AMM déposé à l'ANSM. Une substance active peut avoir plusieurs dossiers, donc plusieurs NL.

› **Médicaments autorisés en procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou décentralisée**

Procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée	2010	2011	2012	2013	2014
Dossiers gérés par la France	528	380	316	260	307
Dossiers France État de référence	37	34	36	18	18

Source : EMA

› **AMM autorisées en cumulé en NL - Hors procédures centralisées - 2013 vs 2014**

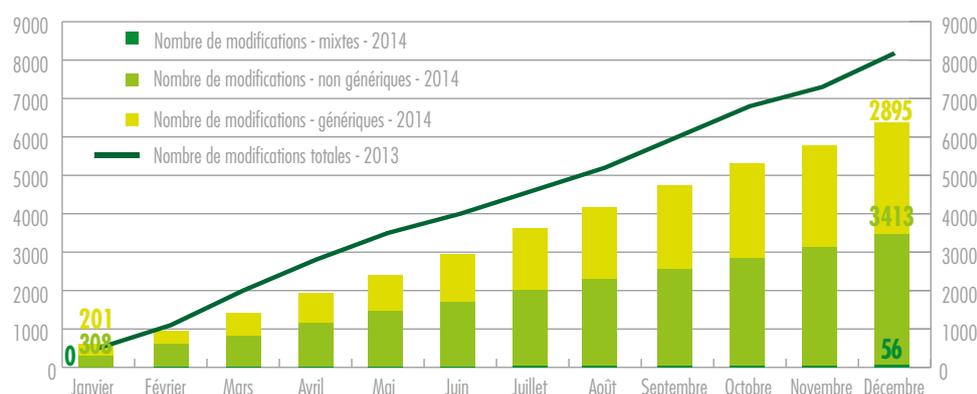


➤ Médicaments autorisés par l'ANSM

Bilan des AMM autorisées en France	2010	2011	2012	2013	2014
Décisions sur AMM dont octrois*	1 577*	1 447*	1 091*	600*	576*
- dont AMM nationales	743	550	464	340*	269*
- dont AMM en procédure européenne de reconnaissance mutuelle	106	107	43	36*	36*
- dont AMM en procédure européenne décentralisée	572	576	437	224*	271*
- dont médicaments génériques	1 241	1 027	816	503*	467*
Modifications**	8 328**	7 752**	7 756** dont 1 002 génériques	8 169** dont 4 591 génériques	6 363** dont 2 912 génériques

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

➤ AMM - modifications - en cumulé en nombre de décisions - 2013 vs 2014



La procédure européenne centralisée des médicaments, vitrine de l'innovation [source rapport d'activité 2014 de l'agence européenne des médicaments (EMA)]

82 médicaments princeps ont reçu un avis favorable du comité des médicaments à usage humain (CHMP) dans le cadre de la procédure européenne centralisée en 2014 dont la moitié contenait une nouvelle substance active. Ces médicaments sont ensuite autorisés par la commission européenne qui délivre l'AMM. En 2014, 74 médicaments ont reçu l'AMM. 70 % des demandeurs ont reçu des conseils scientifiques pendant la phase de développement de leur médicament, et ce chiffre a atteint 80 % pour les médicaments innovants.

Parmi ces médicaments, 8 sont indiqués dans le traitement du cancer. La plupart 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. 5 sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C. 17 médicaments concernaient le traitement de maladies rares, soit plus de deux fois plus que les années précédentes. Toutefois, 3 de ces médicaments ont vu leur demande retirée par le promoteur avant qu'une décision finale n'ait été prise par la commission européenne. 3 médicaments biosimilaires ont été également autorisés.

› Nouveaux médicaments ayant reçu un avis favorable du CHMP en 2014

Nom du médicament	Dans quel cas est-il utilisé ?	
Abasria (insuline glargine)	Traitement du diabète sucré. Abasria est la première insuline biosimilaire ayant fait l'objet d'une recommandation pour une autorisation de mise sur le marché dans l'UE	
Cerdelga (éliglustat)	Traitement des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1, une maladie génétique invalidante rare, engageant le pronostic vital	O
Daklinza (daclatasvir)	Utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (à long terme) chez l'adulte	A
Entyvio (védolizumab)	Traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn	
Exviera (dasabuvir)	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez l'adulte en association avec d'autres médicaments	A
Gazyvaro (obinutuzumab)	Utilisé avec le chlorambucil (un autre médicament anticancéreux) pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique précédemment non traitée	O
Harvoni (sofosbuvir/lédipavir)	Traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte	A
Hemoprostol (misoprostol)	Traitement des hémorragies du post-partum dues à une atonie utérine dans les situations où l'ocytocine intraveineuse n'est pas disponible. Hemoprostol est exclusivement destiné aux marchés hors Union européenne	
Holoclar (cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo contenant des cellules-souches)	Traitement de la déficience en cellules-souches limbiques modérée à sévère provoquée par des brûlures oculaires physiques ou chimiques chez l'adulte. Holoclar est le premier médicament de thérapie innovante (MTI) contenant des cellules-souches à bénéficier d'une recommandation pour une autorisation de mise sur le marché dans l'UE	O, C
Imbruvica (ibrutinib)	Traitement de deux types d'hémopathies malignes : leucémie lymphoïde chronique et lymphome à cellules du manteau	O
Ketoconazole HRA (kétocazole)	Traitement du syndrome de Cushing, un trouble hormonal rare	O, A
Lynparza (olaparib)	Traitement « d'entretien » chez les patients adultes présentant un cancer de l'ovaire épithélial séreux de grade élevé, notamment un cancer des trompes de Fallope et un cancer du péritoine. Lynparza est le premier médicament ciblant spécifiquement les formes de cancer de l'ovaire porteuses d'une mutation du gène BRCA	O
Mekinist (tramétinib)	Traitement des patients adultes atteints de mélanome (un type de cancer cutané). Mekinist est le premier inhibiteur de MEK ayant fait l'objet d'une recommandation pour une autorisation de mise sur le marché dans l'UE	O
Mysimba (naltrexone/bupropion)	Prise en charge du poids chez les patients en surcharge pondérale et obèses. Mysimba est recommandé en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique	
Ofev (nintédanib)	Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	O, A
Scenesse (afamélanotide)	Prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyrie érythropoïétique, une maladie génétique rare provoquant une intolérance à la lumière	O, E
Sylvant (siltuximab)	Traitement de la maladie de Castleman multicentrique chez les adultes présentant un résultat négatif aux tests du virus de l'immunodéficience humaine et de l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8)	O, A
Translarna (ataluren)	Traitement des patients âgés d'au moins cinq ans atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (myopathie de Duchenne) en mesure de marcher	O, C
Viekirax (ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir)	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez l'adulte en association avec d'autres médicaments destinés au traitement de l'hépatite C chronique	A
Zydelig (idélalisib)	Traitement de deux types d'hémopathies malignes : leucémie lymphoïde chronique et lymphome folliculaire	O

O = désignation de médicament orphelin ; A = évaluation accélérée ; C = autorisation conditionnelle ; E = circonstances exceptionnelles.

Extrait, rapport d'activité 2014 de l'agence européenne des médicaments (EMA).



Bilan du « Rapporteurship » de la France

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 été stable en 2014 par rapport à 2013. Parmi les 82 médicaments ayant reçu une opinion favorable du CHMP, la France a été rapporteur ou co-rapporteur pour 8 dossiers, dont :

- ◆ HEMANGIOL (chlorhydrate de propranolol)
- ◆ GAZYVARO (obinutuzumab)
- ◆ HARVONI (sofosbuvir/ledipasvir)
- ◆ LYNPARZA (olaparib)
- ◆ RIXUBIS (nonacog gamma)
- ◆ SENSHIO (ospemifene)

Pour les autres procédures européennes, le nombre d'AMM pour lesquelles la France a été État membre de référence s'est élevé à 18. 80 % des médicaments évalués dans le cadre de la procédure décentralisée sont des génériques.

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.

Si le choix entre le produit de référence et son biosimilaire reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, 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.

Vingt médicaments biosimilaires sont autorisés en France. Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité a été considéré pour chacune d'elles comparable à celui des spécialités de référence et il a été conclu que, comme pour les médicaments de référence, le rapport bénéfice/risque de ces spécialités biosimilaires était favorable.

> Médicaments biosimilaires autorisés en 2014 dans le cadre de la procédure européenne centralisée

Classe	Médicament biosimilaire	Médicament de référence	Aire thérapeutique
Hormone de croissance	Omnitrope	Genotropin	Nanisme pituitaire Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Turner Déficience en GH
	Somatropine Biopartners		
Epoétine	Epoétine alfa Hexal	Eprex	Anémie Transfusion de sang autologue Cancer Insuffisance rénale chronique
	Binocrit (époétine alfa)		
	Silapo (époétine zeta)		
	Retacrit (époétine zeta)		
	Abseamed (époétine alfa)		
Filgrastim	Tevagrastim	Neupogen	Cancer Transplantation de cellules souche hématopoïétiques Neutropénie
	Ratiograstim		
	Biograstim		
	Zarzio		
	Filgrastim Hexal		
	Nivestim		
	Accofil		
	Crastofil		
Follitropine alfa	Bemfola	GONAL-f	Anovulation
	Ovaleap		
Insuline	Abasaglar	Lantus	Diabète
Infliximab	Remsima	Remicade	Polyarthrite rhumatoïde, Crohn, Spondylarthrite ankylosante
	Inflectra		

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

Les **médicaments orphelins** concernent des médicaments développés dans les maladies rares (prévalence < 5/10 000 dans l'Union européenne) et graves.

Le deuxième plan national maladies rares 2011-2014 prolongé jusqu'à fin décembre 2016, constitue un élément de contexte clé pour la stimulation, 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 et amplifier les coopérations européennes et internationales. L'ANSM y participe notamment pour l'accès précoce aux médicaments dans le cadre de leur autorisation et de leur encadrement dans des situations hors AMM.

En 2014, 15 médicaments orphelins ont été autorisés, soit 20 % des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

Médicaments orphelins	2010	2011	2012	2013	2014
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	4/49	5/69	10/62	7/90	15/74

Source EMA



> Médicaments orphelins autorisés en 2014

Médicaments	Indications	Déjà disponible sous ATU en France	France rapporteur ou co-rapporteur	Médicaments déjà commercialisé en France*
Sirturo bedaquiline fumarate	Tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR)	Oui		Non
Cometriq cabozantinib	Cancer médullaire de la thyroïde	Non		Non
Adempas riociguat	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) classe II à III Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) classe II à III	Oui		Oui
Kolbam acide cholique	Anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1)	Oui		Non
Granupas acide para-aminosalicylique	Tuberculose multi-résistante	Oui		Non
Deltyba delamanid	Tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR)	Non		Non
Vimizym recombinant human n-acetylgalactosamine-6-sulfatase	Mucopolysaccharidose de type IV	Oui		Non
Sylvant situximab	Maladie de Castleman	Non		Non
Gazyvaro obinutuzumab	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Non	CoRapp	Non
Translarna ataluren	Maladie de Duchenne	Oui		Non
Imbruvica ibrutinib	Lymphome à cellules du manteau, Leucémie lymphoïde chronique	Oui		Oui
Ketoconazole HRA ketoconazole	Traitement du syndrome de Cushing	Oui		Oui
Lynparza olaparib	Traitement du cancer de l'ovaire	Oui		Oui
Cyramza ramucirumab	Traitement du cancer gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne	Oui		Oui
Scenesse afamelanotide	Prévention de la phototoxicité chez les patients atteints de Porphyrurie érythropoïétique	Non		Non

Source : EMA
*Avril 2015

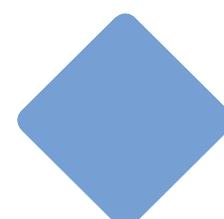
Dans le domaine de la pédiatrie, la France et l'ANSM continuent à occuper une place importante dans l'évaluation des dossiers de plans d'investigation pédiatrique (PIPs) qui aboutissent à l'autorisation des médicaments pédiatriques en Europe (nouvelles demandes et extension d'AMM forme adulte).

Les dossiers sont évalués au sein du comité pédiatrique (PDCO) de l'agence européenne des médicaments (EMA). En 2014, la France a été rapporteur ou peer-reviewer (c'est-à-dire co-rapporteur) pour 48 PIPs (dont 11 nouveaux dossiers). Elle occupe ainsi le 5^e rang en Europe. L'ANSM participe également à l'élaboration des recommandations générales ou thématiques en pédiatrie et participe aux sous-groupes préclinique, formulation, besoins médicaux et extrapolation.



◆ *Publication de la 2^e recommandation pour une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (Pediatric Use Marketing Autorisation, PUMA). La première remontait à 2011.*

Médicaments pédiatriques	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de dossiers PIP France rapporteur ou co-rapporteur	66	50	58	55	48
Pourcentage par rapport au nombre total de PIP	7.1 %	7.6 %	7.2 %	7.9 %	6.5 %



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 « princeps » de référence, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme.

Il peut présenter des différences avec le médicament de référence. 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. Elles portent en général sur la forme/l'aspect ou la composition en excipients, qui sont des substances sans activité pharmacologique. Les excipients ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût.

L'ANSM les évalue selon les mêmes modalités que les médicaments de référence en veillant à ce que chaque patient traité reçoive des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité soient démontrés et validés.

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 national ou européen), mêmes exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques, de date de péremption...

La liste des médicaments génériques est disponible dans un « répertoire » des génériques de l'ANSM actualisé automatiquement par l'autorisation de mise sur le marché.

Médicaments génériques et de référence ont les mêmes règles pour la prescription, la délivrance, et les 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

En 2014, 444 spécialités génériques sont inscrites au répertoire des médicaments génériques, représentant plus de 57 spécialités de référence (soit 17 principes actifs et 51 nouveaux groupes).

Bilan des autorisations de médicaments génériques	2010	2011	2012	2013	2014
AMM délivrées pour des médicaments génériques	1 241	1 027	816	503	468*
- dont procédures nationales	652	467	391	298	241
- dont procédures européennes (centralisée – de reconnaissance mutuelle et décentralisée)	589	560	425	205	227*
Nombre de groupes génériques inscrit au répertoire	1 288	1 087	1 139	1 005	1 044

* Dont 1 médicament autorisé en procédure centralisée.

Médicaments génériques et inspection

L'inspection s'assure sur le terrain de la véracité et de la qualité des données communiquées par les laboratoires pour l'obtention des AMM des médicaments génériques.

Inspection de bioéquivalence	2012	2013	2014
Nombre d'inspections	20	11	10
- dont à l'étranger	17	11	10
Nombre de sites inspectés	15	9	6
Nombre d'essais inspectés	17	10	22
Écarts critiques	6 essais	1 essai	15 essais

Cartographie des régions d'inspection	2012 En nombre d'inspections	2013	2014
Union européenne	3	1	2
Inde	15	10	8
Autres pays tiers à l'UE	2	0	0

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 programme de contrôle européen coordonné des génériques ayant une AMM européenne (procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée).

Ce programme, fondé sur le partage des ressources entre laboratoires officiels de contrôle et piloté par la Direction européenne de qualité du médicament et soins de santé (EDQM), et les autres instances européennes (agence européenne des médicaments et réseau des chefs d'agence), repose sur l'échange d'échantillons et la reconnaissance des résultats des laboratoires nationaux. Des contrôles sur les matières premières (principes actifs) y sont aussi réalisés.

En 2014, le taux moyen des non-conformités reste stable et faible, de l'ordre de 3 %. Toutes les non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés.

L'ANSM est également impliquée dans le programme européen préparé par l'EMA en collaboration avec l'EDQM portant sur le contrôle des génériques bénéficiant d'une AMM centralisée. En 2013, l'ANSM a été référent scientifique pour la première étude sur le Clopidogrel ainsi que pour le Pramipexole ; en 2014, elle a été désignée référent scientifique pour le Temozolomide.

Contrôles programmés	Bilan 2013		Bilan 2014	
	Lots contrôlés	Non-conformités détectées	Lots contrôlés	Non-conformités détectées
Spécialités de référence	22 lots (14 spécialités)	0	14 (14 spécialités)	3
Spécialités génériques	79 lots (79 spécialités)	5	104 (102 spécialités)	3
Contrôles en urgence	Bilan 2013		Bilan 2014	
	Lots contrôlés	Non-conformités détectées	Lots contrôlés	Non-conformités détectées
Spécialités de référence	0	-	4	0
Spécialités génériques	24 échantillons d'une spécialité (Furosémide Téva)	0	4	0

Groupes génériques contrôlés en 2014				
Lidocaïne/Prilocaine	Desogestrel	Tramadol/ paracétamol	Irbesartan/ Hydrochlorothiazide	Desloratadine
Topotecan	Atorvastatine	Galantamine	Doxazosine	Ramipril/ Hydrochlorothiazide

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

Les vaccins et les médicaments dérivés du sang (MDS) sont des médicaments biologiques sensibles car leur fabrication fait appel à des matières premières d'origine humaine ou animale et à un processus complexe et soumis à variabilité. S'ils répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière de sécurité d'emploi et de surveillance, leurs conditions de mise sur le marché sont renforcées via un processus de libération par une autorité nationale.

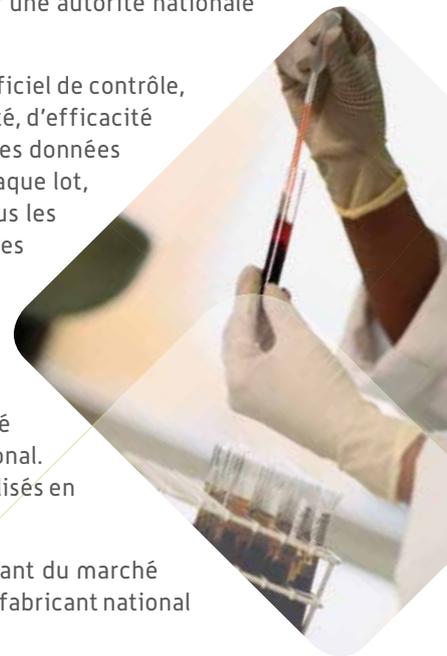
Ce système régi par la directive européenne 2001/83/EC requiert un contrôle de 100 % des lots de vaccins et de MDS avant leur mise sur le marché. Les lots ainsi libérés par une autorité nationale indépendante peuvent librement circuler dans l'espace européen.

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 des lots de vaccins et des MDS. Une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant est également réalisée. Pour chaque lot, 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 (EDQM - 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. Cette place prépondérante s'explique par sa rapidité d'action et sa compétence reconnue, tant au niveau européen qu'international. Selon les années, elle libère 35 à 40 % de la totalité des doses de vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins utilisés en France.

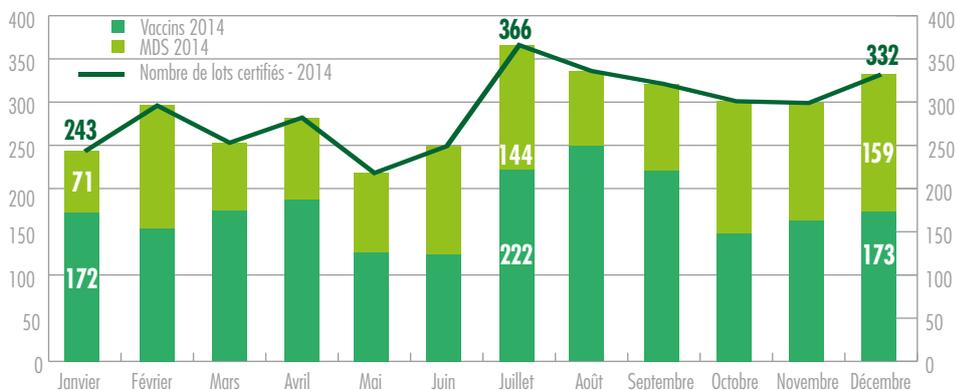
Pour les médicaments dérivés du sang, l'ANSM assure un contrôle important du marché national en réalisant en particulier la libération de la production du principal fabricant national (LFB).

En 2014, 1 vaccin a été autorisé au niveau européen et l'ANSM a libéré un total de 2 113 lots représentant 36 vaccins différents en provenance de cinq fabricants et 24 spécialités MDS issus de quatre fabricants.

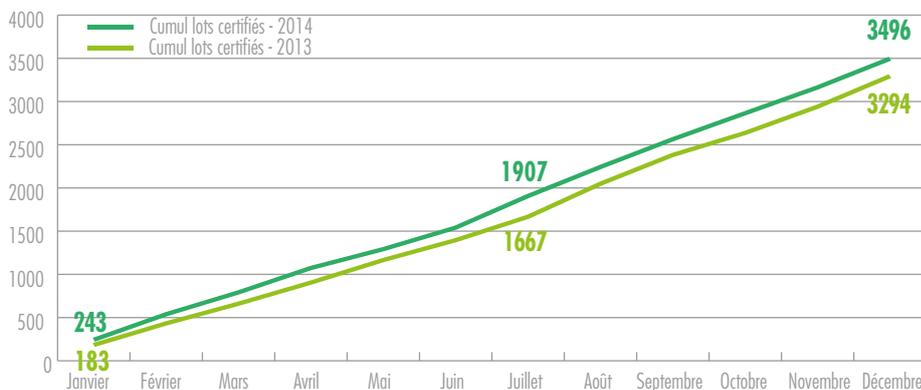


Activité de libération de lots	2014	Évolution par rapport à 2013
Lots certifiés	3 496	+6 %
- dont vaccins	2 113	+2 %
- dont médicaments dérivés du sang	1 383	+13 %

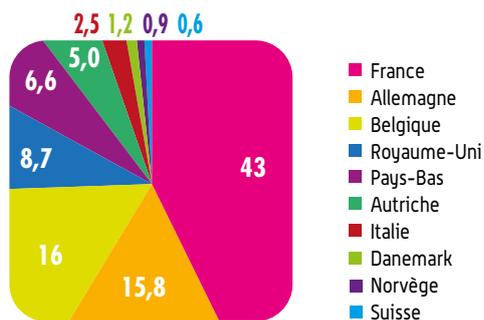
› Certifications de lots - 2014



› Certifications de lots - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014



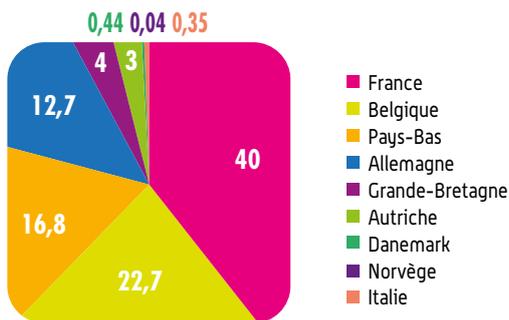
› Implication des États membres dans la libération de lots de vaccins en Europe - en %



Libération des lots de vaccins destinés au marché européen. Répartition par États membres de l'Union européenne.

La France occupe le premier rang.

› Répartition des doses de vaccins circulant en France, libérées par les OMCLs - en %



Libération de lots de vaccins pour le marché français. Répartition par États membres de l'Union européenne.

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

L' autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques

Les produits issus du corps humain couvrent une multiplicité de produits de santé : les produits sanguins labiles 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.

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 (PSL) 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, des informations post-don et des incidents de la chaîne transfusionnelle [voir page 69].

Avis rendus pour des produits sanguins labiles		2011	2012	2013	2014
Nouvelles demandes	Avis favorables	10	2	3	6
	Modifications	11	8	15	7
	Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL	3	1	1	3

Les tissus sont des groupes fonctionnels de cellules et désignent les éléments prélevés sur le corps humain (cornées, os, éléments de l'appareil locomoteur, valves...). Les tissus et les préparations de thérapie cellulaire sont autorisés par l'ANSM après évaluation de leurs indications et leurs procédés de préparation et de conservation. L'ANSM autorise également l'importation et l'exportation de cellules-souches et de lymphocytes en vue d'une greffe.

Autorisation de procédés	2010	2011	2012	2013	2014
Préparations de thérapie cellulaire	49	52	44	30	9
Tissus	42	17	29	23	24



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





La surveillance des médicaments	48
La surveillance des produits sanguins et des autres produits biologiques issus du corps humain.....	69
La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	73
La surveillance des autres produits de santé	84
L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé	86
Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire	93

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.

Au moment de la mise sur le marché, les risques inhérents à un médicament ne sont pas toujours connus. Des premières informations ont été réunies lors de certains essais cliniques mais elles ne sont pas exhaustives car les essais cliniques sont réalisés sur des populations restreintes et des conditions particulières. C'est pourquoi, lorsque le médicament arrive sur le marché, sa balance bénéfice/risque continue à être étudiée en permanence au regard de l'évolution des connaissances et de son utilisation dans la vie réelle. Mettre en œuvre cette mission implique pour l'ANSM de consolider en permanence sa balance bénéfice/risque des médicaments aussi longtemps qu'ils sont disponibles. Elle fait appel à son évaluation interne mais aussi à ses experts externes réunis dans ses groupes de travail, comités et commissions et sa force d'inspection et de contrôle en laboratoire.

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 tensions d'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les défauts de qualité des médicaments.

Évolution des données de consommation et d'utilisation des médicaments

faits
marquants
2014

- ◆ *État des lieux 2013 de la consommation des benzodiazépines en France (janvier 2014)*
- ◆ *Rapport sur l'évolution récente de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés et autres contraceptifs (juin 2014)*
- ◆ *Rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (juin 2014)*
- ◆ *Rapport sur la surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux (avril et juillet 2014)*
- ◆ *Rapport sur l'évolution des consommations d'antibiotiques (novembre 2014).*

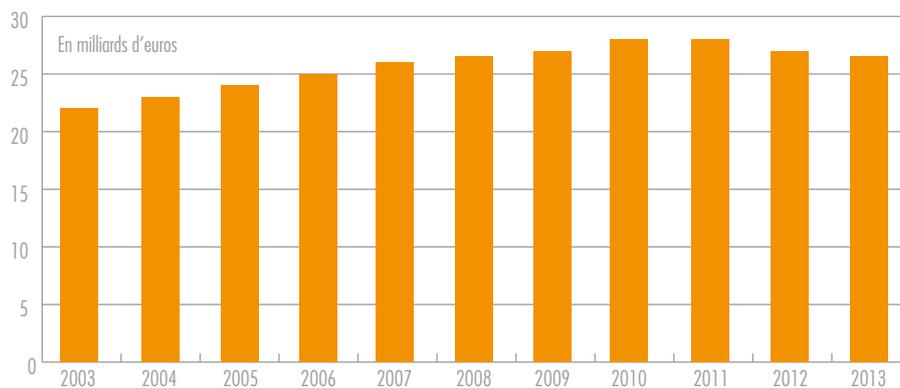
Les données de ventes dont dispose l'ANSM permettent de suivre l'évolution du marché pharmaceutique français. Elles contribuent également à en appréhender les principales caractéristiques et à en dégager, au-delà des mouvements conjoncturels, les tendances à plus long terme qui conduisent à sa transformation. En effet, ces données permettent de segmenter ce marché selon des critères qui aident à mieux déterminer 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 2013 du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France, publiée en juin 2014, fait apparaître, comme l'année précédente, un ralentissement de la croissance en valeur du marché pharmaceutique, qui représente environ 26,8 milliards d'euros (20,6 milliards d'euros de ventes destinées aux officines et environ 6,2 milliards d'euros de ventes aux hôpitaux). Ce marché subit un recul global de -1,4 %, même s'il n'a pas la même évolution en ville ou à l'hôpital, puisque les ventes réalisées en officines ont reculé de 2,4 % alors que celles destinées aux établissements hospitaliers ont progressé de 1,8 % en valeur (versus respectivement -2,8 % et +3 % en 2012). Le marché des génériques a continué de progresser et représente désormais 15,5 % du marché en valeur et plus de 30 % en quantité. L'amoxicilline reste la substance active la plus utilisée parmi les génériques.



2 800 substances actives, correspondant à plus de 11 000 médicaments, ont été commercialisées en 2013. Les formes orales sèches représentent plus des 2/3 du marché en ville alors que cette place est tenue par les médicaments injectables à l'hôpital. La substance la plus vendue en ville reste le paracétamol alors qu'à l'hôpital c'est un antinéoplasique, le bévacizumab, qui réalise le chiffre d'affaires le plus important. En ville, les médicaments non remboursables représentent moins de 9 % du total des ventes de médicaments.

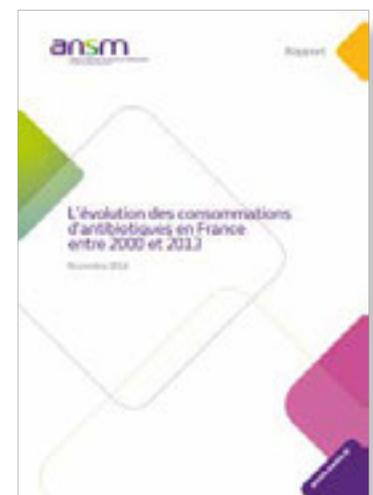
› Évolution des ventes de médicaments en France de 2003 à 2013



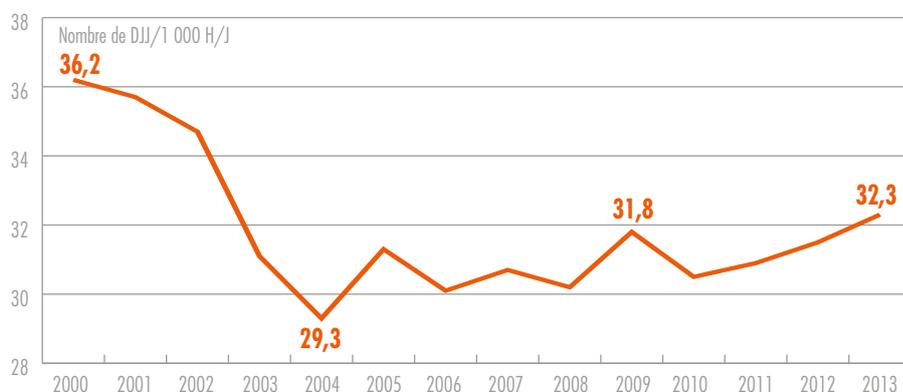
L'ANSM réunit et analyse chaque année les principales données relatives à la **consommation d'antibiotiques en France**. Elles reposent sur les déclarations obligatoires de ventes de ces médicaments par les industriels, sur des données complémentaires de prescription et sur certaines données européennes.

Les données 2013 placent toujours la France parmi les pays européens où la consommation des antibiotiques reste très élevée. Si la consommation d'antibiotiques a diminué de 10,7 % depuis 2000, une tendance à la hausse, est observée depuis 2010 (+5,9 %). Plus de 90 % des consommations d'antibiotique ont lieu en ville. Les médicaments génériques représentent 82,5 % de ces consommations. 70 % des prescriptions concernent les affections des voies respiratoires. Les pénicillines demeurent les antibiotiques les plus consommés.

La surveillance de la consommation d'antibiotiques est un des critères de jugement du Plan Antibiotiques 2011 - 2016 fixant un objectif de 25 % en matière de réduction des consommations d'ici 2016. La prévention des résistances bactériennes et la promotion du développement de nouvelles substances sont également des priorités de santé publique.



› Évolution de la consommation d'antibiotiques en France de 2000 à 2013



La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/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.

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 et à tous les niveaux de tous les médicaments, en partenariat avec ses collègues européens.

faits
marquants
2014

- ◆ Spécialités à base de fer injectables : nouvelles modalités d'utilisation (janvier 2014)
- ◆ Primperan et génériques (traitement des nausées et vomissements) : actualisation des indications et de la posologie (février 2014)
- ◆ Soriatane (traitement des formes sévères de Psoriasis) : renforcement des mesures pour minimiser le risque (février 2014)
- ◆ Dompéridone (soulagement des nausées et vomissements, gêne gastrique) : nouvelles recommandations pour minimiser les risques cardiaques (février/septembre 2014)
- ◆ Protelos (traitement de l'ostéoporose) : restriction des indications pour limiter le risque cardiovasculaire (mars 2014)
- ◆ Gardasil (vaccin indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus) : actualisation des données de sécurité (avril 2014)
- ◆ Médicaments et déficit en G6PD : actualisation du référentiel pour prévenir les effets indésirables (juin 2014)
- ◆ Procolaran (traitement de la maladie coronaire et de l'insuffisance cardiaque chronique) : lancement d'une réévaluation du bénéfice/risque (juin et décembre 2014)
- ◆ Céfépime (antibiotique) : rappel des risques de réactions graves en cas de non-respect des posologies (octobre 2014)
- ◆ Contraception d'urgence hormonale : rapport bénéfice/risque favorable quel que soit le poids de la femme (octobre 2014)

- ◆ *Hormone de croissance synthétique (stimulation de la croissance du squelette et des cellules de l'organisme) : suivi de la tolérance à long terme (octobre 2014)*
- ◆ *Thalidomide Celgene (traitement des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple [MM]) non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose : bilan de la sécurité d'emploi 4 ans après l'AMM (novembre 2014)*
- ◆ *Statines (traitement du cholestérol) et risque de diabète : maintien du rapport bénéfice/risque des médicaments (décembre 2014).*



La réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments

La réévaluation de la balance 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 lors des essais cliniques 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.

Le déclenchement d'une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque est possible par 3 modes d'entrée :

- ◆ une réévaluation basée sur un signal de risque ou de perte de bénéfice
- ◆ une réévaluation à l'occasion du renouvellement quinquennal de l'AMM
- ◆ une démarche systématique de révision/réévaluation des médicaments.

Entre 2012 et 2014, 114 substances ou associations de substances ont fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Ces réévaluations ont abouti à :

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

Parmi ces 114 substances ou associations de substances, 55 ont fait l'objet d'un arbitrage européen.

Médicaments réévalués dans le cadre du programme systématique de révision et de réévaluation du bénéfice/risque des médicaments (AMM nationale)

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 y ajoutant l'ensemble des données ainsi que la synthèse, fournis 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 modification des indications du produit, un retrait ou une suspension. Le passage à cette seconde phase n'est pas automatique ; il s'opère lorsque la phase de révision conclut à un rapport bénéfice/risque du médicament négatif 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 2 800 substances actives commercialisées en France (soit 10 500 spécialités pharmaceutiques), 678 substances ou associations de substances ont été sélectionnées en 2011 pour entrer 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 leur chiffre 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 AMM nationales en 2011, 99 substances de niveau de priorité élevée ont été revues ou sont en cours d'instruction.

En 2014, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont été impliqués dans ce programme de travail.

FOCUS 2014

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

En 2014, 11 procédures d'arbitrage en matière de pharmacovigilance (selon les articles 31,20 et 107) ont été engagées au niveau européen, dont 1 a été portée par la France qui a été désignée État rapporteur. Il s'agit de :

- ◆ Hydroxyzine (Atarax® et génériques) et le risque d'allongement du QT – restriction d'utilisation afin de minimiser le risque (renforcement des contre-indications, mises en garde et précaution d'emploi).

➤ **Médicaments ayant fait l'objet d'un examen par les instances européennes - principales recommandations** [source Rapport d'activité 2014 de l'agence européenne des médicaments]

Médicaments	Recommandations
Médicaments contenant de la bromocriptine	Restrictions d'utilisation de ces médicaments dans le but de prévenir ou d'interrompre la production de lait maternel. Ils ne doivent être utilisés par voie orale pour inhiber la lactation qu'à des dosages maximaux de 2,5 mg lorsqu'il existe des raisons médicales impérieuses.
Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical	Retrait des autorisations de mise sur le marché de ces pâtes pour usage dentaire à la suite de préoccupations concernant le risque d'effets génotoxiques et de mort cellulaire dans les tissus entourant les dents.

Médicaments	Recommandations
Corlantor/Procoralan (ivabradine)	Nouvelles mises en garde destinées à réduire le risque de problèmes cardiaques, notamment de crises cardiaques et de fréquence cardiaque excessivement basse, chez les patients prenant ce médicament pour le traitement de l'angor. L'ivabradine ne doit pas être prescrite simultanément à des médicaments réduisant la fréquence cardiaque (vérapamil ou diltiazem) et la survenue éventuelle d'une fibrillation auriculaire doit être surveillée chez ces patients.
Médicaments contenant de la diacéréine	Restrictions afin de limiter les risques de diarrhée sévère et d'effets hépatiques.
Médicaments contenant de la dompéridone	Restrictions d'utilisation du produit destiné à soulager les symptômes de nausées et de vomissements à cause d'effets sur le cœur. La posologie et la durée du traitement doivent être limitées et ajustées avec soin au poids du patient (chez les enfants). Les produits délivrant une dose de 20 mg par voie orale et les suppositoires dosés à 10 ou 60 mg ont été retirés. Les produits d'association avec la cinnarizine (un antihistaminique) ont également été retirés.
Contraceptifs d'urgence	Le lévonorgestrel et l'ulipristal restent des contraceptifs d'urgence adaptés à toutes les femmes, quel que soit le poids corporel. Les données disponibles sont trop limitées et ne sont pas suffisamment robustes pour conclure avec certitude à une réduction de l'effet contraceptif en cas d'augmentation du poids corporel.
Iclusig (ponatinib)	Renforcement des mises en garde destinées à minimiser le risque de formation de caillots sanguins et d'occlusions des artères.
Linoladiol N et Linoladiol HN	Restrictions d'utilisation. Linoladiol N crème ne doit être utilisé à l'intérieur du vagin que pour le traitement des femmes ménopausées présentant une atrophie vaginale due à un déficit en œstrogènes, tandis que Linoladiol HN crème est destiné aux femmes ménopausées présentant des affections cutanées inflammatoires légères autour de la région génitale.
Médicaments contenant du méthysergide	Restriction d'utilisation du produit destiné à prévenir les migraines sévères réfractaires et l'algie vasculaire de la face après un échec thérapeutique des médicaments standard dû à un risque de fibrose.
Médicaments par voie orale à base de méthadone contenant de la povidone	Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des solutions buvables de méthadone contenant de la povidone de haut poids moléculaire à cause des risques potentiels pouvant provenir d'un mésusage. Les comprimés de méthadone contenant de la povidone de faible poids moléculaire continuent à être commercialisés avec des changements des mentions légales.
Médicaments contenant de la polymyxine	Changements des mentions légales des produits afin d'assurer la sécurité d'utilisation de ces antibiotiques dans le traitement des infections graves résistant aux antibiotiques standard.
Protelos/Osseor (ranélate de strontium)	Restrictions d'utilisation complémentaires pour les femmes atteintes d'ostéoporose présentant des problèmes cardiaques ou circulatoires.
Système rénine-angiotensine (SRA)	Restriction d'association de différentes classes de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA), un système hormonal contrôlant la pression artérielle et le volume des liquides dans l'organisme. Cette restriction est due à une majoration du risque d'hyperkaliémie, de lésions rénales et d'hypotension avec l'association par rapport à l'utilisation de chaque substance isolément.
Médicaments contenant de la testostérone	Mise à jour des mentions légales et des mises en garde concernant le fait que le déficit en testostérone doit être confirmé par des signes, des symptômes et des analyses biologiques avant de traiter les hommes avec ces médicaments. Pas de preuves concordantes d'une majoration du risque de problèmes cardiaques avec les médicaments à base de testostérone chez les hommes présentant un déficit de cette hormone.
Médicaments à base de valproate	Renforcement des mises en garde sur l'utilisation des médicaments à base de valproate chez les femmes et les jeunes filles à cause du risque de malformations et de problèmes développementaux chez les enfants exposés au valproate in utero. Le valproate ne doit pas être prescrit pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire chez les femmes ou les jeunes filles, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés. Le valproate ne doit pas être utilisé dans la prévention des migraines chez les femmes enceintes.
Médicaments contenant du zolpidem	Nouvelles mises en garde et changement des informations concernant la posologie et le mode d'administration afin de minimiser le risque connu d'une réduction de la vigilance mentale et d'une altération de l'aptitude à conduire et à utiliser des machines le matin suivant l'utilisation.

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).

La définition d'effet indésirable a été élargie en juillet 2012 à toutes les conditions d'utilisation et comprend les effets indésirables survenus dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

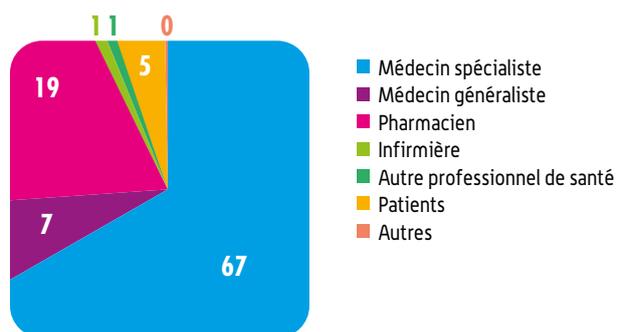
En France, les médecins, les chirurgiens-dentistes, les pharmaciens, les sages-femmes ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Cependant tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit peut également en faire la déclaration auprès du CRPV dont il dépend. Par ailleurs, 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'Agence pendant une dizaine d'années, en collaboration avec les associations.

Les 31 CRPV saisissent les cas d'effets indésirables (EI) qu'ils reçoivent des professionnels de santé et des patients dans une base de données : la base nationale de pharmacovigilance. Les informations relatives aux cas d'effets indésirables peuvent évoluer au cours du temps : ces compléments d'information entraînent un suivi des cas par les CRPV. Ces mises à jour peuvent concerner par exemple les antécédents médicaux d'un patient ou l'évolution de son état de santé.

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.

› Origine des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance - en %



Le système national de pharmacovigilance 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 des médicaments (EMA). Cette 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.

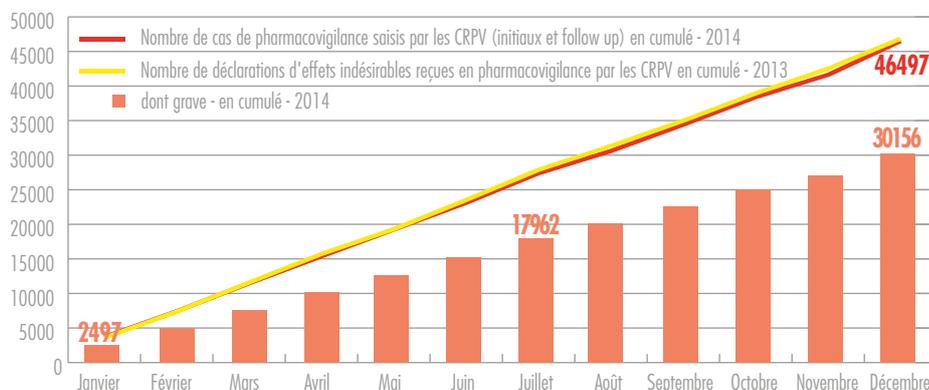
Pour certains médicaments, l'ANSM observe une surveillance renforcée car la gravité ou le nombre d'effets secondaires peut remettre en cause leurs conditions d'emploi. Il ne s'agit pas de médicaments dangereux car ils ont démontré au moment de leur autorisation que leur profil de sécurité d'emploi était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



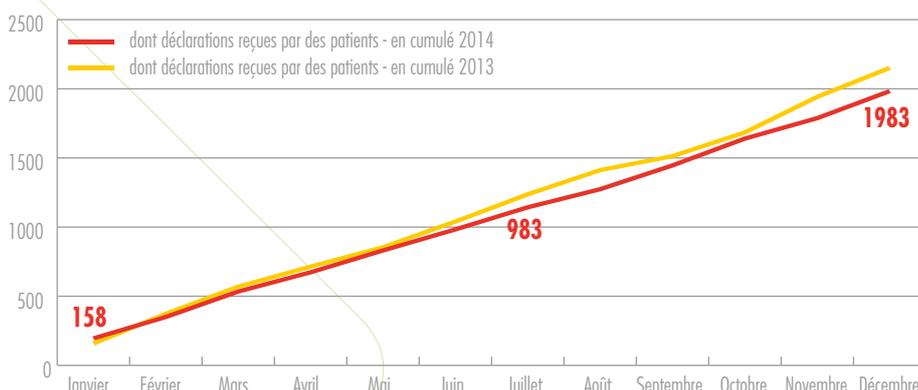
◆ *Chaque mois, l'ANSM publie sur son site Internet un retour d'information sur les avis et recommandations du PRAC, comité européen pour l'évaluation des risques en pharmacovigilance de l'agence européenne des médicaments.*

Déclaration des effets indésirables déclarés à l'ANSM	2012	2013	2014
Nombre total de cas d'effets indésirables ² en provenance des CRPV	38 296	46 843	46 497
- dont cas d'effets indésirables graves	25 331	31 089	30 156
- dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	1 446	2 151	1 983
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques	23 975	28 180	26 478

› *Déclarations des cas d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014*



› *Les cas d'effets indésirables² déclarés par les patients - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014*



2. Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et follow up.



Contribution de la France à la pharmacovigilance européenne

[source Rapport d'activité 2014 de l'agence européenne des médicaments]

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.

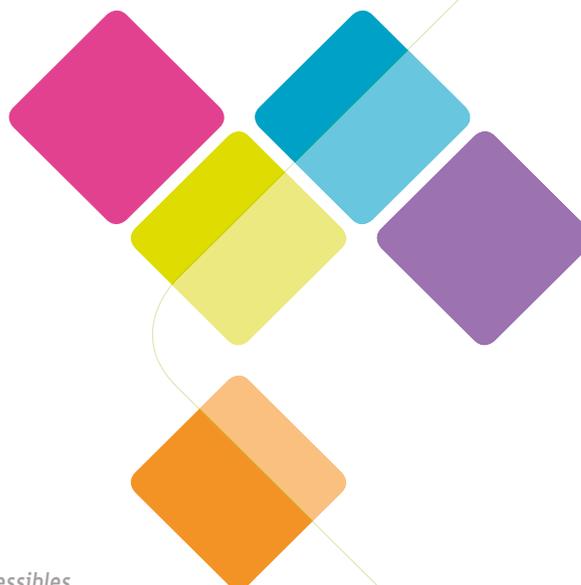
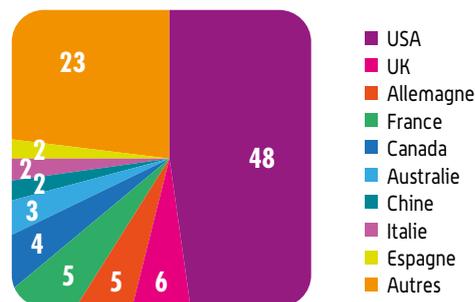
En 2014, plus de 1,1 million de cas d'effets indésirables a été reporté dans la base de données européenne (Eudravigilance). Le nombre total de notifications françaises représente environ 16% (56 634) des notifications (357 194) en provenance de l'Union européenne alors que la population française représente 13% de la population de l'Union européenne.

Travaux pour l'évaluation des risques en pharmacovigilance	2013	2014
Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	1 565	1 648
- dont France rapporteur	200	163
Nombre d'ouverture et de suivi d'enquêtes nationales de pharmacovigilance	9	24

Contribution de la France à la pharmacovigilance internationale

VigiBase est une base de données internationale de pharmacovigilance. Elle est la banque de données la plus importante et complète dans le monde. Elle est maintenue par le centre de surveillance Uppsala (UMC) sous mandat de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Plus de 110 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance. La France contribue à hauteur de 5% du total de nombre de cas d'effet indésirables.

› Les plus grands pays contributeurs dans VigiBase - en %



FOCUS
2014

L'utilisation des anticoagulants oraux 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 principalement des anticoagulants injectables – les héparines standards non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) –, des anticoagulants oraux comme les antivitamines K et des 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 des NACO 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, ces médicaments font l'objet d'une surveillance particulièrement renforcée tant au niveau national qu'au niveau européen. L'ANSM informe régulièrement les professionnels de santé et les patients dans le but de leur apporter une information toujours actualisée sur le niveau d'utilisation et d'exposition à ces médicaments afin d'optimiser leur bon usage.

Les NACOs : des nouveaux produits qui nécessitent une surveillance renforcée

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.

Depuis leur mise sur le marché en 2009, les ventes d'AOD ont progressé très rapidement même si 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).

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, schémas 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 pharmaco-épidémiologie 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).



La surveillance des anticoagulants en vie réelle

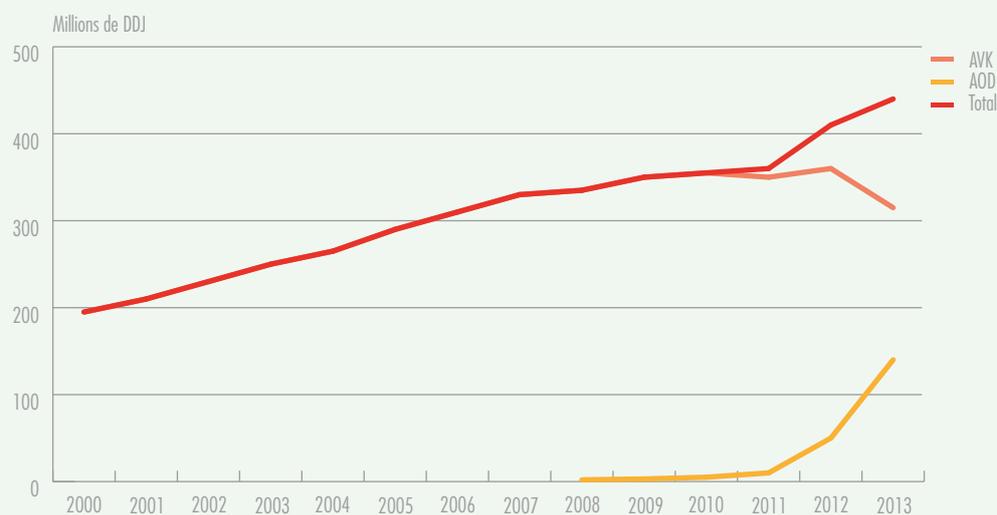
En juillet 2014, l'ANSM a publié les dernières données sur la consommation et l'exposition aux anticoagulants en France issues de deux études de pharmaco-épidémiologie, menées par la CNAMTS et l'ANSM.

L'étude réalisée par la CNAMTS, qui a porté sur 71 589 patients, avait pour objectif principal d'évaluer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux utilisateurs d'AOD (Rivaroxaban et Dabigatran) et les nouveaux utilisateurs d'AVK. Cette étude a exploré ce risque chez des patients exempts jusqu'alors de tout traitement d'anticoagulant oral (dits « naïfs ») au cours des 90 premiers jours de traitement quelle que soit l'indication (fibrillation auriculaire non valvulaire, fibrillation auriculaire ou après thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Les résultats n'ont pas montré d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD (Dabigatran et Rivaroxaban) **versus** AVK. Ils ont montré par ailleurs que la prescription diffère en termes de dosages selon les caractéristiques des patients, et notamment tenant compte de leur risque hémorragique de base. Ainsi, les patients débutant un traitement par faibles dosages d'AOD sont plus âgés (> 80 ans) et globalement plus à risques (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant leur traitement avec de forts dosages.

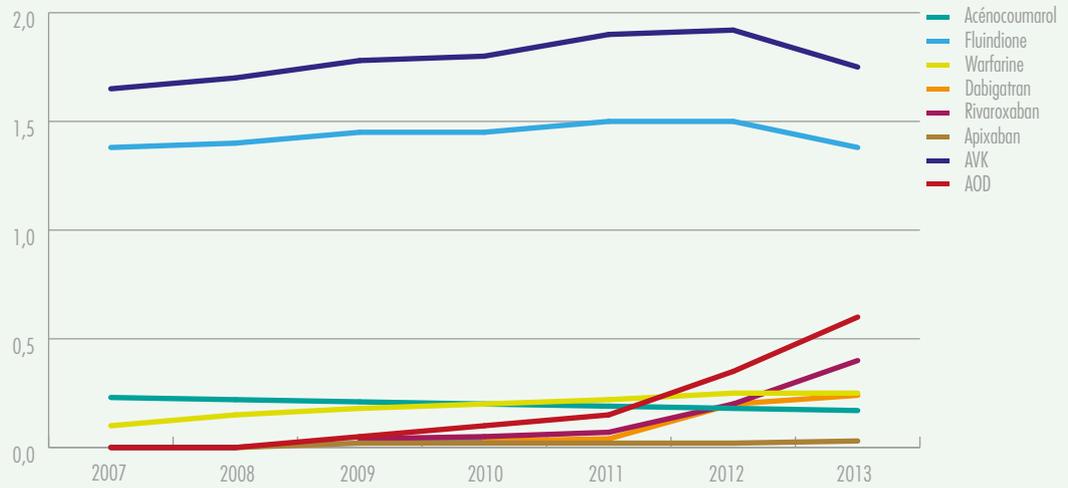
L'étude réalisée par l'ANSM, qui a porté sur le suivi de 24 820 patients pendant quatre mois, avait pour objectif de comparer, chez les personnes nécessitant un traitement anticoagulant pour une fibrillation auriculaire non valvulaire ou une thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire, le risque d'hémorragie majeure entre les patients qui changent de traitement anticoagulant (passant d'un AVK à un AOD) et ceux qui restent sous AVK. Les résultats n'ont pas montré d'augmentation du risque d'événement hémorragique majeur chez les personnes qui passent d'un traitement AVK vers un AOD par rapport aux personnes qui restent sous AVK, quel que soit l'AOD. Par ailleurs, l'étude n'a pas montré non plus d'augmentation à quatre mois du risque d'AVC ischémique/embolie systémique ou d'infarctus du myocarde.

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

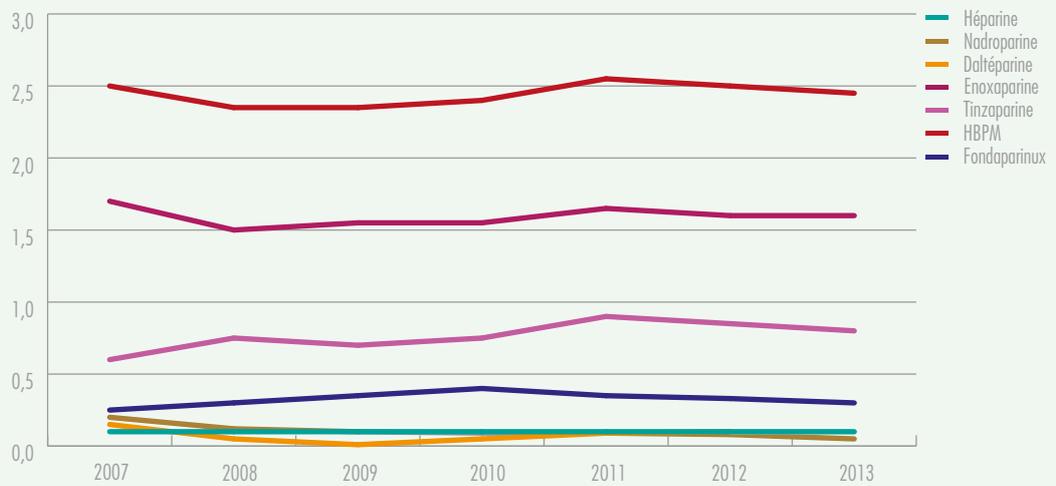
Source rapport ANSM, État des lieux 2014 et recommandations de surveillance (avril 2014).



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



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



La gestion des erreurs médicamenteuses

L'ANSM porte également un regard sur les erreurs médicamenteuses dont l'origine n'est pas un effet indésirable. Le Guichet Erreurs médicamenteuses, mis en place en 2005 pour répondre à une attente forte des professionnels de santé, recueille et traite les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs, en lien direct avec le médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), sa dénomination ou toute information qui lui est relative (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 2014, 2 525 signalements ont été rapportés à l'ANSM dont 2 035 erreurs avérées, 242 erreurs potentielles et 248 risques d'erreur médicamenteuse. Parmi les signalements d'erreur avérée, 35 % n'ont pas entraîné d'effet indésirable ; pour 5 % le descriptif n'a pas permis de préciser si l'erreur a entraîné un effet indésirable ou non ; 60 % ont entraîné un effet indésirable (dont la moitié considérée comme grave au regard des critères de la pharmacovigilance).

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...).

› Nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses et de risques d'erreurs médicamenteuses



faits
marquants
2014

Nouveau dispositif d'administration pour le médicament Kaneuron (phénobarbital) pour prévenir le risque d'erreur médicamenteuse (avril 2014)

- ◆ **Josacine en granulés pour solution buvable (antibiotique) : nouveaux modèles de pipettes pour améliorer le bon usage (septembre 2014)**
- ◆ **Erreurs médicamenteuses avec des dispositifs transdermiques (patches) : campagne de sensibilisation à l'occasion de la semaine du patient (novembre 2014)**
- ◆ **Risque de confusion avec des dosettes unidoses : campagne de sensibilisation à l'occasion de la semaine du patient (novembre 2014)**
- ◆ **Uvestérol et risques de malaise ou fausse route : nouvelles formulations pour limiter les risques (novembre 2014).**

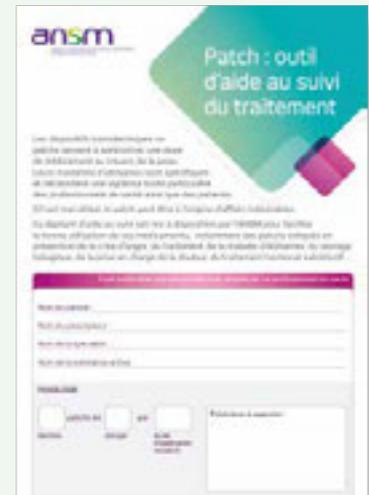




L'utilisation des dispositifs transdermiques ou patchs

Des signalements d'erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation des dispositifs transdermiques (patchs) ont été rapportés. Ils sont principalement liés à un manque d'information ou de formation sur les modalités d'utilisation des dispositifs transdermiques et concernent aussi bien les patients et leurs proches que les professionnels de santé. Parmi les signalements d'erreur, les trois quarts ont entraîné la survenue d'effets indésirables, parmi lesquels près de la moitié étaient des effets indésirables graves.

Dans ce contexte, l'ANSM a engagé une réflexion en lien avec son groupe de travail Erreurs Médicamenteuses pour améliorer la présentation et l'information relatives aux dispositifs transdermiques et d'en favoriser plus largement leur bon usage. L'ANSM a, par ailleurs mené, une campagne de sensibilisation et d'information destinée aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients et à leurs proches. Des documents d'information sous forme de questions/réponses adaptés à ces publics ont été élaborés ainsi qu'un outil d'aide au suivi des patients traités par un dispositif transdermique afin de faciliter leur prise en charge.



L'utilisation des unidoses ou dosettes

Des signalements d'erreurs médicamenteuses liés à une confusion entre des dosettes (unidoses) sont régulièrement rapportés. Parmi les signalements d'erreur, plus de la moitié ont entraîné la survenue d'effets indésirables, dont 1/5^e d'effets indésirables considérés comme graves. Ces erreurs touchent principalement les nourrissons et les enfants. La majeure partie des erreurs signalées est survenue au domicile et est réalisée par les parents ou par l'entourage.

De nombreux produits sont présentés sous la forme de dosettes (unidoses), tels que :

- ◆ des médicaments : l'eau oxygénée, l'acide borique/borax, les collyres ophtalmiques
- ◆ des dispositifs médicaux : le sérum physiologique (pour le lavage des yeux et du nez), les produits d'entretien des lentilles
- ◆ des cosmétiques : le savon (pour le nettoyage de la peau)
- ◆ ou encore des biocides : la chlorhexidine (pour la désinfection de la peau).

Ces unidoses sont destinées à être administrées, en totalité ou partiellement, et doivent être éliminées après l'utilisation. Les modalités d'administration des unidoses nécessitent une vigilance particulière des professionnels de santé ainsi que des utilisateurs, particulièrement les parents en cas d'utilisation pour des jeunes enfants, afin d'éviter tout risque de confusion entre deux unidoses ou une administration par une voie d'administration différente de celle indiquée. L'ANSM a mené une campagne d'information et de sensibilisation destinée au grand public, notamment les parents de jeunes enfants, et aux professionnels de santé via la diffusion d'une affichette rappelant différents conseils pour limiter le risque de confusion entre unidoses.



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 (aujourd'hui direction scientifique et de la stratégie européenne), 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 (lire aussi page 122 - La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence).

Les enjeux liés à la gestion des défauts de qualité

L'ANSM enregistre et évalue tous les défauts de qualité qui peuvent survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives.

Le nombre de signalements de défauts qualité des médicaments est en constante augmentation passant de 624 en 2010 à 1699 en 2014. Parmi ces signalements, 478 ont fait l'objet d'investigations approfondies coordonnées par l'Agence.

Lorsque cela est nécessaire, l'ANSM organise avec les laboratoires le rappel des lots des médicaments commercialisés par l'intermédiaire du système de gestion du dossier pharmaceutique (Ordre national des pharmaciens) 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. Ainsi, 76 rappels de lots ont été réalisés en 2014.

Elle diligente, le cas échéant, des inspections sur place, lorsque l'étendue, la gravité ou la complexité des défauts qualité le justifie.

Le nombre de signalements liés à des non-conformités aux Bonnes Pratiques de Fabrication de sites de production de substances actives est en nette progression depuis 2012. En 2014, 24 signalements (correspondant à 78 substances actives) ont été gérés par l'ANSM.

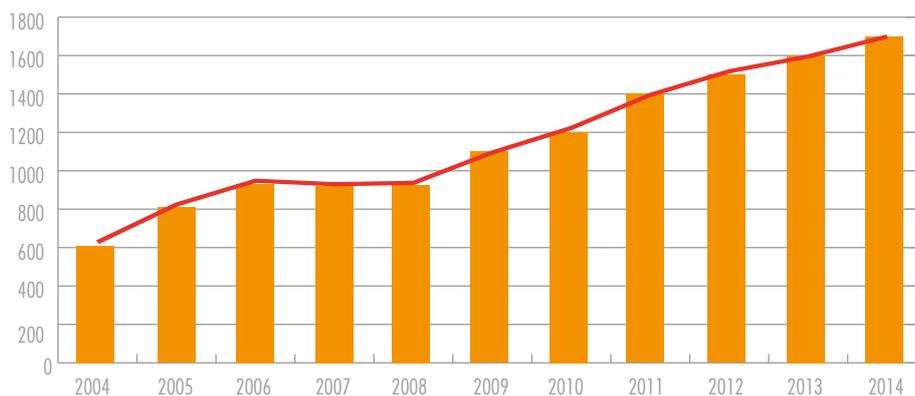




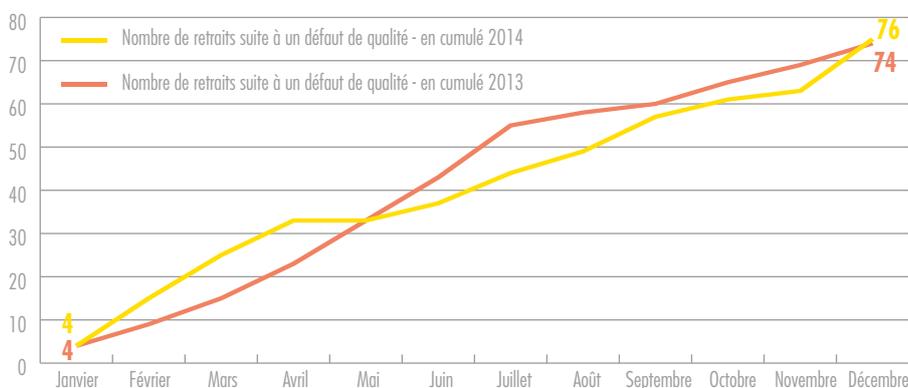
- ◆ Retrait de lots de Biobag Biomonde (janvier 2014)
- ◆ Retrait de lots de Buccolam 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg solution buvable (avril 2014)
- ◆ Retrait de lots à titre de précaution du vaccin Méningitec (septembre 2014)
- ◆ Retrait de lots de poches à nutrition parentérale (septembre 2014)
- ◆ Retrait de tous les lots commercialisés des 25 médicaments génériques dont les essais de bioéquivalence ont été réalisés par la société GVK (décembre 2014)
- ◆ Dossiers de signalement de non-conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication de sites de production de substances actives: Somet (Monaco); SIMS Regello (Italie).



› Nombre de signalements défauts qualité médicaments



› Nombre de retraits suite à un défaut qualité - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014



Les ruptures d'approvisionnement

Les ruptures et risques de rupture de stock gérés à l'ANSM, concernent les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), c'est-à-dire les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique (mise en jeu du pronostic vital, perte de chance importante pour les patients).

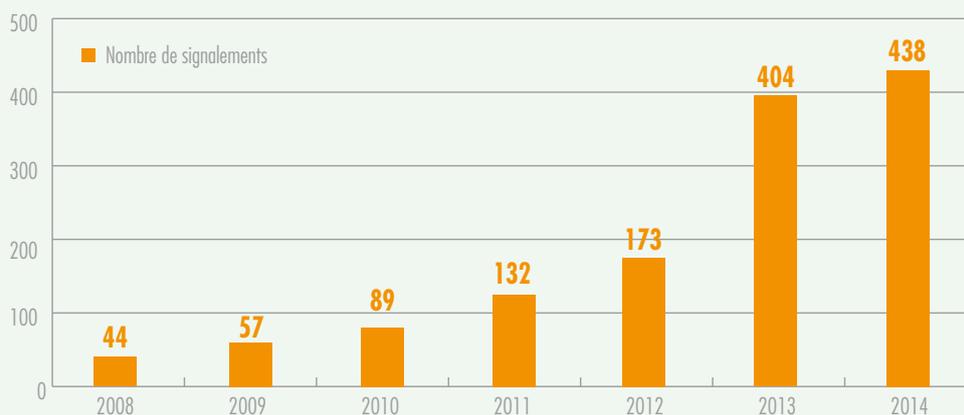
L'Agence gère un nombre croissant de signalements de ruptures de stock en raison notamment des nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production qui conduisent les laboratoires à produire en flux tendu. Le nombre de déclarations a été multiplié par 10 en 5 ans.

La mission de l'ANSM est d'assurer au mieux, pour le territoire national, la sécurisation de l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques ou dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique. En fonction de chaque situation, l'ANSM est amenée à mettre en place différentes solutions palliatives en lien avec le laboratoire concerné comme : le suivi des stocks, l'aide à la mise en place d'un contingentement des stocks résiduels, le recours à une spécialité comparable initialement destinée à un autre marché, et la communication auprès des professionnels de santé et/ou des patients.

Les ruptures de stocks de médicaments ont des origines multifactorielles : capacité de production insuffisante, difficultés survenues lors de la fabrication des matières premières ou des produits finis, des défauts de qualité sur les médicaments, 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...

- ◆ *Accompagnement de la tension d'approvisionnement en formes orales de doxycycline (janvier 2014)*
- ◆ *Accompagnement de la tension d'approvisionnement en immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses (mars 2014)*
- ◆ *Accompagnement de la rupture de stocks en Di-Hydan : importation à titre exceptionnel d'un médicament comparable autorisé à l'étranger (avril 2014)*
- ◆ *Tensions d'approvisionnement en praziquantel dans un contexte de cas de bilharziose en Corse du Sud (juin – août 2014)*
- ◆ *Accompagnement de la rupture de stock en Claventin (à compter d'août 2014)*
- ◆ *Accompagnement de la tension d'approvisionnement en spécialités pour instillations intra-vésicales à base de BCG (septembre - novembre 2014)*
- ◆ *Accompagnement de la rupture de stock en Mantadix : importation d'un médicament en provenance de l'étranger (octobre – décembre 2014).*

Évolution des signalements de ruptures d'approvisionnement (2008-2014)



Le contrôle de la publicité en faveur des médicaments

Le contrôle de la publicité fait partie intégrante de la mission de surveillance des produits de santé.

Le rôle de l'Agence tient dans la sécurisation du message promotionnel qui ne doit pas induire de mauvaises habitudes de prescription, et qui doit être cohérent avec l'évaluation et la communication des autorités de santé. Cela passe par un contrôle des messages et par l'édiction de recommandations à l'usage des industriels.

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).

En ce qui concerne le contenu des documents promotionnels, la réglementation fixe trois objectifs principaux : présenter le médicament de façon objective, favoriser son bon usage et s'assurer du respect des référentiels en vigueur, en premier lieu l'AMM, mais également les stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS.

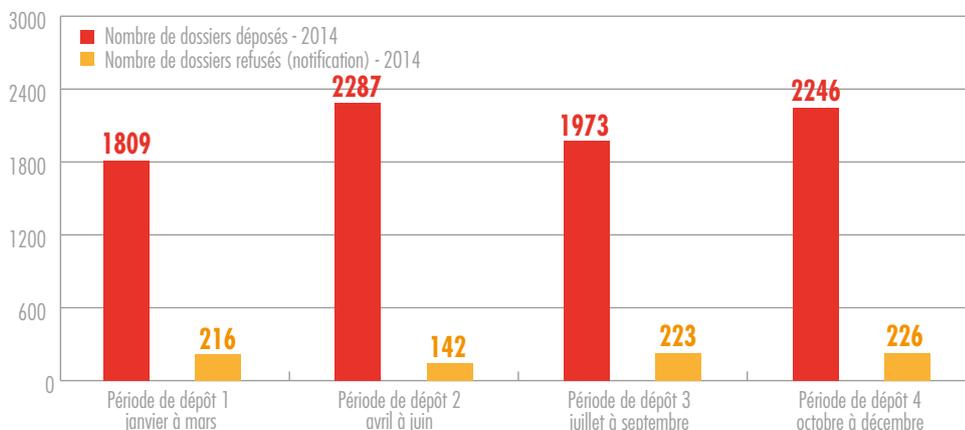
Ainsi, le destinataire de la publicité doit pouvoir identifier clairement la population-cible du médicament et comprendre le rapport bénéfice/risque attendu avec le produit.

Environ 10 % des publicités déposées à l'ANSM ont fait l'objet d'un refus pour manquement à ces critères.

En 2014 deux nouvelles recommandations de publicité ont été publiées autour de deux axes majeurs en termes de communication :

- ◆ la présentation des données de tolérance : cette recommandation vise à garantir une présentation équilibrée du rapport bénéfice/risque. Elle précise à cet égard les attentes de l'ANSM quant à la présentation des données de sécurité, en tenant compte des dernières évolutions réglementaires comme la mise en place des plans de gestion des risques et des mesures de minimisation du risque.
- ◆ la présentation de l'indication et de la stratégie thérapeutique : cette recommandation vise à intégrer, en complément de la présentation de l'indication du produit (AMM), les mentions indispensables au prescripteur permettant d'identifier clairement la population-cible des patients susceptibles de bénéficier du traitement, afin de garantir son bon usage.

► Publicité à destination des professionnels de santé - 2014



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).

Dans ce cadre, l'ANSM évalue 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) et 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 [OPPIDIUM¹], de médecins généralistes [OPEMA²], de pharmaciens d'officine [OSIAP³ et ASOS⁴] ou d'experts toxicologues analystes [DRAMES⁵ 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) et travaille en 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. OPPIDIUM (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)

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.

En 2014, la commission s'est réunie à 4 reprises. Elle s'est prononcée en faveur du classement comme stupéfiants de plusieurs substances en raison de leur potentiel d'abus et de dépendance :

- ◆ des préparations injectables de kétamine
- ◆ de l'éthylphénidate, molécule proche du méthylphénidate
- ◆ du 25I-NBOMe, nouvelle substance psychoactive (NPS)
- ◆ du AH-7921, nouvelle substance psychoactive (NPS).

Elle s'est aussi prononcée en faveur de :

- ◆ l'allongement de la durée de prescription de la méthadone sous forme gélule (de 14 jours à 28 jours)
- ◆ la poursuite de la surveillance renforcée du clonazépam (enquête officielle d'addictovigilance)
- ◆ la nécessité de mesures complémentaires aux thérapeutiques actuelles de substitution aux opiacés pour réduire le détournement par voie intraveineuse des spécialités à base de sulfate de morphine
- ◆ la mise en place d'une étude de toxicovigilance des intoxications pédiatriques et chez l'adulte avec la méthadone (sirop et gélule) selon des modalités à définir avec le réseau de toxicovigilance rattaché à l'institut de veille sanitaire
- ◆ la poursuite de la surveillance renforcée de la zopiclone (enquête officielle d'addictovigilance).

faits
marquants
2014

- ◆ *État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France – décembre 2013/janvier 2014*
- ◆ *Ouverture d'un suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de zolpidem (février 2014)*
- ◆ *Autorisation de la 1^{re} RTU pour le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (mars 2014)*
- ◆ *Ouverture d'un suivi national d'addictovigilance du Lyrica® (prégabaline) (juin 2014)*
- ◆ *Ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance de Buccolam® (midazolam) (juillet 2014)*
- ◆ *Ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance de Xeroquel® (quétiapine) (juillet 2014)*
- ◆ *Modification de la durée maximale de prescription des médicaments à base de méthadone gélule (octobre 2014)*
- ◆ *Information sur les risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III (octobre 2014)*
- ◆ *Ouverture d'un suivi national d'addictovigilance pour le Sativex® (cannabis) (octobre 2014)*
- ◆ *Campagne de sensibilisation en réponse à l'usage détourné des médicaments antitussifs à base de dextrométhorphan chez les adolescents et les jeunes adultes (novembre 2014)*
- ◆ *Ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de prométhazine et de l'association prométhazine/codéine (décembre 2014)*
- ◆ *Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire (décembre 2014).*



Bilan thématique	2010	2011	2012	2013	2014
Enquête post-AMM de pharmacodépendance de spécialités pharmaceutiques	11	12	12	9	14
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de demandes d'AMM	16	4	4	4	2
Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de substances psychoactives (plantes, drogues de synthèse,...)	6	6	8	3	6
Suivi national d'addictovigilance	2	4	6	6	9

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.

En France, environ 11,5 millions de Français ont consommé au moins une benzodiazépine. Près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines sont établies par des médecins généralistes et 64,2 % des consommateurs sont des femmes. Les dernières données du marché confirment la reprise de la consommation globale depuis 2010 avec 131 millions de boîtes vendues en 2012.

L'ANSM s'est donc engagée en 2012 dans un plan d'actions visant à renforcer la surveillance des benzodiazépines et favoriser leur bon usage. 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. 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.



Évolution de la consommation des benzodiazépines et apparentées en France depuis 2000 (DDJ/1 000 hab/j)



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

L'hémovigilance ou la 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, des incidents de la chaîne transfusionnelle et des informations post-don.

Cette hémovigilance s'appuie sur le réseau des correspondants d'hémovigilance des établissements de santé et de transfusion sanguine et le système national de télédéclaration e-FIT, 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.

En complément, l'ANSM gère les conséquences des alertes épidémiologiques à arboviroses (virus West Nile, dengue, chikungunya), au travers d'une structure interinstitutionnelle (Cellule d'aide à la décision ou CAD), en proposant d'exclure de façon temporaire du don de sang et de produits du corps humain les voyageurs exposés de retour d'une zone épidémique. Elle intervient aussi pour proposer des mesures de prévention face au risque de transmission par la transfusion sanguine et la greffe d'autres agents infectieux responsables d'épidémies. Ainsi l'ANSM a rendu en 2014 un avis sur la bilharziose en Corse du Sud et sur les mesures d'exclusion du don dans le cadre de l'épidémie d'Ebola.

En 2014, 77 signaux sur des situations épidémiques ont été reçus, entraînant la sollicitation de la CAD à 16 reprises.

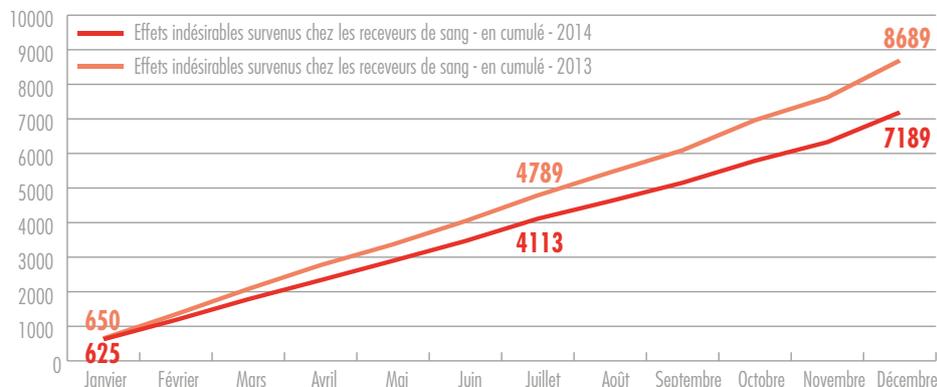


faits
marquants
2014

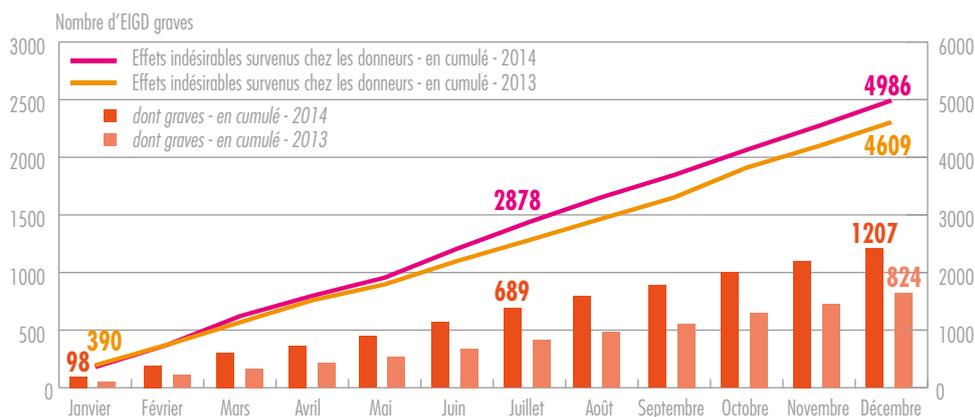
- ◆ *Rapport sur les œdèmes aigus pulmonaires de surcharge post-transfusionnels (mai 2014).*



► Déclarations d'effets indésirables en hémovigilance (receveur) - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014



► Déclarations d'effets indésirables en hémovigilance (donneur) - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014



Le nombre d'effets indésirables graves chez des donneurs de sang a continué d'augmenter en 2014. 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.

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

La biovigilance consiste à surveiller et à prévenir les risques liés à l'utilisation d'éléments et de produits issus du corps humain, utilisés à des fins thérapeutiques.

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 à la greffe chez le receveur.

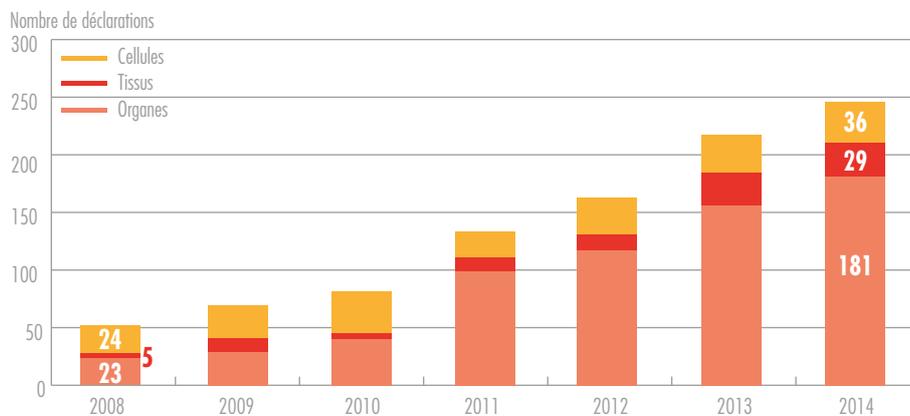


- ◆ Publication du rapport sur le risque de transmission d'infections à Herpesviridae lors de greffes de tissus composites ou d'administration de préparations de thérapie cellulaire à caractère non vital (mai 2014)



Biovigilance	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre d'événements déclarés	186	296	387	461	518

› Répartition des effets indésirables par catégorie de produits



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 demandes d'autorisation des lactariums délivrées par les ARS. L'action de l'ANSM consiste également à procéder à des inspections visant à l'évaluation des pratiques sur place et en 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	2014
Nombre de dossiers instruits	41	1	4
Nombre total d'inspections	11	15	12
Nombre d'événements indésirables déclarés	1	1	2

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 une autorisation de l'ANSM. 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.

faits
marquants
2014

- ◆ *Inspection de l'ANSM sur les tubes de SRAS à l'Institut Pasteur et modification en conséquence de l'organisation de la sûreté sur l'ensemble du site de l'opérateur*
- ◆ *Organisation d'une rencontre avec les professionnels mettant en œuvre des micro-organismes et toxines sur le thème des bonnes pratiques de sécurité et sûreté biologiques (mai 2014)*
- ◆ *Mobilisation sur l'ensemble des activités nécessaires à la mise en capacité des établissements de référence et les établissements de santé pour le diagnostic Ebola et évaluation/inspection en priorité des activités de recherche dirigées vers la lutte contre l'épidémie.*

Micro-organismes et toxines	2011	2012	2013	2014
Instruction des dossiers d'autorisation				
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	928	1 259	1 311	899
Suspensions d'autorisation	5	0	0	0
Décisions de police sanitaire	1	0	1	1
Inspection des laboratoires et des établissements				
Nombre d'établissements (sites)	266	122	116	138*
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT	473	138	143	153
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	24	24	20	21

* Entités regroupées dans 102 établissements.



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.

Le marché des dispositifs médicaux est très vaste et le secteur très innovant. 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.

L'ANSM n'autorise pas la mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Leur mise sur le marché s'effectue dans un cadre réglementaire européen, régi par trois directives dites de « nouvelle approche » qui imposent aux fabricants l'apposition d'un marquage CE sur leur produit, préalablement à leur commercialisation. Ce marquage traduit la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit énoncées dans les directives. Ces exigences essentielles fixent les objectifs à atteindre pour que le dispositif médical soit conçu de façon à ce que son utilisation ne compromette ni l'état clinique des patients, ni la sécurité et la santé des patients et des utilisateurs. Le dispositif médical doit atteindre les performances qui lui sont assignées par le fabricant et les 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 pour la santé publique (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 son dispositif médical avant la mise sur marché et l'obtention du 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 son dispositif médical et de le 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 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 de contrôles qu'elle exerce sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, l'ANSM intervient à cinq niveaux :

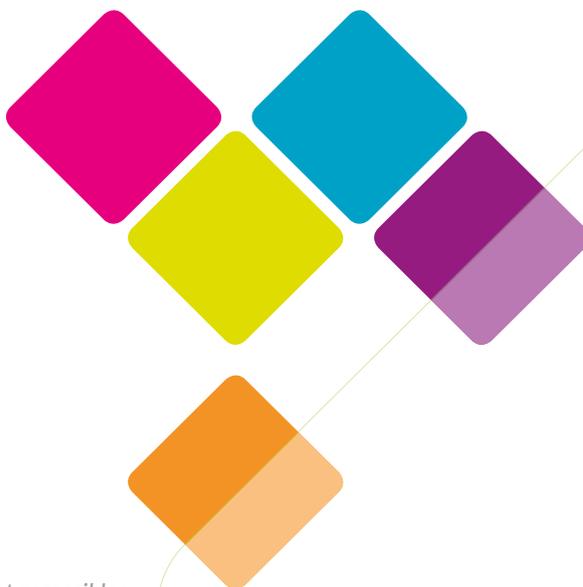
- ◆ la surveillance du marché par les activités d'enregistrement des dispositifs les plus à risque, la réalisation de campagnes thématiques par gamme de produits, et l'évaluation des incidents de vigilance (matéριοvigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident
- ◆ 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 aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi qu'au dossier technique ayant conduit à son marquage CE et la robustesse du système de vigilance
- ◆ le contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français, par le biais de plusieurs inspections. L'ANSM peut également, intervenir, dans le cadre d'audits conjoints avec ses homologues européens dans des audits d'organismes notifiés étrangers
- ◆ le contrôle de la qualité en laboratoire quand des analyses complémentaires sont nécessaires.

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, des professionnels de santé et des fabricants, tous tenus de signaler les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

Près de 54% des signalements sont remontés par les établissements de santé, 37% par les fabricants et 9% par les autres acteurs (associations distribuant des dispositifs à domicile, particuliers, professionnels de santé non hospitaliers, institutionnels français et européens).



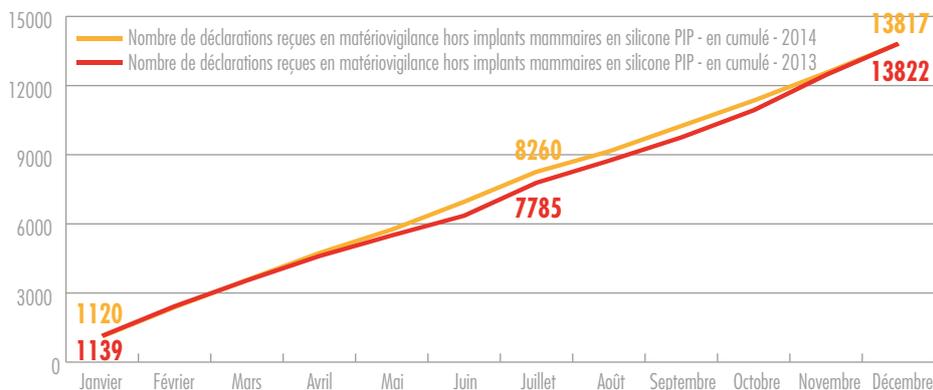


- ◆ **Renforcement du dispositif de matériovigilance pour les implants mammaires avec notamment la mise en œuvre du rapport périodique de sécurité à transmettre par les fabricants et l'amélioration de la qualité des déclarations**
 - ❖ Rapport d'évaluation sur l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France de 2010 à 2013, assorti d'un questionnaire/réponses à destination des patients (mai 2014)
 - ❖ L'ANSM soutient l'étude LUCIE conduite par l'INSERM sur le suivi des femmes porteuses d'implants mammaires (juillet 2014). Cette étude qui se déroule sur 10 ans a pour objectif de suivre 100 000 femmes portant ou ayant porté des implants mammaires de toutes marques
 - ❖ Elle soutient également l'étude BRICK (Institut Gustave Roussy et Institut Curie), sélectionnée dans le cadre de l'appel à projet 2012 de l'Agence. Le protocole prévoit la constitution d'une base de données rétrospective et prospective pendant les 3 ans de l'étude regroupant les dossiers de 4 000 patientes traitées pour cancer et ayant bénéficié d'une implantation à visée reconstructrice ou esthétique dans ces 2 centres, ainsi que l'inclusion de nouvelles patientes (environ 400 par an)
- ◆ **Mise en place d'un mode plus synthétique de signalement de certains incidents concernant les pompes à insuline : les guides de bonnes pratiques européens permettent que certains types d'incidents bien identifiés soient déclarés périodiquement, via des Periodic summary reports (PSR). Six PSR ont été mis en place avec les sociétés**
- ◆ **Bilan de matériovigilance concernant le risque de réactions allergiques lié aux dialyseurs (janvier 2014)**
- ◆ **Publication des résultats de l'enquête de matériovigilance sur les robots chirurgicaux Da Vinci (février 2014)**
- ◆ **Recommandations à destination des patients sur les prothèses de hanche à frottement métal/métal (décembre 2014).**

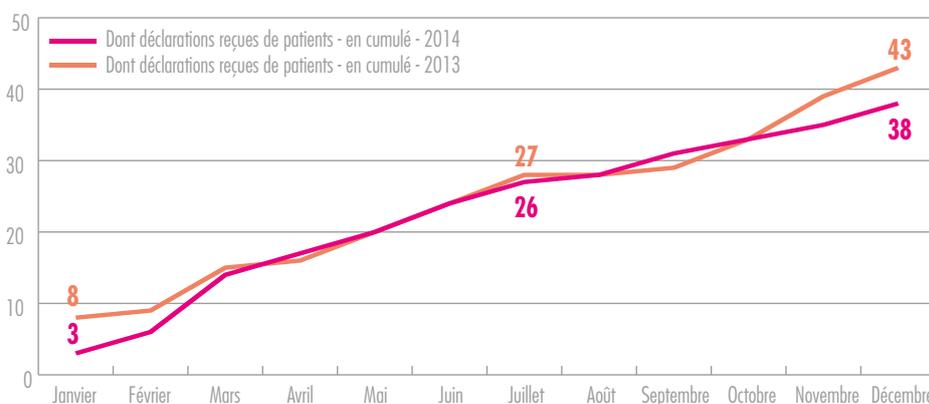


Répartition des mesures prises par l'ANSM	2010	2011	2012	2013	2014
Informations de sécurité des fabricants relayées par l'ANSM sur son site Internet	281	395	557	551	626
Actions correctives des fabricants validées par l'ANSM	78	168	169	37	49
Recommandations d'utilisation ou de suivi de patients émises par les fabricants	-	-	-	337	336
Recommandations émises par l'ANSM	21	6	3	12	22
Enquêtes réalisées par l'ANSM auprès des utilisateurs	9	5	4	1	1
Notifications adressées par l'ANSM aux États-membres européens	10	50	62	16	70

► Déclarations d'effets indésirables en matériovigilance hors implants mammaires en silicone PIP - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014



► Déclarations d'effets indésirables en matériovigilance reçues des patients - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014



Création, à titre expérimental, de plateformes régionales de matériovigilance

En parallèle des travaux sur le projet de loi relatif à la stratégie nationale de santé et la réforme des vigilances, l'Agence a travaillé à la mise en place, à titre expérimental, d'un réseau régional pour la matériovigilance et la réactovigilance (MRV). En effet, à ce jour, ces deux vigilances sont organisées localement à travers un réseau de plus de 5 000 correspondants de matériovigilance et réactovigilance répartis au sein des établissements de santé. Pour favoriser la remontée des déclarations et assurer l'information ainsi que l'animation de ce réseau local, la mise en place d'un échelon régional paraît une solution pertinente. L'Agence, en lien avec les ARS et les CHU concernés, et en collaboration avec les membres du comité technique de matériovigilance et réactovigilance (CTMRV), a mis en place, fin 2014, une phase pilote dans deux régions choisies selon des critères définis préalablement (situation géographique, motivation des correspondants, nombre mensuel de déclarations dans la région). Ainsi les régions Aquitaine et Nord-Pas-de-Calais ont été retenues.

Les principaux objectifs de cet échelon régional sont les suivants :

- ◆ renforcer la matériovigilance et réactovigilance et consolider l'organisation des réseaux de vigilance
- ◆ favoriser la remontée et la qualité des déclarations
- ◆ animer le réseau local des correspondants
- ◆ permettre un niveau d'analyse et d'évaluation au plus près des professionnels
- ◆ faciliter les échanges d'informations ascendants et descendants
- ◆ répondre aux besoins de formation et d'information exprimés régulièrement par les CLMV et CLRV.

Les quatre premiers mois de fonctionnement de cette expérimentation ont montré, dans les deux régions expérimentatrices, un accueil très favorable des correspondants locaux à cet échelon régional et un réel besoin de formation au niveau local. Afin de disposer d'un échantillon plus représentatif, l'ANSM a décidé d'étendre à quatre nouvelles régions cette expérimentation en 2015.

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).



◆ Mise en garde relative à la vente par Internet d'autotests VIH (février 2014)

Nombre de signalements de réactovigilance	2010	2011	2012	2013	2014
	1 369	1 359	1 409	1 059	980

Répartition des mesures prises par l'ANSM	2010	2011	2012	2013	2014
Informations de sécurité des fabricants relayées par l'ANSM sur son site Internet	188	164	232	262	226
Recommandations émises par l'ANSM	0	1	2	0	0
Actions correctives des fabricants validées par l'ANSM	40	1	3	2	4
Notifications adressées par l'ANSM aux États-membres européens	9	6	7	15	13



› Répartition des signalements par type de dispositif médical de diagnostic *in vitro* (2014)

Automates et équipements	185	19 %
Non DMDIV	40	4 %
Réactifs	533	55 %
Dispositifs de recueil d'échantillons	44	5 %
Tests unitaires	154	16 %
Autres (logiciels, Syst. Experts dédiés ...)	21	2 %
Total	977	100 %

L'activité du contrôle du marché

L'ANSM peut également procéder à tout moment de la vie d'un dispositif médical à une évaluation de la conformité réglementaire et 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.

- ◆ Dans le cadre du plan de surveillance renforcé des implants mammaires, mise en ligne d'un « questions/réponses » à destination des patients (mai 2014). Celui-ci accompagne le rapport d'évaluation sur l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France de 2010 à 2013
- ◆ Poursuite des travaux de surveillance du marché sur les implants mammaires avec notamment le soutien par l'ANSM de l'étude LUCIE conduite par l'INSERM sur le suivi des femmes porteuses d'implants mammaires (juillet 2014) ainsi que de l'étude Brick conduite par l'Institut Curie en partenariat avec Gustave Roussy sur cancer et implants mammaires
- ◆ Mise à jour et publication de recommandations sur les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal
- ◆ Décision de police sanitaire sur les substituts de dure-mère d'origine animale abrogeant la décision du 5 mars 2001
- ◆ Recommandations d'utilisation des produits d'entretien de lentilles de contact (janvier 2014)
- ◆ Retrait du marché des moteurs de chirurgie mis sur le marché par la société Vium medical (janvier 2014)
- ◆ Retrait du marché des sets de soins et tubulures d'arthroscopie commercialisés par la société Hemodia et stérilisés par la société Sterylene (février 2014)
- ◆ Retrait du marché des instruments de chirurgie mis sur le marché par la société GEM Universal Industrie (février 2014)
- ◆ Suspension des activités de la société CEREPLAS et retrait du marché de ses produits (avril 2014)
- ◆ Recommandations vis-à-vis du morcellement par cœlioscopie pour une ablation chirurgicale de fibromes utérins (mai 2014)
- ◆ Défibrillateurs externes : l'ANSM émet des recommandations à destination des fabricants et publie les résultats d'une enquête réalisée auprès d'eux (juillet 2014)
- ◆ Recommandations à destination des fabricants sur les dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène et utilisés dans les services de néonatalogie et de pédiatrie (juillet 2014)
- ◆ L'ANSM accueille les professionnels de l'innovation dans le domaine des dispositifs médicaux pour échanger sur le thème du développement des logiciels en santé (novembre 2014)
- ◆ Recommandations à destination des professionnels de santé et du public sur les amalgames dentaires (décembre 2014).



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	2010	2011	2012	2013*	2014
Dispositifs médicaux de classe I	641	1 307	978	3 142	3 573
Dispositifs médicaux de classe IIa, IIb, III et DMIA	3 726	4 341	3 527	5 196	5 255
Dispositifs médicaux sur mesure	-	151	441	174	941
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	970	844	422	394	569

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

Principales campagnes thématiques par gamme de produits engagées et poursuivies en 2014

- ◆ Produits de blanchiment dentaires
- ◆ Réservoirs et bouteilles de recueil de lait à destination des nouveau-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 nationaux, européens et internationaux sur les logiciels dispositifs médicaux et lancement d'une étude sur la sécurité des logiciels
- ◆ 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 des systèmes de tomosynthèses mammaires
- ◆ Amalgames dentaires
- ◆ Lasers en chirurgie réactive - complications et effets indésirables de la chirurgie dite lasik
- ◆ Réalisation d'une enquête sur les décongélateurs pour PSL en particulier plasma frais congelé
- ◆ Dispositif de dénervation rénale
- ◆ Mèches iodoformées
- ◆ Spray nasal.

En 2014, l'activité de contrôle du marché, comprenant ces campagnes thématiques, a donné lieu au traitement de 305 dossiers. Les autres campagnes donneront lieu, le cas échéant, à la publication de rapports d'expertise ou de décisions en 2015.

Les logiciels dispositifs médicaux

Dans le cadre de son activité de contrôle du marché des dispositifs médicaux innovants, l'ANSM s'est engagée activement en 2014 dans le domaine de la surveillance des logiciels répondant à la définition de dispositifs médicaux. On assiste effectivement au développement de logiciels et d'objets connectés, à destination des professionnels de santé et des patients pour suivre certaines pathologies.

Cette surveillance s'articule autour de trois métiers : la qualification des produits, le contrôle de conformité aux exigences réglementaires et la vigilance. L'Agence participe également à des groupes de travail au niveau international et européen pour disposer de règles communes internationales de mise sur le marché.

En 2014, l'ANSM a lancé en 2014 une étude sur la sécurité des logiciels médicaux avec l'objectif d'établir un état des lieux et une analyse des déclarations d'incidents liés à des logiciels utilisés en radiothérapie, des laboratoires de biologie médicale et les logiciels d'aide à la prescription de médicaments. Cette étude aboutira à la rédaction de recommandations pour faciliter la compréhension et l'application des normes médicales pour les éditeurs de logiciels et permettra d'identifier des axes d'amélioration des normes médicales en s'appuyant sur la comparaison à d'autres normes de domaines à haut risque, tels que le nucléaire, l'automobile ou le ferroviaire. Les conclusions de l'étude sont attendues pour la fin de l'année 2015.

Parallèlement, l'ANSM a organisé une journée innovation en novembre 2014, à l'attention des industriels et représentants du secteur afin de s'enrichir de retours d'expérience des différents acteurs du secteur, notamment issus de la recherche, de syndicats industriels, de start-ups, et d'industriels porteurs de logiciels innovants. Cette journée a été l'occasion pour l'Agence d'expliquer le cadre réglementaire applicable aux logiciels qualifiés de dispositifs médicaux, et d'illustrer, par des exemples, la démarche réglementaire pour qualifier un logiciel de dispositif médical.

Les défibrillateurs automatiques externes

Les défibrillateurs automatisés externes (DAE) sont des dispositifs médicaux utilisés en situation d'urgence vitale pour réanimer des patients en arrêt cardiorespiratoire en délivrant, lorsque nécessaire, un choc électrique.

Depuis le décret n°2007-705 du 4 mai 2007, toute personne est autorisée à utiliser un DAE. Au cours de ces dernières années, ces dispositifs ont été largement diffusés auprès d'exploitants grand public (particuliers, mairies, établissements scolaires, structures sportives, entreprises).

L'ANSM observe une vigilance particulière de ces dispositifs compte tenu de leur dispersion sur le marché. L'activité de matériovigilance a mis en évidence une absence de traçabilité des dispositifs par les fabricants et des lacunes dans la réalisation de leurs obligations empêchant la prise en compte des mesures correctives de sécurité¹.

Une enquête téléphonique a donc été lancée par l'ANSM en avril 2014² auprès de responsables de la gestion des DAE dans certaines structures (mairies, lieux de passage) et a confirmé ce constat, démontrant par exemple que l'entretien régulier de ces appareils (contrôle de la batterie, contrôle de la date de péremption des électrodes) par les exploitants n'est pas toujours réalisé.

Compte tenu de la criticité de ces dispositifs, utilisés uniquement dans des situations d'urgence vitale, l'ANSM a donc mis en place une campagne de sensibilisation auprès des exploitants grand public afin qu'ils appliquent un certain nombre de dispositions pour assurer une utilisation de leurs dispositifs en toute sécurité. Ces dispositions sont réunies dans des recommandations à suivre en termes de contrôle, de maintenance et de conditions de stockage, publiées en juillet 2014.

L'ANSM a également engagé une réflexion sur les possibilités d'amélioration de la traçabilité de ces dispositifs.

1. Actions proposées par les fabricants suite à l'identification d'un risque potentiel lié à l'utilisation de l'appareil.
2. Enquête menée du 14/04/2014 au 16/05/2014 par un Institut d'études auprès de 101 mairies et 100 lieux de passage (gares SNCF, centres commerciaux, banques...).

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 de la performance 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 le ministre chargé de la Santé.

Le choix a été 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'agrément 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 12 000 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.



◆ Bilan du contrôle des installations de mammographie numérique (avril 2014).



Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de nouveaux référentiels	1	2	1	0	0
Nombre d'agrément délivrés	20	16	9	17	10
Nombre de non-conformités déclarées	1 281	1 973	1 516	1 593	1 255

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 1 684 laboratoires de biologie médicale exerçant en France. Ce contrôle de qualité permet l'évaluation de la performance individuelle de chaque laboratoire ainsi que l'évaluation de la performance globale des laboratoires interrogés sur la réalisation d'un examen. Il permet également les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés dans les laboratoires. En 2014, l'Agence a conduit 25 opérations thématiques de contrôle, comprenant 80 examens réalisés par les laboratoires d'analyse de biologie médicale. L'activité a généré la rédaction de plus de 15 700 comptes rendus individuels.

Laboratoires participant au Contrôle national de qualité	2010	2011	2012	2013	2014
Laboratoires privés ou assimilés	4 039	2 375*	2 243*	1 322	869
Laboratoires hospitaliers	861	820	819	781	723
Laboratoires de l'EFS	169	163	160	164	53
Laboratoires des centres de lutte contre le cancer	29	27	27	27	26
Laboratoires des armées	16	13	13	14	13
Total	5 114	3 398	3 262	2 308	1 684
Laboratoires Experts « empreintes génétiques »	63	70	76	79	84

* 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, aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et aux objets, appareils et méthodes.

La publicité doit présenter le DM/DMDIV de façon objective, notamment en termes de performance ou de conformité aux exigences essentielles de sécurité, et favoriser son bon usage. En outre, la publicité auprès du public est interdite pour les DM de classe IIb et III remboursables.

Le contrôle de la publicité s'exerce *a priori* pour certaines catégories de dispositifs médicaux, présentant un risque important pour la santé humaine, dont la liste a été définie par arrêté ministériel le 24 septembre 2012.

Après un travail important d'accompagnement des opérations confrontées à ces nouvelles dispositions, l'activité s'est traduite, en 2014, par le dépôt de 414 dossiers, dont 28 ont été refusés. En 2013, première année de mise en place du contrôle de la publicité en faveur des dispositifs médicaux, l'Agence avait réceptionné 1187 dossiers, dont 26 ont fait l'objet d'un refus. Ce nombre était particulièrement élevé car de nombreux dossiers avaient été déposés dès janvier 2013, au titre de la mise en conformité avec la réglementation.

La publicité des autres DM/DMDIV fait l'objet d'un contrôle *a posteriori* sans dépôt systématique à l'ANSM.



FOCUS
2014

Le 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.

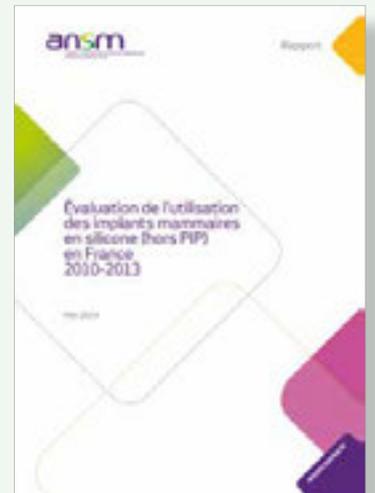
Les critères qui ont présidé à ce choix sont :

- ◆ 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 2014 a permis d'avancer sur l'intégralité des sujets engagés :

◆ Les implants mammaires préremplis de gel de silicone

Le rapport sur l'évaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France sur la période 2010 - 2013 a été publié en mai 2014. Celui-ci comprend une analyse des données de vigilance jusqu'en octobre 2013 ainsi qu'un bilan des activités d'inspection des opérateurs et de contrôle des produits réalisés sur la période. Il souligne le renforcement du dispositif de matériovigilance avec notamment la mise en œuvre du rapport périodique de sécurité à transmettre par les fabricants, l'amélioration nécessaire du dispositif d'information des femmes désirant se faire implanter, des recommandations pour un suivi médical régulier, et les dispositions pour le suivi des activités des fabricants.



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

Les résultats d'évaluation européens ont été présentés à la commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé au cours de sa séance du 1^{er} juillet 2014. Suite à cette séance, un rapport de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) a été présenté à la commission suivante du 14 octobre 2014. Celle-ci a alors émis des avis concernant le devenir des produits et les recommandations de suivi proposées par la SOFCOT. Sur la base de ces avis, l'ANSM a publié une mise en garde à destination des professionnels de santé et en partenariat avec la SOFCOT, des recommandations de suivi des patients. Par ailleurs, l'ANSM poursuivra les investigations sur l'éventuelle toxicité liée à ces dispositifs médicaux, dans le cadre d'un groupe de travail pluridisciplinaire. Les recommandations de suivi des patients porteurs des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal seront susceptibles d'évoluer en fonction des résultats des travaux de ce groupe.

◆ Les prothèses totales de genou

Les travaux de réévaluation par l'ANSM des prothèses totales de genou ont débuté 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 épidémiologique des patients porteurs de prothèses de genou est en cours. Un rapport sera publié en 2015 après analyse de l'ensemble de ces données.

◆ Les sondes de défibrillation cardiaques

L'ANSM a poursuivi en 2014 ses travaux relatifs aux sondes de défibrillation. Après un état des lieux du marché français, un bilan des données de surveillance du marché et notamment des données de matériovigilance a été réalisé. Un rapport de synthèse prenant en compte notamment ces données ainsi que les conclusions de la campagne d'inspection sera publié en 2015.

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

L'ANSM a lancé un programme de surveillance de ces valves cardiaques en lien avec la Haute Autorité de Santé. Un état des lieux a été réalisé ainsi qu'un premier bilan des données de surveillance du marché. Une campagne d'inspection est lancée. Un rapport de synthèse sera publié en 2015.

L a 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 cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction susceptibles 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.

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, les industriels ou les utilisateurs des effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit cosmétique, le recueil et l'enregistrement, l'évaluation et l'analyse de ces incidents par l'ANSM, et l'éventuelle prise de mesures correctives.

Depuis le 11 juillet 2013, date d'entrée en vigueur du règlement européen n°1223/2009/CE sur les produits cosmétiques, imposant la déclaration et la transmission des effets indésirables graves (SUE), l'ANSM assure en outre le rôle de plateforme entre les autorités compétentes européennes, les industriels et les utilisateurs finaux pour ces effets.

En 2014, l'Agence a traité 193 signalements de cosmétovigilance (contre 157 en 2013). Sur ces effets, 86 signalements sont des cas graves.

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 notamment le plomb, la vitamine A et des substances à caractère perturbateur endocrinien.

Pour l'inspection des établissements de produits cosmétiques, voir page 86.

faits
marquants
2014

- ◆ *Décision de suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la distribution, de la fabrication, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, de l'exportation, de la publicité des produits dénommés HL2 oléokinum et TRH5 de la société NJK*
- ◆ *Publication d'une foire aux questions à destination des opérateurs cosmétiques*
- ◆ *Rapport sur l'évaluation des risques du Cyclotetrasiloxane dans les cosmétiques*
- ◆ *Rapport sur l'évaluation des risques du toluène dans les cosmétiques.*



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, bien que des travaux soient en cours sur le sujet. 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 2014, l'ANSM a poursuivi son engagement dans les travaux européens du Conseil de l'Europe, notamment en conduisant le dossier de l'évaluation des risques sur les produits de tatouage en collaboration avec l'ensemble des États membres. Ces travaux donneront lieu en 2015 à la publication d'un rapport, premier document maître sur le sujet.

Par ailleurs, les événements de vigilance concernant les produits de tatouage font aussi l'objet d'actions spécifiques et de contrôles par l'ANSM ou la DGCCRF.



L'inspection pour veiller au 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, dans le cadre de programmes d'inspections établis.

L'inspection permet 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, 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.

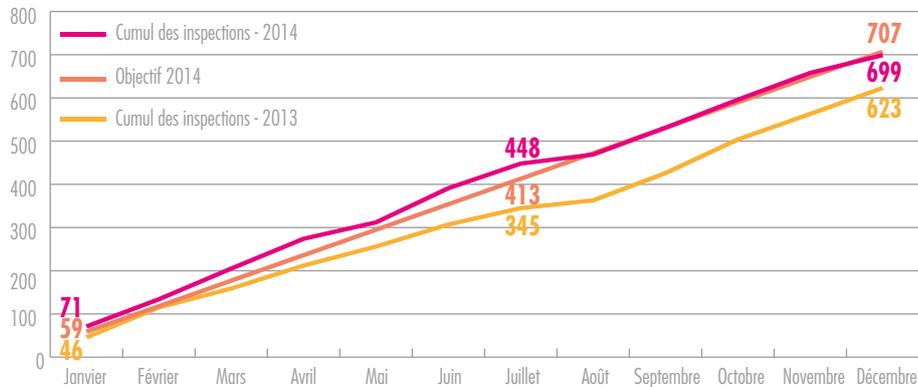
En 2014, le nombre total d'inspection s'est élevé à 699 (contre 623 en 2013) avec un taux d'inspections inopinées de 14% et un taux d'inspection en dehors de l'Union européenne de 9%. L'année 2014 a été marquée par une hausse du nombre de décisions de police sanitaire résultant de constats d'inspection (15 contre 12 en 2013).

faits
marquants
2014

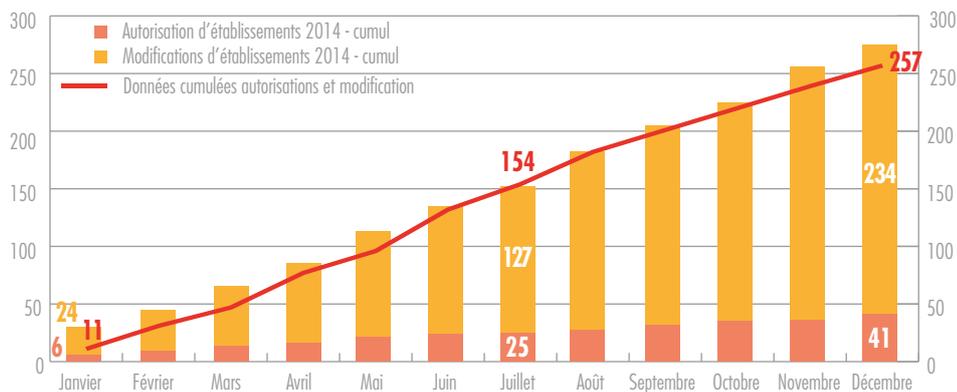
- ◆ *Entrée en vigueur le 1^{er} février 2014 du dispositif d'injonctions à l'encontre des opérateurs ayant fait l'objet d'une inspection qui a conduit à constater des manquements dans leurs activités (ordonnance et décret du 30 janvier 2014). 3% des inspections ont abouti à une injonction*
- ◆ *Accréditation de la direction de l'inspection de l'ANSM par le COFRAC (juillet 2014)*
- ◆ *L'ANSM accueille le séminaire annuel du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, réseau international des inspecteurs BPF (octobre 2014)*
- ◆ *L'ANSM accueille une centaine d'inspecteurs, venus de 40 pays, à l'occasion de trois séminaires de formation des inspecteurs en bonnes pratiques cliniques et en bioéquivalence (novembre 2014)*
- ◆ *Synthèses d'inspections publiées en 2014*
- ◆ *Rapport d'inspection sur les prothèses mammaires (mai 2014)*
- ◆ *État des lieux sur les héparines (août 2014).*



› **Nombre d'inspections réalisées - comparaison des données cumulées 2014 par rapport à l'objectif 2014**



› **Taux d'inspections inopinées - en %**



L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

L'activité d'inspection des médicaments porte sur la vérification des conditions de fabrication et de distribution mais aussi sur les systèmes de pharmacovigilance. En 2014, l'ANSM a réalisé 263 inspections dans le domaine du médicament, soit 27% du nombre total d'inspections.

L'activité d'inspection des matières premières à usage pharmaceutique porte sur la vérification des conditions de fabrication, de distribution et d'importation. En 2014, l'ANSM a réalisé 104 inspections dans ce domaine, soit 15% du nombre total d'inspections.

Fin 2014, l'ANSM recense en France 1006 établissements pharmaceutiques, dont 440 fabricants, 300 exploitants et 440 distributeurs en gros (certains établissements disposant de plusieurs statuts). 350 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 750 établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique.

245 établissements pharmaceutiques localisés en France ont été inspectés en 2014 par l'ANSM. Sur la base de ces inspections et de celles réalisées par les ARS, 5 établissements ont fait l'objet d'une mise en demeure, 16 ont reçu une lettre préalable à injonction et 8 ont fait l'objet d'une injonction. Par ailleurs, 5 établissements pharmaceutiques ont fait l'objet d'une décision de suspension totale ou partielle de leur autorisation d'ouverture.

L'ANSM contribue également à la lutte contre la mise sur le marché de produits falsifiés ainsi qu'à la diffusion d'information sur le sujet. Par exemple, elle a accompagné l'information concernant les vols de médicaments contrefaits en Europe (Herceptin, Avastin et Mabthera – avril et juin 2014). L'année 2014 a également été marquée par la participation à des actions conjointes avec l'Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique ayant notamment conduit à une décision de police sanitaire concernant la distribution illicite de plantes médicinales. De plus, l'ANSM a participé à l'opération PANGEA, aux côtés des autres services d'investigations, dont l'objectif est de lutter contre les réseaux de ventes illicites de médicament sur Internet.

faits
marquants
2014

- ◆ *En accord avec la recommandation de l'agence européenne des médicaments, l'ANSM a lancé une procédure de suspension des AMM de 33 médicaments génériques, suite à un défaut relevé lors d'une inspection chez un prestataire réalisant des essais de bioéquivalence (décembre 2014). 25 ont été retirés en décembre 2014 et 8 en janvier 2015.*



Inspection des matières premières	2010	2011	2012	2013	2014
Inspections sur site	91	105	75	75	104
- dont en France	70	77	55	59	80
- dont à l'étranger	21	28	20	16	24
Suites administratives (mises en demeure, injonctions, décisions de police sanitaire)	-	2	7	11	5
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	0	0	0

Inspection des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants et distributeurs)	2010	2011	2012	2013	2014
Inspections sur site	344	321	276	204	245
- dont en France	269	236	244	188	227
- dont à l'étranger	85	85	32	16	18
Injonctions (et mises en demeure pour les inspections antérieures au 1 ^{er} février 2014)	-	18	26	16	9
Décisions de police sanitaire/suspensions					6
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	2	3	4	3

Gestion administrative des établissements	2012	2013	2014
Établissements pharmaceutiques			
Autorisations d'ouverture	42	48	41
Décisions de fermeture	41	44	46
Décisions actant la suspension d'activité d'établissements pharmaceutiques	2	1	4
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	162	166	226
Établissements de « matières premières »			
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	77	93	118



L'inspection des systèmes de vigilance médicaux

Compte tenu des enjeux de santé publique en matière de matériovigilance, l'ANSM a initié, en 2014, une activité d'inspection approfondie dans le domaine de la matériovigilance. Une campagne exploratoire d'inspections a été réalisée chez 9 opérateurs de taille variable, l'activité de certains d'entre eux couvrant à la fois le secteur des médicaments et celui des dispositifs médicaux. Les portefeuilles de produits de ces opérateurs regroupent toutes les classes de risques associés aux dispositifs médicaux (classes I à III). Cette campagne s'est achevée en décembre 2014.

Inspection des systèmes de pharmacovigilance et de matériovigilance	2010	2011	2012	2013	2014
Inspections sur site	15	17	9	13	18 PV/9 MV*
- dont en France	-	16	8	13	18 PV/ 8 MV
- dont à l'étranger	-	1	1	0	0 PV/1 MV
Mises en demeure	-	4	1	4	2 PV/1 MV
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	0	0	0

*PV = pharmacovigilance, MV = matériovigilance

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 produits sanguins et de produits biologiques	2010	2011	2012	2013	2014
Activité d'inspection des unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus	46	30	22	25	26
Activité d'inspection des produits sanguins labiles	74	63	33	38	40
Activité d'inspection des lactariums	13	13	11	15	12

En 2014, la délivrance d'autorisation aux établissements préparant, conservant, distribuant et cédant des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement s'est poursuivie pour atteindre 15 établissements autorisés à la fin de l'année 2014.

Gestion administrative des établissements producteurs et distributeurs de produits sanguins et de produits biologiques	2012	2013	2014
Unités de thérapie génique/cellulaire et banques de tissus			
Autorisations et renouvellements	19	9	8
Modifications	10	25	17
Fermetures	5	0	3
Produits sanguins labiles			
Autorisations et renouvellements	0	17	0
Modifications	21	33	43
Fermetures	0	0	0
Lactariums			
Dossiers traités	0	1	4

L'inspection des dispositifs médicaux

Le programme d'inspection en matière de dispositifs médicaux est dicté par 4 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'adjoint 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, 10 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 2014, des campagnes thématiques sur les fabricants de prothèses articulaires de hanche et de genoux, de sondes de défibrillation et de milieux de conservation et transport ont été menées.

En 2014, l'ANSM a réalisé 110 inspections dans le domaine des dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro*, soit 18% du nombre total d'inspections. Dans le domaine des DM, 14% des inspections ont été réalisées de façon inopinée et 21% dans le domaine des DM DIV. 8 établissements DM et 5 dans le domaine des DM DIV ont fait l'objet d'une mise en demeure/injonction suite à des constats d'inspection. 8 décisions de police sanitaire visant une suspension d'un produit et/ou le retrait du marché de celui-ci ont été prises. Le nombre de décisions suite à une inspection est resté stable en 2014 par rapport à 2013, année ayant subi une forte évolution du nombre de décisions suite à des inspections, conséquence d'une capacité plus grande de l'Agence à croiser ses expertises.

Inspection des fabricants	2010	2011	2012	2013	2014
Dispositifs médicaux	88	92	83	92	74
- dont inspections réalisées à l'étranger	-	8	6	10	11
- dont inspections réalisées à la demande d'une organisation internationale	-	8	8	3	1
Nombre de produits prélevés	-	39	34	12	72
Nombre de mises en demeure/injonctions	5	14	21	22	8
Nombre de décisions de police sanitaire	1	2	1	7	6
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	0	2	1	2
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	37	41	36	30	36
- dont inspections réalisées à l'étranger	-	5	2	1	3
- dont inspections réalisées à la demande d'une organisation internationale	-	1	3	2	4
Nombre de produits prélevés	-	0	0	333	0
Nombre de mises en demeure/injonctions	4	12	0	11	5
Nombre de décisions de police sanitaire	0	2	0	3	2
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	1	6	1

Gestion administrative des fabricants de DM et de DMDIV	2012	2013	2014
Dispositifs médicaux: nombre d'établissements déclarés	3 000	1 500	1 500
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> : nombre d'établissements déclarés	450	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 d'inspections 2014 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 dépilatoires. 10 fabricants ont fait l'objet d'une mise en demeure ou d'une injonction suite à des constats d'inspection.

Inspection des établissements de produits cosmétiques	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre total d'inspections	52	55	48	26	32
Nombre d'inspections réalisées à la demande d'organisations internationales	-	1	0	0	0
Nombre de produits prélevés	-	85	39	128	14
Nombre de mises en demeure/injonctions	-	5	5	7	9
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	1	0

Gestion des établissements de fabrication, de conditionnement ou d'importation de produits cosmétiques	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre total d'établissements déclarés	-	1 538	1 590	600*	3 300 opérateurs dont 600 fabricants

* Hors importateurs

FOCUS
2014

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 le prélèvement de tissus et cellules d'origine humaine sur donneurs vivants ou à cœur arrêté, 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 699 inspections réalisées en 2013, 9% ont été réalisés à l'étranger (en dehors de l'Union européenne). 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'exigence 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. Elle intervient également par sa contribution à la formation d'inspecteurs européens dans le domaine des tissus et cellules et du sang au travers de programmes de formations européens tels EUSTITE, CATIE, EUBIS. Elle a également participé à l'élaboration d'un guide d'inspection européen avec un focus sur l'inspection dans le domaine de l'importation et l'exportation de tissus et cellules d'origine humaine au sein de l'Union européenne.

Enfin, l'ANSM a renforcé son positionnement à l'Europe, notamment en organisant en novembre 2014, sous l'égide de l'EMA, le séminaire de formation des inspecteurs des bonnes pratiques cliniques, incluant l'inspection des essais de bioéquivalence.

Inspections France/ étranger	2013			2014		
	Nombre total d'inspection	dont France	dont étranger	Nombre total d'inspection	dont France	dont étranger
Inspections des essais cliniques	50	31	19	47	31	16
Inspection des essais non cliniques	30	30	0	35	35	0
Inspection des médicaments	204	188	16	244	226	18
Inspection des matières premières	75	59	16	104	80	24
Inspection des systèmes de vigilance	13	13	0	27 PV et MV	26 PV et MV	1 MV
Inspection des lactariums	15	15	0	12	11	0
Inspection des organes, tissus, cellules	25	25	0	26	26	0
Inspection des produits sanguins labiles	38	38	0	41	39	0
Inspection sécurité et sûreté biologiques	20	20	0	21	21	0
Inspection des dispositifs médicaux	92	82		74	63	11
Inspection des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	30	30	0	36	33	3
Inspection des produits cosmétiques	26	26	0	32	32	0

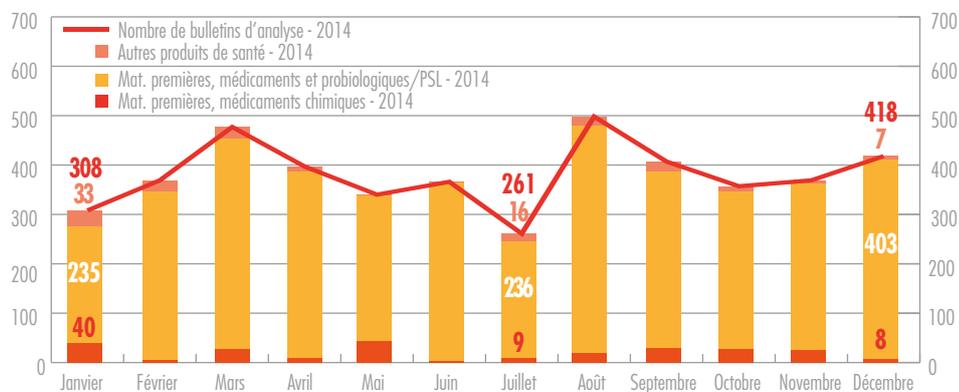
L e contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire

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.).

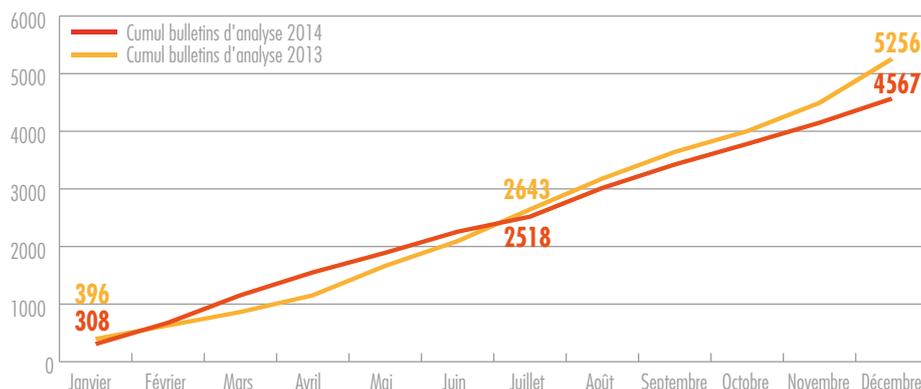
Dans ce domaine, l'ANSM exerce les missions principales suivantes :

- ◆ 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 43]
- ◆ 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.

› Bulletins d'analyse 2014



› Bulletins d'analyse - comparaison des données cumulées 2013 vs 2014



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 2014, le taux des non-conformités mises en évidence avec les médicaments chimiques s'est élevé à 4 % pour les contrôles en situation programmée et à 17% pour les contrôles réalisés en condition d'urgence. Ce taux est stable par rapport aux années précédentes. Un suivi adapté est systématiquement mis en place pour chaque non-conformité.

Pour les médicaments biologiques et issus des biotechnologies, le taux de non-conformité s'est élevé à 3,7 % pour les contrôles réalisés en urgence, principalement représentés par des tissus osseux, des laits maternels.

faits
marquants
2014

- ◆ *Forte implication dans l'investigation en urgence portant sur des contrôles de contamination microbienne de poches de nutrition parentérale et des dispositifs utilisés pour leur préparation*
- ◆ *Réalisation d'une enquête sur les solutions de dialyse péritonéale, pour hémofiltration et hémofiltration. Cette enquête a confirmé la qualité physico-chimique et microbiologique des produits analysés. Sur 40 produits contrôlés, 17 provenaient du contrôle mutualisé des produits avec AMM européenne*
- ◆ *Mise en évidence d'une non-conformité lors du dosage du principe actif portant sur la spécialité Velcade 3,5 mg (AMM centralisée), suivi du rappel du lot contrôlé et d'une investigation par l'EMA*
- ◆ *Organisation d'une formation sur la détection de médicaments falsifiés dans le cadre du réseau des OMCLs (18 stagiaires).*



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)	13	110	11*	0	123
Médicaments biologiques et issus des biotechnologies	3	-	-	-	-

* Médicaments autorisés dans le cadre de la procédure centralisée.

Détection des non-conformités		
	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques (y compris les compléments alimentaires)	9	25
Médicaments biologiques et issus des biotechnologies	0	2

Pharmacopée	2010	2011	2012	2013	2014
Études de monographie pour la pharmacopée française	156	123	114	73	57
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	116	224	126	181	528*

* Ce nombre prend en compte non seulement les monographies étudiées dans le cadre des enquêtes Pharmeuropa mais également celles étudiées pour le passage en commission européenne pour approbation (données non prises en compte les années précédentes).



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. Il se fait en collaboration étroite avec les directions produits de l'ANSM. La direction des contrôles participe également au développement de méthodes alternatives et à des études collaboratives européennes ou internationales.

faits
marquants
2014

- ◆ *Implants mammaires : réalisation de contrôles en laboratoire portant en particulier sur les produits de la marque CEREPLAS (retirés en cours d'année)*
- ◆ *Réalisation d'une enquête portant sur le dosage des résidus d'oxyde d'éthylène (après stérilisation) dans des dispositifs médicaux utilisés en services pédiatriques et de néonatalogie*
- ◆ *Contrôle de 39 solutions ophtalmiques relevant de la réglementation des dispositifs médicaux et utilisés pour la sécheresse oculaire, en relation avec la première étude collaborative européenne portant sur ces produits*
- ◆ *Contrôle de solutions ophtalmiques à base d'acide hyaluronique (suite à survenue d'effets indésirables) mettant en évidence des teneurs élevées en endotoxines bactériennes.*



Contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de dispositifs médicaux contrôlés	97	129	145	73	91
Nombre de non-conformités décelées	22	14	7	0	14

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

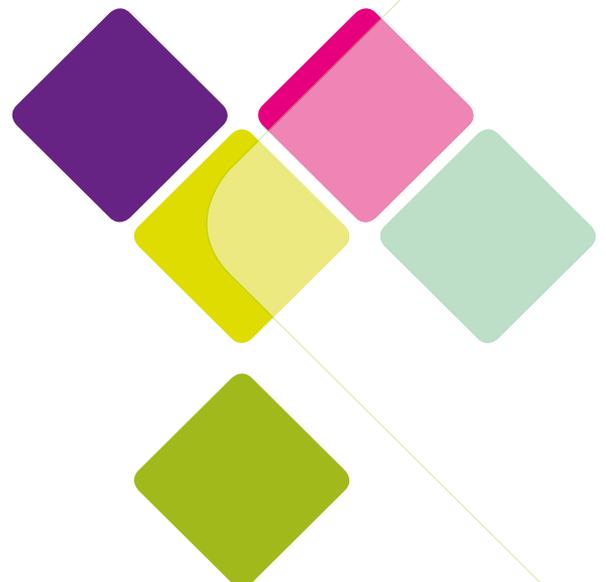
Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apporte une expertise technique et scientifique sur la qualité et la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et des substances qui entrent dans leur composition. Dans ce domaine, les contrôles en laboratoire portent soit sur des enquêtes ciblées à la demande des directions concernées (inspection et DMTCOS), soit sur des cas de suspicion de défaut de qualité (en particulier suite à inspection). L'ANSM participe également au développement d'études collaboratives et de méthodes alternatives de contrôle dans le cadre de son activité de recherche/développement. Enfin, elle contribue à l'élaboration de normes et référentiels relatifs aux produits cosmétiques.



- ◆ Finalisation d'une enquête portant sur le contrôle de produits de blanchiment de dents (grand public, professions dentaires)
- ◆ Réalisation d'une enquête portant sur les produits revendiquant un effet dépilatoire, en collaboration avec la direction de l'inspection.



Contrôle en laboratoire des produits cosmétiques et tatouages	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de produits cosmétiques contrôlés	161	217	135	72	42
Nombre de non-conformités décelées	28	18	39	31	24





3 Informer et instruire de façon transparente





La transparence des processus de décision et de nouveaux principes de recours à l'expertise	101
Les instances consultatives	102
Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques	106
Le partage de l'information	109
Le développement des outils de diffusion de l'information	116



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

Les quatre nouvelles commissions, les comités techniques et les groupes de travail de l'ANSM qui se sont substituées à ceux de l'Afssaps en 2013 ont poursuivi leurs travaux en 2014. Le recours à ces instances intervient dès lors qu'une question nécessite l'avis d'experts externes. Les instances rendent des avis consultatifs qui constituent un élément supplémentaire pour éclairer le directeur général de l'ANSM dans le processus de décision.

Sont soumis aux commissions, par exemple, les dossiers sur lesquels un avis pluridisciplinaire, complémentaire de l'expertise interne est nécessaire. 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.

Les comités techniques assurent l'interface avec les réseaux de terrains des vigilances : les centres régionaux de pharmacovigilance, les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, les correspondants d'hémovigilance et ceux de matériovigilance/réactovigilance. Ces instances d'expertise rendent des avis sur des travaux réalisés par les réseaux et également sur des dossiers réalisés par l'Agence.

Afin de limiter et de gérer les risques de liens d'intérêts dès la constitution de ses instances en 2013, l'ANSM a renforcé ses niveaux d'exigence, de neutralité et d'indépendance. 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 croisés avec l'ordre du jour de chaque réunion. Les déclarations publiques d'intérêts de tous les experts externes participant aux différentes instances, de même que celles de plus de 600 salariés de l'Agence, 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 sont également mis en ligne sur le site Internet de l'Agence. Plus de 48 heures de débats filmés lors des 20 commissions réunies en 2014 sont disponibles (64 vidéos représentant 56 sujets différents).

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

En 2014, quelques modifications portant essentiellement sur les groupes de travail ont été apportées à la liste des instances initialement créées en 2012 afin de les adapter aux besoins de l'ANSM. Le nombre total d'instances était, fin 2014, de 4 commissions consultatives, 4 comités techniques, 5 comités de la pharmacopée, 28 groupes de travail, 5 comités d'interface et 9 comités scientifiques spécialisés temporaires.

Enfin, l'ANSM fait ponctuellement appel à des experts externes lorsqu'une question nécessite de recourir à des compétences complémentaires. Dans ce cas, les experts consultés sont nommés par le directeur général et les décisions de nominations sont publiées sur le site Internet de l'Agence.

Les instances consultatives

Les travaux des quatre commissions consultatives

Commissions	Président Vice-président	Dates d'installation	Nombre de réunions en 2014
Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé	W. Rozenbaum M. Biour	26 mars 2013	7
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	4
Commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits	J. Ancellin D. Cugy	25 avril 2013	3

La **commission d'évaluation initiale** s'est prononcée en 2014 sur :

- ◆ 26 autorisations temporaires d'utilisation de cohorte
- ◆ 6 recommandations temporaires d'utilisation (baclofène, infliximab, thalidomide, vaccins chez les patients immunodéprimés, vérapamil, mélatonine).

L'année 2014 a été particulièrement marquée par l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements de l'hépatite C chronique. Ces nouveaux médicaments ont en effet été mis à la disposition des patients avant leur autorisation de mise sur le marché européenne, dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation de cohorte. En janvier 2014, la commission s'est également prononcée en faveur de la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation pour le baclofène dans le sevrage alcoolique. Elle a été autorisée par l'Agence et effective à partir du mois de mars 2014. Par ailleurs, la commission a été systématiquement informée des dossiers examinés lors des séances du comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP).

La **commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé** a rendu 50 avis sur 14 dossiers en 2014 :

- ◆ 8 sur des dossiers de réévaluation du rapport bénéfice/risque
- ◆ 17 sur des dossiers de modifications des autorisations de mise sur le marché
- ◆ 10 sur la base d'informations recueillies dans le cadre des vigilances et de la surveillance des produits de santé
- ◆ 7 sur des dossiers de modification des conditions de prescription et de délivrance
- ◆ 1 sur l'élaboration ou la mise à jour de certains plans de gestion des risques
- ◆ 6 sur la surveillance et le contrôle de certains dispositifs médicaux
- ◆ 1 arrêt de commercialisation.

L'année 2014 a été marquée notamment par la présentation des résultats d'une étude de pharmacologie-épidémiologie sur les anticoagulants oraux directs, mais aussi par des avis rendus sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque du Distilbène®, indiqué dans le traitement du cancer de la prostate, et de 5 spécialités indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique. Par ailleurs, la commission a également été informée et a rendu des avis sur des dossiers impliquant des dispositifs médicaux tels que les implants mammaires en silicone (hors PIP) et les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal illustrant ainsi son champ de compétence sur l'ensemble des produits de santé.

La commission des stupéfiants et psychotropes a rendu 16 avis portant sur 9 dossiers en 2014 dont la majorité concerne des classements de substances sur la liste des stupéfiants et des psychotropes. Parmi les dossiers marquants discutés lors des séances de cette commission, on peut notamment citer l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des préparations injectables à base de kétamine, du AH-7921, en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants et psychotropes. Des dossiers tels que l'évaluation des mesures prises pour réduire le mésusage du clonazepam ainsi que la modification des conditions de prescription et de délivrance de la méthadone ont également été discutés. Enfin, un état des lieux des nouvelles substances psychoactives identifiées en 2013 et 2014 a été réalisé.

La commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé a rendu 2 avis en 2014. Le premier porte sur la publication de recommandations sur la gestion des appareils à destination des exploitants grand public de défibrillateurs automatisés externes. La commission a également rendu un avis sur l'actualisation des recommandations de l'ANSM sur les amalgames dentaires contenant du mercure. Les recommandations relatives à ces deux dossiers ont été publiées sur le site Internet de l'Agence à la suite des séances de la commission.

Les comités techniques d'interface avec les 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. Deux comités techniques ont été renouvelés, deux autres ont été créés et sont entrés en fonction en 2013 :

Comités	Dates de création	Nombre de réunions en 2014
Comité technique de pharmacovigilance	15 mars 2013	10
Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance	27 mars 2013	5
Comité technique d'hémovigilance	21 mai 2013	5
Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance	1 ^{er} août 2013	4

Les ordres du jour et les comptes rendus sont publiés sur le site Internet de l'Agence.

28 groupes de travail en 2014

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.

Après plusieurs mois de fonctionnement, des axes d'amélioration de la liste initiale des groupes de travail ont été identifiés et mis en œuvre en 2014. Il s'agit essentiellement de la suppression de certains groupes qui ne se sont jamais réunis ou du réajustement du périmètre de certains groupes afin de mieux correspondre aux besoins de l'ANSM.

Le Conseil d'administration a délibéré sur cette nouvelle liste le 11 décembre 2014. Celle-ci comptait fin 2014, 9 groupes de travail liés à des pathologies (13 auparavant) et 19 groupes de travail transversaux (23 groupes auparavant). D'éventuelles adaptations pourraient être mises en œuvre si nécessaire en 2015.

› *Groupes de travail 2014 (GT)*

GT médicaments utilisés en oncologie et hématologie
GT médicaments de diagnostic et médecine nucléaire
GT médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose
GT médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie
GT médicaments de neurologie, psychiatrie, et anesthésie
GT médicaments des maladies infectieuses
GT vaccins
GT médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares
GT médicaments de dermatologie
GT conditions de prescription et de délivrance des médicaments
GT médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques
GT sécurité virale et sécurité microbiologique des produits de santé
GT médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques
GT thérapies innovantes
GT médicaments de prescription médicale facultative
GT interactions médicamenteuses
GT reproduction, allaitement et grossesse
GT erreurs médicamenteuses
GT pédiatrie
GT études épidémiologiques des produits de santé
GT sécurité non clinique
GT dispositifs médicaux de diagnostic et du plateau technique
GT gaz à usage médical
GT recherche biomédicale
GT produits cosmétiques, substances et produits biocides et produits de tatouage
GT toxicovigilance des médicaments
GT produits sanguins labiles et donneurs de sang
GT receveurs de produits sanguins labiles

Les ordres du jour et les comptes rendus sont publiés sur le site Internet de l'Agence.

Comités français de la pharmacopée

Pour les travaux sur la pharmacopée, ces comités participent à la préparation des monographies détaillant précisément les méthodes de contrôle à appliquer sur les matières premières et les préparations à usage pharmaceutique. 5 comités ont été créés le 14 août 2013. On compte dans leur composition des représentants de l'industrie.

Comités	Nombre de réunions en 2014
Produits biologiques et thérapies innovantes	2
Homéopathie	4
Plantes médicinales et huiles essentielles	4
Préparations pharmaceutiques/pharmacotechnie	3
Substances chimiques	4

Les ordres du jour et les comptes rendus sont disponibles sur le site Internet de l'Agence.

9 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.

En décembre 2014, 9 comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) sont actifs même s'ils ne se sont pas encore tous réunis.

Comités	Dates de création	Nombre de réunions en 2014
Enquête sur les dispositifs de transport automatisé des produits sanguins labiles	16 octobre 2013	4
Transplantation de microbiote fécale – Retour d'expérience	9 septembre 2014	0
Curares et réactions anaphylactiques	23 juillet 2014	0
Antiviraux dans l'hépatite C	23 janvier 2014	3
Sédation pédiatrique lors des examens de diagnostic	23 juillet 2014	0
Vaccins anti-HPV et maladies auto-immunes	17 juin 2014	0
Vaccins papillomavirus	19 juin 2014	1
Prothèses de hanche à couple de frottement Métal/Métal	19 juin 2014	1
Allergènes	23 juillet 2014	0

Les ordres du jour de chaque séance et les comptes rendus sont publiés sur le site Internet de l'Agence au plus tard une fois les travaux du CSST terminés.

Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques

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 à ces nouvelles exigences, l'Agence s'est dotée depuis avril 2012 d'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.

Un impératif déontologique : la poursuite de la politique de sensibilisation du personnel et des experts de l'ANSM

L'année 2014 a été une année de pleine appropriation par les directions des outils d'aide à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts en matière d'expertise externe. À cet égard, les documents d'aide à l'analyse des liens d'intérêts ont fait l'objet d'une mise à jour en 2014 pour en clarifier l'application dans différentes situations.

De même, concernant l'expertise interne, une procédure de prévention et de gestion des conflits d'intérêts détaillant le dispositif mis en place pour le personnel de l'ANSM a été établie en 2014. Ainsi, dans le cadre du processus de recrutement et de nomination au sein de l'Agence, il est systématiquement procédé à l'analyse des éventuels liens d'intérêts avec, le cas échéant, la définition de mesures de prévention à mettre en place afin de prévenir tout risque de conflit d'intérêts. 41 dossiers de candidats lors de la phase de prérecrutement et 29 dossiers d'internes en pharmacie ont ainsi donné lieu en 2014 à une analyse du risque déontologique.

Enfin, dans le cadre du départ d'agents vers le secteur privé, une analyse du risque déontologique lié aux nouvelles fonctions envisagées est effectuée, accompagnée des réserves éventuelles quant aux conditions d'exercice de l'emploi envisagé. Cette analyse est portée à la connaissance de la commission de déontologie de la fonction publique lors de sa saisine par l'Agence : le service de déontologie s'est ainsi prononcé en 2014 sur 22 dossiers de départ d'agents de l'ANSM dont 18 ont donné lieu à un avis de cette commission.

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.

Le programme de contrôle interne de l'application des règles déontologiques

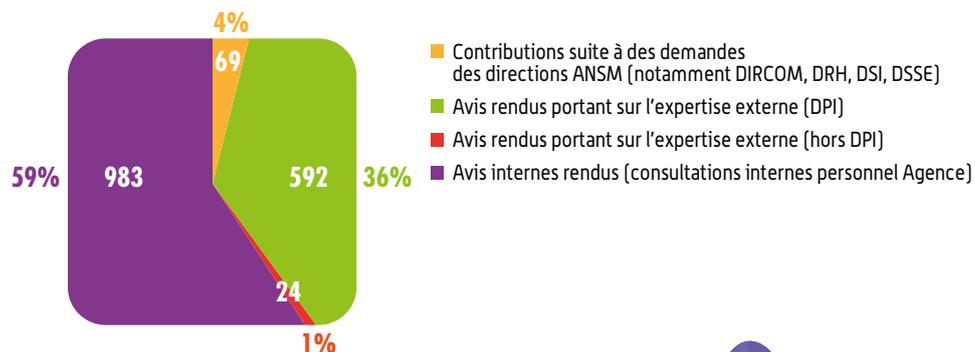
Afin de garantir l'application des règles en matière de déontologie, une mission d'audit et de contrôle internes a été confiée au service de déontologie de l'expertise. Ainsi, ont été conduites en 2014 :

- ◆ 7 missions d'audit de processus portant sur la prise en compte du risque déontologique dans différents processus décisionnels de l'Agence liés aux médicaments : instruction de demandes d'AMM de médicaments génériques, octrois d'ATU cohorte, suspension d'AMM dans un contexte d'urgence.
- ◆ une série d'opérations de contrôle ayant porté sur :
 - ❖ la conformité des déclarations d'intérêts au regard de l'obligation légale d'avoir une déclaration publique d'intérêts (DPI) à jour datant de moins d'un an et publiée
 - ❖ la cohérence du contenu de ces déclarations au regard des informations publiques disponibles sur la base de données Transparence-Santé

Ces contrôles ont porté sur les DPI des membres du Conseil d'administration et du Conseil scientifique, de comités scientifiques, du personnel d'encadrement ainsi que du personnel de l'ANSM dont la DPI est soumise à publication, soit 1 211 DPI.

Au total, en 2014, le service de déontologie de l'expertise de l'ANSM a rendu 1 668 analyses qui se répartissent comme suit :

➤ Répartition cumulée des avis donnés - 2014



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 3 fois en 2014 et a examiné 3 dossiers de recrutement externe et 6 de repositionnement interne. Il a aussi été associé à la mise en place des missions de contrôle interne dont il a examiné le bilan 2013 et le programme de travail 2014.

› Composition du comité de déontologie

Le directeur général ou son représentant
Un directeur de l'Agence
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 des affaires juridiques auprès du Secrétariat général des ministères chargés des affaires sociales
Le président du Conseil d'administration ou son représentant
Le président du Conseil scientifique ou son représentant

faits
marquants
2014

- ◆ *Publications de l'ANSM dans le domaine de la déontologie de l'expertise « Les conflits d'intérêts en droit pharmaceutique » - Élisabeth HÉRAIL - Panorama de droit pharmaceutique 2014 - Revue générale de droit médical numéro spécial (Les études hospitalières).*



L e partage de l'information

La transparence de l'information et des processus de décision est une priorité stratégique de l'Agence. 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 régulièrement à travers divers vecteurs d'information adaptés à ces publics. Par ailleurs, elle répond à de nombreuses demandes d'information de la presse, des parlementaires et des associations de patients et d'usagers du système de santé qui ont un rôle de relais d'information auprès de la société civile.

L'ANSM développe par ailleurs de nombreux échanges avec ses parties prenantes dans le cadre de ses comités d'interface « patient » « professionnels de santé » et « industriels » (voir chapitre 4).

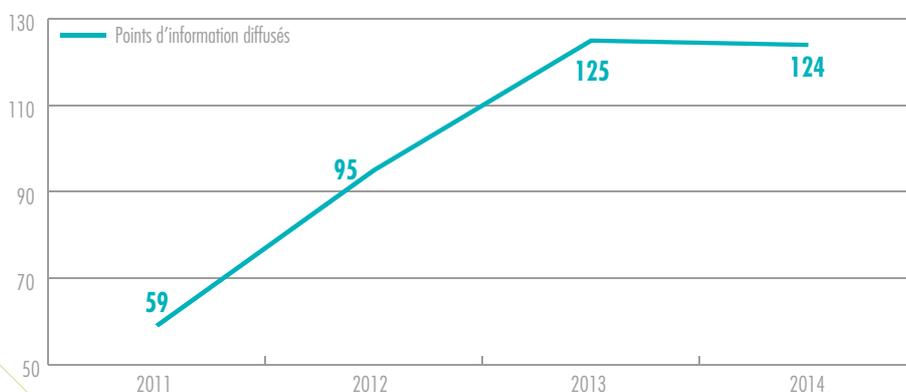
L'information des professionnels de santé

En 2014, l'ANSM a diffusé 124 points d'information, un ensemble de rapports scientifiques, bilans ou états des lieux thématiques et 4 numéros du bulletin des vigilances. Une enquête a été menée auprès des lecteurs de ce dernier support fin 2014 afin de mieux connaître leurs attentes, dans la perspective d'une évolution de ce bulletin. Les 3 premiers numéros d'une nouvelle newsletter bimestrielle ANSM Innovation ont été diffusés en 2014. 14 posters scientifiques ont été présentés lors de congrès médicaux.



L'Agence a également diffusé en novembre 2014 un outil d'aide au suivi du traitement par dispositifs transdermiques (patch). Le dépliant a été mis à disposition des professionnels de santé pour faciliter la bonne utilisation des patchs, notamment indiqués en prévention de la crise d'angor, du traitement de la maladie d'Alzheimer, du sevrage tabagique, de la prise en charge de la douleur, du traitement hormonal substitutif.

› Points d'information diffusés de 2011 à 2014



Les rapports publiés en 2014

Rapports sur les médicaments

Antibiotiques

- ◆ Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 (06/11/2014)
- ◆ Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable : bilan des données de surveillance 2014 - Publication InVS/ANSM (18/11/2014).

Pilules œstroprogestatives et risque thrombotique

- ◆ Étude de l'impact de la modification récente des méthodes de contraception sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans (07/11/2014).

Anticoagulants

- ◆ Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance (22/04/2014)
- ◆ Risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme en conditions réelles (02/07/2014)
- ◆ Étude "en vie réelle" du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K - Rapport CNAMTS (02/07/2014).

Autres

- ◆ État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France (08/01/2014)
- ◆ La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques (20/03/2014)
- ◆ Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies - Étude CNAMTS-DSES-DESP (27/03/2014)
- ◆ Gardasil - Vaccin contre le papillomavirus humain - Bilan de suivi national de pharmacovigilance du 21/09/2012 au 20/09/2013 (10/04/2014).
- ◆ Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique (02/12/2014).



Rapports et recommandations sur les dispositifs médicaux

- ◆ Défibrillateurs automatisés externes (DAE):
 - ❖ Bilan de l'enquête téléphonique réalisée auprès des exploitants « grand public » (10/07/2014)
 - ❖ Recommandations à suivre par leurs exploitants - Recommandations (10/07/2014)
- ◆ Dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène et utilisés dans les services de néonatalogie et pédiatrie : rappel de la réglementation aux fabricants - Recommandations (22/07/2014).

Prothèses mammaires

- ◆ Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants PIP - décembre 2013 (22/01/2014)
- ◆ Évaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France 2010-2013 (06/05/2014)
- ◆ Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants PIP (28/05/2014).



Sur les produits sanguins labiles/médicaments dérivés du sang

- ◆ Les œdèmes aigus pulmonaires de surcharge post-transfusionnels (09/05/2014)
- ◆ Point sur le risque de transmission des *herpesviridae* lors de greffes de tissus composites ou d'administrations de préparations cellulaires, à caractère non vital (28/05/2014).

Sur les biocides

- ◆ Bilan des opérations surveillance du marché des produits biocides depuis l'entrée en application du règlement 528/2012 (07/04/2015).

Participation aux congrès professionnels des médecins généralistes

La présence de l'ANSM aux congrès professionnels permet des échanges directs et la sensibilisation des professionnels de santé aux sujets portés par l'Agence et aux vecteurs d'information mis en place à leur intention. En 2014, l'ANSM a concentré sa présence sur 4 événements à destination des médecins généralistes, principaux prescripteurs des produits de santé :

- ◆ 15^e Congrès des internes en médecine générale (ISNAR), 10 et 11 janvier 2014
- ◆ 8^e Congrès de Médecine Générale France (CMGF), 3-5 avril 2014
- ◆ Les 4^e Rencontres Nationales de ReAGJIR, 19 septembre 2014
- ◆ 14^e Congrès du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE), 27 et 28 novembre 2014.



Des réunions thématiques pour les professionnels de santé et les industriels

L'ANSM a organisé 8 réunions thématiques et séminaires en 2014 destinés à des publics spécifiques.

- ◆ 3 réunions thématiques
 - ❖ Micro-Organismes et Toxines : bonnes pratiques de sécurité et sûreté biologiques, 21 mai 2014
 - ❖ Favoriser l'accès aux médicaments et à l'innovation thérapeutique, 20 juin 2014
 - ❖ 7^e Rencontre innovation : les logiciels dispositifs médicaux, 28 novembre 2014.
- ◆ 3 séminaires
 - ❖ HMPWG (Homeopathic Medicinal Products Working Group), sous l'égide des HMA, 5-6 juin 2014
 - ❖ PIC/S Annual Seminar, sous l'égide du PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), 20-24 octobre 2014
 - ❖ GCP-BE (Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop et Bioequivalence inspections), sous l'égide de l'EMA, 17-21 novembre 2014.
- ◆ 2 autres réunions
 - ❖ 2^e journée d'information et d'échanges avec les associations de patients, 22 janvier 2014
 - ❖ 1^{ères} Rencontres de l'ANSM, 26 septembre 2014.

FOCUS
2014

1^{ères} Rencontres de l'ANSM : « Produits de santé : les nouveaux défis de l'innovation et de la surveillance »

Cette journée de l'ANSM destinée à ses publics externes a rassemblé, le 26 septembre 2014 à Paris, plus de 600 participants : chercheurs, professionnels de santé, institutionnels, universitaires nationaux et internationaux, industriels et représentants des patients. La journée a donné lieu à de nombreux échanges sur le parcours d'une innovation en santé : les freins et les opportunités sur le plan de la recherche, de la réglementation et de la surveillance. L'Agence a affirmé à cette occasion, son engagement pour promouvoir et accompagner la mise à disposition rapide de produits de santé innovants et sûrs ainsi que sa volonté d'ouverture vis-à-vis des différents acteurs/partenaires du secteur. Cette journée d'échange était organisée en quatre volets :

◆ L'innovation en santé

Le Pr Yves Levy, président-directeur général de l'INSERM, a initié les débats par une réflexion sur les conditions de l'innovation en santé et a encouragé la mise en œuvre d'une politique de l'innovation globale et cohérente.

◆ La régulation des produits de santé et progrès scientifiques

De nouvelles approches réglementaires ont été présentées par le Pr Eichler de l'agence européenne des médicaments (EMA) (adaptive licencing/pathway) et par le Pr Goodman fort de son expérience au sein de l'agence américaine (FDA). Ces initiatives permettront aux régulateurs de mieux accompagner l'accès à l'innovation. Le point de vue des industriels a également été entendu.

◆ Les progrès technologiques : maîtriser les nouveaux risques

De nombreuses évolutions (biomarqueurs, big data, MEMS) ont bouleversé le domaine de la santé, toutefois elles génèrent aussi de nouveaux risques qu'il faudra apprendre à maîtriser. L'intervention des représentants de patients a permis de rappeler que les patients sont au centre de toute médecine/prise en charge aussi technique soit elle.

◆ Les problématiques de la vigilance à la surveillance

Le Dr Françoise Weber, directrice générale adjointe de la Santé, a présenté la future réorganisation des vigilances visant à simplifier et optimiser le dispositif actuel et améliorer le pilotage global de la sécurité sanitaire. Une des mesures majeure consiste en la mise en œuvre d'un portail commun de déclaration pour l'ensemble des vigilances sanitaires.



L'information des patients

L'ANSM produit une information de référence sur les produits de santé à destination des patients afin de 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 2014 à développer les moyens d'apporter aux patients une information complète, transparente, 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 proposent, lorsque la situation le justifie, des recommandations pour les patients, de façon symétrique aux recommandations pour les professionnels de santé.

À la suite de signalements d'erreurs médicamenteuses et de risques d'erreurs liés à une confusion entre des dosettes (unidoses), l'ANSM a lancé en novembre 2014, dans le cadre de la semaine de la sécurité des patients, une campagne d'information et de sensibilisation destinée au grand public, notamment les parents de jeunes enfants, et aux professionnels de santé *via* la diffusion d'une affiche proposant différents conseils pour limiter le risque de confusion entre unidoses.

D'autre part, à la suite de son 3^e appel à projets en direction des associations, l'Agence a accordé en 2014 un financement à 7 projets destinés à améliorer l'information des patients et/ou des aidants informels.

Journée annuelle avec les associations de patients



Le 19 janvier 2014, s'est tenue la deuxième Journée d'information et d'échanges avec les associations de patients. Organisée au Cercle national des Armées de Paris, cette journée qui a réuni une centaine de représentants d'associations de patients, visait à contribuer au renforcement du lien collaboratif entre l'Agence et les associations de patients. Cette nouvelle édition a notamment permis de dresser un premier bilan du rôle des associations au sein des différentes instances et de préciser les contours du cadre collaboratif. En outre, les différents débats de la journée ont notamment permis d'aborder de nombreux sujets tels que l'accès à l'innovation et plus précisément les ATU, les RTU ou les essais cliniques.

FOCUS
2014

Questions-réponses destinés aux patients publiés en 2014 par l'ANSM

À propos des médicaments à base de dompéridone (20/02/2014)
Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance Informations pour le grand public (20/03/2015)
Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine K (AVK) (25/03/2015)
Implants mammaires en gel de silicone : le point en 15 questions (06/05/2014)
Statut des désinfectants utilisés dans le secteur médical (Frontière biocide TP2/Dispositif médical) (17/07/2014)
Inspection des établissements - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) (19/08/2014)
Dispositifs transdermiques (patches) pour les patients (24/11/2014)
Réglementation des produits cosmétiques (26/11/2014)
Suspension des AMM de 25 médicaments commercialisés en France à compter du 18 décembre 2014 (10/12/2014)
Prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-métal (17/12/2014)



Évolution de la base de données publique des médicaments www.medicaments.gouv.fr

La base de données publique des médicaments, a été développée en liaison avec la Haute Autorité de Santé (HAS), le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et l'Assurance Maladie sous le pilotage du ministère chargé de la santé. Elle est accessible depuis le site Internet du ministère et permet aux patients, prescripteurs, dispensateurs et autres professionnels de santé de disposer de données de référence objectives, indépendantes, faciles d'accès, gratuites et actualisées sur plus de 13 000 médicaments. Déjà plus de 12 millions de pages ont été consultées depuis son ouverture en octobre 2013.

En 2014, de nouveaux contenus et de nouvelles fonctionnalités ont été développés : rubrique d'information sur le bon usage des médicaments, actualisation quotidienne des informations relatives aux prix des médicaments, application « [medicaments.gouv](http://medicaments.gouv.fr) » qui permet, en flashant les codes figurant sur les boîtes des médicaments, d'accéder directement à la fiche d'information du médicament correspondant.

À l'issue d'une année de fonctionnement, l'ANSM a lancé une enquête de satisfaction auprès du grand public et des professionnels de santé. Les résultats de cette enquête viennent enrichir la réflexion qui est actuellement entreprise par les différentes institutions pour définir les évolutions ultérieures de la base, évolutions qui s'inscriront dans le programme de travail de 2015.

Les relations avec la presse : accompagnement et anticipation

En 2014, l'ANSM a répondu chaque mois à une centaine de sollicitations ponctuelles de journalistes, soit plus de 1 000 sur l'ensemble de l'année. Ces demandes de presse portaient sur les produits de santé, les activités de l'Agence ou ses modes de fonctionnement et de prise de décision. Ainsi la RTU accordée pour le baclofène dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool, le suivi des données de consommation des contraceptifs marqué par la chute des ventes de pilules de 3^e et 4^e générations et la nomination de Dominique Martin en tant que directeur général ont été les sujets les plus repris par les médias. Près de 4 700 articles de presse et/ou sujets de radio ou de télévision ont marqué la présence de l'Agence dans les médias. La presse écrite représentait 46 % de l'ensemble des reprises médiatiques avec une part prédominante de la presse médicale.

83 % de la couverture presse a concerné les produits de santé tandis que les informations institutionnelles (déontologie, expertise, transparence, procès) en représentaient 17 %. Les retombées médiatiques ont été factuelles pour près de 90 % des sujets traités.

L'ANSM a par ailleurs poursuivi ses rencontres régulières avec la presse. Elle a ainsi participé à 7 conférences de presse et organisé 4 rendez-vous informels réguliers avec la presse pour présenter les dossiers en cours. Elle a diffusé 11 communiqués de presse en 2014.

L'ANSM s'appuie sur des outils de veille et d'analyse médiatique pour mieux identifier et appréhender les sujets qui questionnent les citoyens, et être ainsi plus réactive et pertinente dans son apport d'information.

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, 165 demandes de transmission de documents administratifs ont été adressées à l'ANSM pour l'année 2014, soit une augmentation de 37 % par rapport à l'année 2013. Les documents demandés portent majoritairement (plus de 75 %) sur les médicaments et plus particulièrement sur leur évaluation ou encore sur les rapports d'inspection qui constituent un nouveau point d'intérêt. 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.

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 au ministre chargé de la santé ou directement à l'Agence. En 2014, l'Agence a fourni les éléments de réponse à une centaine de questions écrites et trente-cinq courriers parlementaires. Les principales questions des parlementaires ont porté sur :

- ◆ le manque d'efficacité et la dangerosité de certains médicaments
- ◆ la création d'un groupe générique sans référence pour le paracétamol
- ◆ les conséquences des ruptures de stocks et d'approvisionnement
- ◆ la toxicité de l'aluminium dans les vaccins
- ◆ les nouveaux anticoagulants oraux (NACO)
- ◆ la qualité des médicaments génériques.



L e développement des outils de diffusion de l'information

Complémentarité des vecteurs d'information

L'ANSM produit de nombreuses informations qui sont quotidiennement mises en ligne sur son site Internet. Pour que ces informations atteignent les publics auxquels elles sont destinées, en particulier les professionnels de santé, elle en assure la diffusion à travers plusieurs vecteurs :

- ◆ Une lettre mensuelle électronique « ANSM Actu », diffusée à près de 14 000 destinataires : professionnels de santé, associations de patients, acteurs institutionnels et industriels. Elle 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. Le taux d'ouverture se situe autour de 40 % selon les mois
- ◆ La liste de diffusion du site Internet qui adresse à ses abonnés toutes les 6 heures, 7 jours sur 7, un mail leur permettant d'accéder aux dernières informations mises en ligne sur le site Internet de l'Agence. Plus de 16 000 professionnels sont abonnés à la liste de diffusion dont plus d'un tiers sont des pharmaciens (hospitaliers et de ville)
- ◆ Une newsletter ANSM Innovation ou encore le bulletin des vigilances concernent des publics spécifiques : chercheurs, pharmaco-vigilants, industriels...
- ◆ Le compte twitter, ouvert en avril 2014.



FOCUS 2014

Le compte twitter de l'ANSM

L'ANSM développe sa présence sur les réseaux sociaux avec l'objectif de relayer ses informations à ses publics habituels et en touchant de nouveaux. Le compte Twitter de l'ANSM a ouvert en avril 2014. Ce canal de diffusion complémentaire renvoie systématiquement aux informations de référence que l'Agence publie sur son site Internet. Fin 2014, il rassemble près de 2000 abonnés, 253 tweets postés et 558 retweets. Plus de la moitié des abonnés sont des particuliers, 12 % sont des professionnels de santé et près d'un abonné sur 5 réside hors de France.



twitter.com/ansm

Amplification 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 publics 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'utilisateurs 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.

L'évolution du site Internet

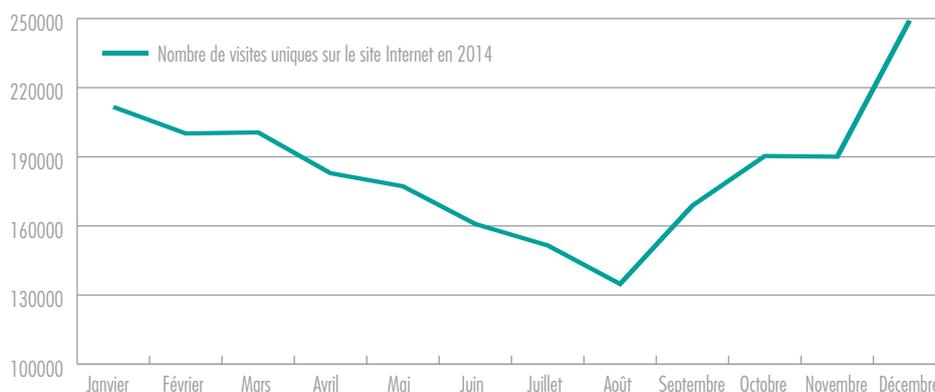
En constante évolution pour s'adapter aux missions de l'Agence et aux nouveaux comportements des internautes (arrivée sur le site *via* un moteur de recherche), le site Internet de l'ANSM a reçu 2 218 000 visiteurs uniques en 2014 et 23,5 millions de pages ont été lues. Les visiteurs sont très majoritairement Français, toutefois 19 % des pages lues proviennent d'adresses IP aux USA, 3,1 % en Allemagne, 2,4 % en Norvège, 1,6 % au Royaume-Uni et 1,3 % en Suisse.

L'évolution du site Internet de l'ANSM en 2014 a principalement consisté en la mise en place d'un moteur de recherche puissant qui permet, en plus de la recherche classique d'information, une recherche par médicament. Il est la troisième page la plus consultée.



ansm.sante.fr

› Évolution du nombre de visites uniques sur le site Internet en 2014



Le pic de fréquentation en décembre est dû à l'actualité autour de la suppression des 25 AMM de médicaments génériques.



4

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





L'ancrage national auprès des acteurs de la santé et de la recherche	120
Les travaux européens	130
Les actions de coopération internationale	132

L'ancrage national auprès des acteurs de la santé et de la recherche

Les instances de gouvernance

Le Conseil d'administration

Le Conseil d'administration de l'ANSM s'est réuni en séance 3 fois en 2014 (mars, juin et décembre) et lors d'un séminaire au mois de février. Ce séminaire a été l'occasion de faire un point sur deux sujets d'actualités : les vaccins (enregistrement et surveillance) et l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la dégénérescence maculaire liées à l'âge (DMLA) et les autres rétinopathies.

Plusieurs évolutions concernant les membres et la composition du Conseil d'administration sont intervenues au cours de l'année 2014.

Les régimes obligatoires de base de l'assurance maladie sont désormais représentés par le Pr Luc Barret, médecin-conseil national (CNAMTS) et Bénédicte Feuilleux (MSA), leurs suppléants respectifs étant le Pr François Alla (CNAMTS) et Alain Masclaux (RSI). Bernard Cazeau n'a pas poursuivi cette fonction à l'issue des élections sénatoriales. Gérard Bécher (UFC-Que Choisir) a démissionné et été remplacé par Gisèle Kesler de la même association, sa suppléante étant Nadine Prue-Pessoto.

► Les membres du Conseil d'administration de l'ANSM au 31 décembre 2014

Présidente	JEANNET Agnès
Vice-président	PIGEMENT Claude
Représentants de l'État	
Le directeur général de la santé ou son représentant	VALLET Benoît
<i>POIRET Christian - CHOMA Catherine - WEBER Françoise - assistés de JEAN Emmanuelle</i>	
Le secrétaire général des ministères chargés des affaires sociales ou son représentant	RICORDEAU Pierre
<i>QUIOT Agnès - BETEMPS Jean-Marc</i>	
Le directeur de la sécurité sociale ou son représentant	FATOME Thomas
<i>BIOT Claire - CASANOVA Sophie</i>	
Le directeur général de l'offre de soins ou son représentant	DEBEAUPUIS Jean
<i>SALOMON Valérie</i>	
La directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ou son représentant	HOMOBONO Nathalie
<i>BOULANGER Alain - RIOUX Catherine</i>	
Le directeur général des entreprises ou son représentant	FAURE Pascal
<i>ANGOT Pierre, puis LEPERCHEY Benjamin - BREGENT Alain-Yves</i>	
Le directeur général de la Recherche et de l'Innovation ou son représentant	GENET Roger
<i>DEMOTES-MAINARD Jacques - CHAPEL Catherine</i>	
Le directeur du budget ou son représentant	MORIN Denis
<i>PERRIN Fabrice - VALERY Aude, puis DUMONT Damien</i>	
Le directeur de l'Union européenne, représenté par la Direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats	DESCÔTES Anne-Marie
<i>DAPHIN-LLORENS Catherine</i>	

Députés
BAPT Gérard
HUREL Sandrine
ROBINET Arnaud

Sénateurs
COHEN Laurence
MILON Alain
siège non pourvu

Représentants de l'Assurance maladie
BARRET Luc (Titulaire)
ALLA François - CNAMTS (Suppléant)
FEUILLEUX Bénédicte - MSA (Titulaire)
MASCLAUX Alain - RSI (Suppléant)

Représentants de l'ordre des médecins
WILMET François (Titulaire)
ROMESTAING Patrick (Suppléant)

Représentants de l'ordre des pharmaciens
ADENOT Isabelle (Titulaire)
FRAYSSE Martial (Suppléant)

Représentants des associations d'usager du système de santé
KESLER Gisèle - UFC Que Choisir
PRUE-PESSOTTO Nadine - UFC Que Choisir (Suppléant)
BERNARD Jacques - Alliance maladies rares
GIMENES Paul - Alliance maladies rares (Suppléant)

Personnes qualifiées
PIGEMENT Claude - Vice-président
DEVICTOR Bernadette

Représentants du personnel de l'Agence
ANGEL Nadia
BROCA Ophélie
CHENIVESSE Xavier

Membres ayant voix consultative
MARTIN Dominique - Directeur général de l'ANSM
LEGER Sylviane - Contrôleur général économique et financier
GABOREL Sandrine - Agent comptable
ALPEROVITCH Annick - Présidente du Conseil scientifique

Le Conseil scientifique en 2014

Le Conseil scientifique de l'ANSM constitué en juillet 2012 pour une durée de 3 ans est composé de 12 membres choisis en raison de leur domaine de compétence. Il est présidé par Annick Alpérovitch.

Le Conseil scientifique veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'ANSM en prenant en compte l'évolution des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des produits de santé. Il donne un avis sur les orientations de recherche ainsi que sur la politique de partenariat et de programmation scientifique de l'Agence. Il assiste le directeur général de l'ANSM dans l'élaboration de la procédure d'appels à projets de recherche, et peut aussi formuler des recommandations sur toute question scientifique et technique entrant dans le champ de compétence de l'Agence.

Le Conseil scientifique s'est réuni à trois reprises en 2014 : en mars, en juin et en novembre. Parmi les sujets principaux sur lesquels il s'est prononcé figurent les orientations stratégiques de la Regulatory Science, les vaccins papillomavirus humains, les programmes de travail de la direction de l'inspection et de la direction des contrôles, le bilan du programme de recherche et d'études 2014, la présentation de l'étude de faisabilité de Lucie (cohorte nationale des femmes, porteuses ou ayant porté une prothèse mammaire), la priorisation des études hors appel à projets sur des thématiques ciblées et l'orientation de l'appel à projet de recherche 2015 et le suivi des projets sélectionnés les années précédentes.

➤ 8 membres nommés en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé

ALPEROVITCH Annick - Présidente	EZAN Éric
BELLISSANT Éric	MALLAT Ziad
BORG Jean-Paul	VENTELOU Bruno
BOUVET Élisabeth	VERNANT Jean-Paul

➤ 4 personnalités scientifiques dont 2 personnalités scientifiques étrangères

BAROUKI Robert	MONTEIRO Maria-Emilia
GIOVANNANGELI Carine	TORRENT FARNELL Joseph

La promotion d'une recherche indépendante au profit des missions de l'Agence

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

En 2014, l'ANSM a ouvert son troisième appel à projets de recherche. Destiné aux jeunes chercheurs des organismes publics à but non lucratif, il permet le financement, indépendamment de l'industrie, de projets de recherche sur la sécurité d'emploi des produits de santé destinés à l'homme.

Pour cette troisième édition, 84 dossiers dont 74 éligibles ont été reçus. Chaque projet a été envoyé à au moins 2 experts indépendants ; cette première phase d'évaluation a mobilisé 71 experts. Sur proposition d'un jury composé de 7 personnalités scientifiques, le directeur général de l'ANSM a accordé un financement à 11 projets pour un engagement de 2,5 millions d'euros. Toutes les conventions de financement ont été notifiées aux coordonnateurs fin 2014 pour que les projets commencent en janvier 2015.

Parallèlement, l'Agence a réalisé un suivi des projets sélectionnés. Si le principe général est de laisser les coordonnateurs mener leur étude, l'ANSM s'assure de leur bonne mise en œuvre et de la bonne utilisation de la subvention accordée. Les conventions de financement prévoient la transmission régulière de rapports scientifiques, de rapports budgétaires et une présentation des résultats intermédiaire à mi-parcours. Une cinquantaine de projets sont aussi régulièrement suivis avec l'aide du Conseil scientifique et le concours des agents de l'ANSM impliqués dans ces thématiques. Le 19 novembre, une journée thématique du Conseil scientifique a été consacrée à la présentation des résultats intermédiaires des projets financés par l'ANSM dans le cadre du premier appel à projets de recherche de 2012.

Ce rapprochement entre des équipes de recherche indépendantes de l'industrie et les équipes scientifiques de l'ANSM permet d'établir des liens et de construire un réseau d'expertise précieux. Il permet aussi de donner à l'ANSM une meilleure visibilité auprès de la communauté scientifique.

Indépendamment de l'appel à projets de recherche, une procédure de financement des études hors appel à projet (HAP) permet de répondre à certains besoins d'études en santé ne correspondant pas à la logique ni à la méthode de l'appel à projets. Ces études, indépendantes de l'industrie sur des thématiques spécifiques, répondent à des préoccupations émergentes ou à des débats publics sur la sécurité de produits ou de catégories de produits de santé. En 2014, l'ANSM a ainsi engagé des conventions de subventions dont plusieurs avec des organismes académiques (INSERM, AP-HP, CHU...). Certaines conventions ont également permis le financement de projets inscrits dans la liste complémentaire de l'appel à projets recherche 2014.

Le développement de l'activité de recherche en épidémiologie sur la sécurité d'emploi des produits de santé

Le développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle.

Dans cette optique, l'ANSM s'est dotée d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé qui réalise des études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé à partir de la base de données du SNIIRAM, qui est disponible à l'ANSM depuis septembre 2013.

Le programme du pôle d'épidémiologie de produits de santé de l'ANSM s'est traduit principalement en 2014 par la réalisation de 7 études :

- ◆ Étude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme en conditions réelles d'utilisation (Rapport ANSM juin 2014). Cette étude a été publiée dans le Lancet Haematology en avril 2015
- ◆ Étude sur les déterminants de la survie prothétique des prothèses de hanche (Rapport ANSM septembre 2014). Cette étude a été acceptée pour publication dans la revue JAMA Surgery
- ◆ Étude sur le respect des mesures du programme de prévention de la grossesse relatives à la réalisation de tests de grossesse de l'isotrétinoïne (septembre 2014)
- ◆ Étude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France (Rapport ANSM novembre 2014)
- ◆ Étude sur la prise de fluoroquinolones orale et le risque de décollement rétinien (Rapport ANSM mars 2015).

En parallèle, un programme d'études en collaboration avec la CNAMTS a été poursuivi, il comprend :

- ◆ l'étude réalisée en 2013 sur le respect des recommandations de prévention de la grossesse de Soriatane® qui a été publiée en mars 2015 dans la revue Pharmacoepidemiology and Drug Safety
- ◆ l'étude "en vie réelle" du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K, qui a été finalisé (Rapport ANSM juin 2014).

Création de deux plateformes en épidémiologie des produits de santé

Afin de poursuivre la dynamique de recherche initiée par l'ANSM et de renforcer la capacité de réalisation d'études sur la sécurité des produits de santé en France, le Conseil d'administration a voté dans le budget 2014 le financement de deux plateformes en épidémiologie. L'ANSM a donc ouvert en mars 2014 un appel à candidatures pour sélectionner et financer des plateformes en épidémiologie des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux) indépendantes de l'industrie.

Au travers de cet appel à candidatures structurant et compétitif, l'ANSM souhaite financer sur 4 ans des plateformes, ayant les capacités de conduire des études pharmaco-épidémiologiques à partir de données françaises en santé et des très grandes cohortes nationales pour documenter l'usage des produits de santé en vie réelle et évaluer leur sécurité d'emploi.

L'ANSM a reçu 7 candidatures. À l'issue des auditions des porteurs de projets, le jury, composé de 6 personnalités scientifiques dont 2 étrangers et présidé par Annick Alperovitch, également présidente du Conseil scientifique, a émis des propositions. Le directeur général de l'ANSM a suivi l'avis du jury et a décidé de financer les 2 plateformes suivantes :

- ◆ la plateforme PEPS coordonnée par le CHU de Rennes et qui implique outre le CHU de Rennes, l'Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires (IRISA), l'École des hautes études en santé publique (EHESP), l'INSERM UMR1018 Villejuif et l'Institut de Recherche Technologique
- ◆ la Plateforme DRUGS SAFE coordonnée par l'Université de Bordeaux qui implique outre l'Université de Bordeaux, l'INSERM U657 Bordeaux, l'INSERM U897 Bordeaux et l'INSERM UMR912 de Marseille.

Les programmes d'études des plateformes seront définis annuellement avec l'ANSM pour répondre à ses priorités en matière de sécurité d'emploi et d'évaluation des usages des produits de santé. Les plateformes contribueront également au renforcement de l'enseignement et de la formation en épidémiologie des produits de santé.

FOCUS
2014

Quelques publications scientifiques de l'ANSM en 2014

- ◆ Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. PLoS One. 2014 Apr 21 ;9(4)
- ◆ Impact of the 2013 French Pill Crisis on Women's Behaviour Regarding Contraception. Lemaitre M, Lastennet G, Syr D, Emmerich J, Zureik M. Drugs Real World Outcomes (2015) 2:13–22
- ◆ Contraceptive pills and thrombosis: effects of the French crisis on prescriptions and consequences for medicine agencies. Emmerich J, Thomassin C, Zureik M. Journal of thrombosis and haemostasis. Volume 12, Issue 9, September 2014, Pages : 1 388–1 390.

Le renforcement des relations avec les parties prenantes

Les comités d'interface

Ces comités permettent d'assurer le lien entre l'ANSM et les parties prenantes et favorisent ainsi les échanges réguliers et constructifs sur des questions d'intérêt général, dans le respect des règles de transparence de l'Agence. Ils ont été créés et constitués en 2013 et associent à parts égales des représentants des parties prenantes et des représentants de l'Agence.

Outre les échanges d'informations réciproques, ces comités ont permis de proposer, par exemple, des mesures visant à augmenter la sécurité et la mise à disposition de produits de santé ou encore à mettre en œuvre des échanges dématérialisés et sécurisés de certains dossiers avec les industriels.

Au total, 5 comités d'interface ont été mis en place, ainsi que des groupes de travail associés. Le bilan de leurs travaux est présenté chaque année au Conseil d'administration.

Comités	Nombre de réunions des comités	Groupes de travail	Nombre de réunions des groupes de travail
Comité d'interface avec les représentants des industries des médicaments	3	<ul style="list-style-type: none"> - Information/communication/publicité - Accès précoce à l'innovation - Surveillance - Pratiques industrielles - Amélioration des processus 	12
Comité d'interface avec les représentants des industries des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	2	<ul style="list-style-type: none"> - Pratiques industrielles - Vigilance - Accès à l'innovation 	9
Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries des produits à finalité cosmétique	1	<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 	4
Comité d'interface avec les représentants des professionnels de santé	2		
Comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'usagers du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé	3	<ul style="list-style-type: none"> - Information des patients 	1

Le comité d'interface avec les représentants des professionnels de santé a été constitué en août 2013. Ce comité a la particularité d'être composé d'une représentation très diverse de professionnels de santé : médecins généralistes, infirmiers, sages-femmes, pharmaciens (officinaux et hospitaliers) ainsi que de représentants des médecins spécialistes. En 2014, ce comité d'interface s'est réuni à deux reprises. Ces rencontres ont permis d'échanger sur quatre sujets principaux qui sont l'accès à l'innovation (par les essais cliniques, les ATU et les RTU), la déclaration des effets indésirables, la problématique des erreurs médicamenteuses et les défauts de qualité.

Ces réunions ont également été l'occasion d'échanger sur l'amélioration de la diffusion d'information aux professionnels de santé.

Le comité d'interface avec les associations agréées des patients ou d'usagers du système de santé intervenant dans les secteurs des produits de santé a été créé en juin 2013 et comprend 14 membres, 7 membres titulaires représentant les associations de patients et d'usagers et 7 membres titulaires pour l'Agence ; 14 suppléants ont été désignés dans les mêmes conditions. Il s'est réuni 3 fois en 2014 autour de problématiques telles que la participation des représentants d'associations de patients aux travaux de l'ANSM et de l'agence européenne des médicaments (EMA), les essais cliniques, les déclarations de matériovigilance, les médicaments en pédiatrie, les médicaments génériques... Un groupe de travail axé sur l'information du patient lui est rattaché. Celui-ci s'est réuni une fois en 2014 et par la suite, le travail s'est effectué par courriers électroniques. Ces échanges ont notamment porté sur le site Internet de l'ANSM, sur les documents de l'ANSM concernant les défibrillateurs automatisés externes, la campagne sur les unidoses, les risques liés à la chirurgie réfractive ainsi que sur la base de données publique des médicaments.

L'ordre du jour ainsi que les comptes rendus des réunions sont publiés sur le site de l'ANSM.

Le soutien aux projets associatifs

En 2014, l'ANSM a lancé le troisième 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. Parmi les 22 projets éligibles (sur 23), la procédure de sélection a permis d'en retenir 7 qui couvrent des thématiques variées et qui correspondent à des axes majeurs de l'Agence :

- ◆ optimiser l'information des patients
- ◆ recueillir des données sur les difficultés pratiques rencontrées par les patients lors de l'utilisation de certaines catégories de produits de santé
- ◆ faciliter la remontée des signalements d'effets indésirables par les patients.

Le montant global des subventions attribuées est de 165 300 €.

La relation avec les autres acteurs du système de santé

Partenariats 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 2014, l'ANSM a conclu 3 nouvelles conventions :

- ◆ collaboration et échange d'informations avec l'INCa
- ◆ convention de coopération dans le domaine des médicaments et des dispositifs médicaux avec le Liban
- ◆ convention avec des syndicats de l'industrie des produits de santé (LEEM, GEMME et AFIPA) pour la diffusion d'informations de sécurité à destination des professionnels de santé.

D'autres conventions, signées avant 2014 étaient en cours d'application en 2014, avec des opérateurs publics (ABM, ANSES, ASN, CNBAE, CNAMTS, CNOP, DGCCRF, DGDDI, EPRUS, INPS, INSERM, MILDT, SOFCOT), des pays (Polynésie française, AFRIQUE FRANCOPHONE, ALGÉRIE, CANADA, CROATIE, JAPON, LIBAN, SERBIE, USA) ou d'autres organismes (OMS).

La participation aux plans de santé publique

L'ANSM accompagne la politique de santé publique, en participant à différents plans ou programmes nationaux, pilotés 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.

Dans le **5^e des plans de lutte contre le VIH/IST**, l'Agence a participé activement à la réflexion visant à améliorer l'accessibilité logistique et la praticabilité des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) existants et à venir. Elle a été fortement impliquée sur la problématique de l'antibiorésistance ainsi que sur le suivi des consommations, dans le **3^e plan national d'Alerte sur les antibiotiques**, afin de réduire l'utilisation des antibiotiques les plus générateurs de résistance. Elle a apporté, dans le **programme Nutrition Santé**, son expertise pour l'évaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement et participé à la réflexion sur le bon usage de ces produits. Elle a poursuivi sa participation au **plan national maladies rares** sous les angles de l'accès précoce aux médicaments et l'encadrement des utilisations hors AMM, avec la mise en place des premières RTU. Enfin, elle a poursuivi son accompagnement du **plan canicule** et démarré sa participation dans le nouveau **plan cancer** (cf focus plan cancer ci-dessous).

Au total, pour l'année 2014, l'Agence a participé à 23 comités de pilotage ou de suivi des différents plans de santé publique.



FOCUS
2014

L'implication de l'ANSM dans le 3^e plan cancer

Présenté par le Président de la République en février 2014, le troisième plan cancer est un plan ambitieux comprenant 17 objectifs pour mieux lutter contre cette maladie. Ce plan vise à guérir plus de personnes malades, à préserver la continuité et la qualité de vie, à développer la prévention et la recherche et enfin, à optimiser le pilotage et les organisations concernées. Dans ce contexte, l'Agence est pilote national de deux actions qui sont :

- ◆ définir des priorités en matière de développement des médicaments anticancéreux
- ◆ faire évoluer les dispositifs d'évaluation des médicaments anticancéreux.

L'Agence participe également aux travaux des actions suivantes :

- ◆ définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile
- ◆ lutter contre les inégalités d'accès aux médicaments
- ◆ adapter les essais cliniques aux évolutions induites par l'arrivée des thérapies ciblées
- ◆ définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital
- ◆ intervenir sur les tests de diagnostic moléculaire.

L'année 2014 a été consacrée au démarrage des travaux et, pour les actions dont l'Agence est pilote, à la mise en place de groupes de travail réguliers composés de différents partenaires (DGOS, INCa, DGS...).

La participation à la prise en charge des menaces sanitaires

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 Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale (SGDSN). L'Agence est impliquée dans les volets Biotox (risque biologique), Piratox (risque chimique) et Piratom (risque radiologique). Dans ce contexte, elle a participé notamment à l'actualisation du plan Variole sous le pilotage du SGDSN, ainsi qu'à plusieurs groupes de travail dans le domaine des menaces biologiques.

D'autre part, l'Agence est membre du Conseil scientifique du Réseau National des Laboratoires Biotox-Piratox (RNLBP), qui regroupe les laboratoires en charge d'analyser les prélèvements humains, animaux ou provenant de l'environnement, en cas de menace biologique ou chimique. Elle a participé à l'organisation ainsi qu'à l'exercice annuel du RNLBP en décembre 2014, qui portait sur la recherche et l'identification de différents micro-organismes hautement pathogènes.

Enfin, dans le cadre d'une convention tripartite avec la DGS et l'EPRUS (Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires), l'Agence apporte son expertise, d'une part dans le suivi de la qualité de certains médicaments entrant dans les stocks stratégiques de l'État (antiviraux, vaccins, antibiotiques...) et, d'autre part, en participant à la commission consultative « conduite et moyens sanitaires opérationnels » de l'EPRUS, sur les thématiques de préparation aux urgences sanitaires.

FOCUS 2014

L'implication de l'ANSM dans la lutte contre le virus Ebola

L'ANSM est fortement impliquée dans la lutte contre le virus Ebola au niveau national, pour se préparer à l'éventualité de l'arrivée sur le sol français de patients contaminés.

L'Agence s'est organisée dès le mois d'août 2014, pour assurer le suivi de l'ensemble des actions qu'elle mettait en œuvre, en lien avec la coordination nationale, la DGS et les autres intervenants (EPRUS, InVS, DGOS, HCSP...). Une organisation de gestion de crise a été définie afin de répondre à une éventuelle situation critique sur le territoire français.

L'ANSM a été active plus particulièrement sur les traitements expérimentaux, afin notamment de les évaluer, permettre leur mise à disposition sur le territoire français et sécuriser leur modalité d'utilisation à la fois dans le cadre du traitement curatif et de la prophylaxie post-exposition. Elle a évalué près de 5 traitements expérimentaux dans des délais très courts, dont un produit en tant qu'État-membre rapporteur au niveau européen. L'engagement de l'Agence, pour ce médicament a permis, outre sa disponibilité en France (seul pays à disposer en Europe d'un stock), d'être le pays le plus avancé dans la connaissance de ce produit pour le traitement des patients. Les autres pays européens ont eu accès à ce produit grâce au stock constitué en France.

Dès septembre 2014, l'Agence a accompagné les équipes de chercheurs autour de Aviesan dans leurs projets de recherche, dans les choix thérapeutiques concernant les traitements expérimentaux pour les patients rapatriés, ainsi que dans l'aide à la prise en charge de patients rapatriés dans d'autres pays européens.

L'Agence a apporté son expertise sur les questions liées aux tests de diagnostic et aux autres dispositifs médicaux, mais aussi sur les questions relatives aux vaccins et aux plasmas de convalescents.

Le virus Ebola étant classé parmi les micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT), toutes les opérations le concernant sont soumises à une réglementation particulière afin de réduire les risques en sécurité biologique et en sûreté biologique. L'ANSM a évalué le risque des opérations projetées, et s'est appuyée sur les inspections menées dans les laboratoires de confinement concernés, dont le laboratoire P4 de Lyon. Ces actions ont permis de délivrer des autorisations relatives notamment au transport, à l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi du matériel biologique du virus Ebola.

Les activités juridiques et réglementaires

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national et européen. En 2014, l'Agence a contribué à l'élaboration de 21 textes européens dont 15 ont été adoptés (relatifs aux médicaments, aux substances contenues dans les dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques, et aux tissus et cellules).

Au niveau national, l'Agence a participé à l'élaboration de 90 textes: 70 (dont 9 textes relatifs aux répertoires des génériques) sont parus en 2014 et 20 étaient encore en cours de préparation.

Par ailleurs, en 2014, l'ANSM a prononcé 17 décisions de police sanitaire visant 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 2014, 123 nouvelles requêtes liées à ses décisions.

Le nombre d'affaires jugées par le juge administratif est en très nette augmentation avec 62 décisions rendues en 2014; ce chiffre était de 40 pour l'année 2013. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet (59 rejets ou désistements ou non-lieu), ou une annulation/condamnation (3).

› Historique tous contentieux confondus

Année	Rejet/désistement/ non lieu à statuer	Annulation/ condamnation
2014	59	3
2013	36	2
2012	24	0
2011	17	0
2010	20	6
2009	14	1

Les travaux européens

La représentation de l'ANSM dans les instances européennes

L'ANSM a assuré la représentation française au Conseil d'administration de l'agence européenne des médicaments (EMA). Ce dernier a adopté en 2014 la politique de publication et d'accès aux données d'essais cliniques, publiée sur le site de l'EMA, ainsi que les spécifications fonctionnelles du portail et de la base de données européens exigés par le nouveau règlement sur les essais cliniques. Le Conseil d'administration de l'EMA et les Chefs d'agences (HMA) ont adopté conjointement la stratégie informatique européenne 2014-2016 ainsi que la feuille de route pour la dématérialisation harmonisée de la soumission du dossier d'AMM.

L'ANSM a également activement participé au réseau européen des chefs d'agences (HMA) qui a poursuivi divers travaux visant à faciliter la mise en œuvre de la législation ou à conforter des stratégies communes :

- ◆ accompagnement des travaux du Conseil d'administration de l'EMA sur l'estimation des ressources mises à disposition par les États membres pour remplir les missions de l'EMA en vue de la révision de règlement (CE) N° 297/95 concernant les redevances dues à l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments
- ◆ supervision de l'activité du groupe de coordination des procédures européennes de reconnaissance mutuelle et décentralisée
- ◆ ouverture d'une réflexion sur le développement d'une vision commune du réseau HMA et de l'EMA dans le cadre du renouvellement de leur stratégie pluriannuelle.

La participation aux travaux des comités européens

L'ANSM est partie prenante des différents comités européens de l'agence européenne des médicaments intervenant dans l'évaluation et la surveillance des médicaments.

Le comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) est l'instance 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 d'une modification de leur emploi (restriction, extension d'indication) ou de leurs conditions de prescription et de délivrance. Le CHMP, constitué de représentants des différents États membres, se réunit chaque mois à Londres pendant 4 jours et émet des avis sur la base desquels la commission européenne prend les décisions (octroi d'AMM...). Les travaux d'évaluation sont pris en charge par les agences nationales. La France assure depuis octobre 2013 la vice-présidence du CHMP (Dr Pierre Demolis, directeur adjoint à la direction de l'évaluation, ANSM). En 2014, le CHMP a rendu 82 avis favorables pour de nouvelles AMM (lire page 34).

Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), mis en place en juillet 2012 dans le cadre de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance, a renforcé le système de pharmacovigilance au niveau de l'Union européenne et permet de prendre des mesures efficaces et rapides face aux risques de sécurité sanitaire. En 2014, 1 648 dossiers ont été inscrits à l'ordre du jour du PRAC dont 163 ont été rapportés par la France (lire page 52).

L'ANSM participe également aux travaux du **comité des médicaments orphelins (COMP)** qui examine les demandes de désignation déposées par les personnes physiques ou morales souhaitant développer des médicaments destinés au traitement des maladies rares, du **comité européen des médicaments de thérapies innovantes (CAT)**, du **comité des médicaments pédiatriques (PDCO)** et du **Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh)**.

La négociation des projets de règlements européens

Les projets de règlement sur les dispositifs médicaux

En 2014, l'ANSM a poursuivi sa participation active, aux côtés de la DGS, aux négociations du Conseil européen concernant les règlements sur les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic *in vitro*. Les travaux sur ces deux projets de règlement ont représenté au total 24 séances de travail (1 ou 2 jours) à Bruxelles. Ces projets de règlement ont aussi nécessité une très forte activité de coordination interne. Les négociations intenses se sont poursuivies durant les présidences hellénique et italienne. Un consensus du Conseil européen est espéré au 1^{er} semestre 2015.

Ces règlements 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 tout au long de la vie du produit, notamment pour les dispositifs médicaux implantables ou plus généralement à visée thérapeutique.

Adoption du règlement sur les redevances pour les activités de pharmacovigilance

Le règlement (UE) n° 658/2014 relatif aux redevances dues à l'agence européenne des médicaments pour la conduite d'activités de pharmacovigilance concernant des médicaments à usage humain a été adopté et publié en mai 2014. Il va notamment permettre le financement des activités nationales de rapporteur et de co-rapporteur au PRAC. Son application concerne les demandes d'AMM déposés à l'EMA à partir d'août 2014.



Les actions de coopération internationale

Les activités de coopération multilatérale

Coopération entre agences internationales

L'ANSM a participé au 9^e sommet annuel des « Heads of Medicines Regulatory Agencies » qui s'est déroulé à Pékin en Novembre 2014. 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 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 les États-Unis en 2014. L'ANSM fait partie de la délégation européenne aux côtés de la commission européenne, de l'Allemagne et de l'Irlande et a participé, à ce titre, aux 5^e et 6^e réunions du comité directeur. Les principaux thèmes discutés concernent les échanges de vigilance, les logiciels dispositifs médicaux, la reconnaissance entre régulateurs des audits des fabricants et la standardisation du dossier électronique de mise sur le marché.

Coopération avec l'OMS

Les activités pour la préqualification des médicaments, des vaccins, de réactifs se sont poursuivies en 2014. En matière de vaccins, l'Agence a participé à une mission d'évaluation de l'autorité mexicaine, et a réalisé par ailleurs 322 libérations de lots. Elle contribue aux évolutions sur le renforcement des autorités compétentes et a participé à plusieurs réunions sur le vaccin contre la polio.

Dans le cadre de la convention signée avec l'OMS, l'ANSM a participé à 10 inspections pour le compte de l'OMS, concernant aussi bien des essais cliniques que des fabricants de matières premières ou de médicaments, en Inde, en Chine et en Allemagne. Elle a assisté à la 49^e réunion du comité des experts sur les préparations pharmaceutiques.

L'ANSM a poursuivi sa participation au réseau BRN (Blood Regulators Network) créée en 2006 à la demande de l'ECBS de l'OMS, qui regroupe l'Australie, le Canada, l'Allemagne, le Japon, les États-Unis, la Suisse et la France. Les objectifs de ce réseau sont l'échange d'information sur les risques émergents liés aux produits sanguins et l'harmonisation des exigences réglementaires.



Coopération avec l'Afrique francophone

Le réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle des médicaments, qui regroupe désormais 15 pays ainsi que des représentants institutionnels (OMS, EDQM, AFD, Ministère des affaires étrangères et UEMOA), s'est réuni à l'ANSM en avril 2014 pour faire le point sur les avancées depuis sa création il y a dix ans. Le programme d'actions 2014-2015 prévoit notamment une session de formation centralisée sur les étalons secondaires et une étude collaborative dont l'objectif est de permettre aux membres du réseau d'apprécier leur compétence technique. Le thème retenu a été la rifampicine, avec mise en place en parallèle d'une étude de faisabilité coordonnée par le laboratoire national de contrôle tunisien sur la contraception orale. Une plateforme interactive gérée par l'ANSM est à la disposition de tous les membres du réseau et a pour objectif de favoriser les échanges.



Coopération multilatérale technique et scientifique

L'Agence a participé aux travaux de l'International Conference on Harmonisation (ICH) sur le guide concernant 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 2014, l'ANSM a participé à l'évaluation de 2 agences nationales (Philippines et Hong Kong SAR). Elle a organisé à Paris une réunion du bureau exécutif, une autre du comité des officiels et un séminaire sur les « locaux dédiés » auquel ont assisté 156 personnes de 56 pays différents. Fin 2014, le PIC/S comprenait 46 agences nationales, de nouveaux adhérents l'ont rejoint en 2014 : les autorités de Corée du Sud (MFDS), du Japon (MHLW et PMDA) et de l'Agence vétérinaire britannique (VMD).

Comme chaque année, l'Agence a été fortement impliquée dans les travaux de la **direction européenne de la qualité des médicaments (EDQM)** du Conseil de l'Europe, qui réunit 37 États membres et 24 pays observateurs. L'ANSM participe aux travaux du réseau des Official Medicines Control Laboratories (OMCL), de la Pharmacopée européenne et de la certification européenne. En 2014, les laboratoires de l'ANSM ont participé à 17 études collaboratives dont 11 études de performances. L'ANSM a également participé à 4 audits qualité conjoints d'autres OMCLs respectivement au Maroc, en Belgique en Bulgarie et en Hongrie pour le compte de l'EDQM.

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**. Elle établit un rapport annuel à destination de l'OICS (Organe International de contrôle des Stupéfiants).

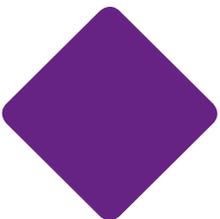
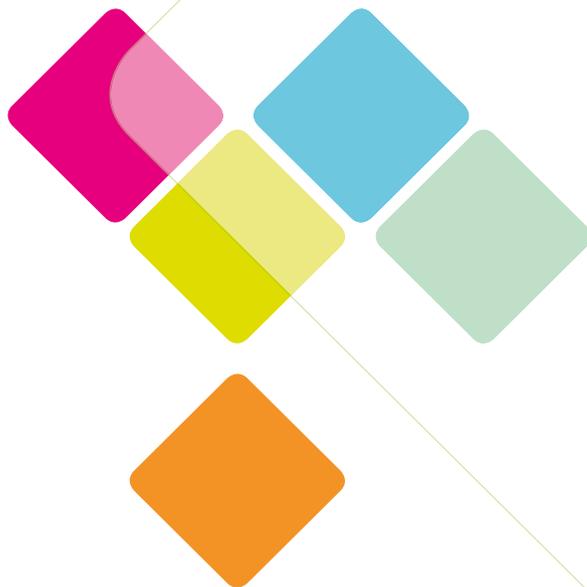
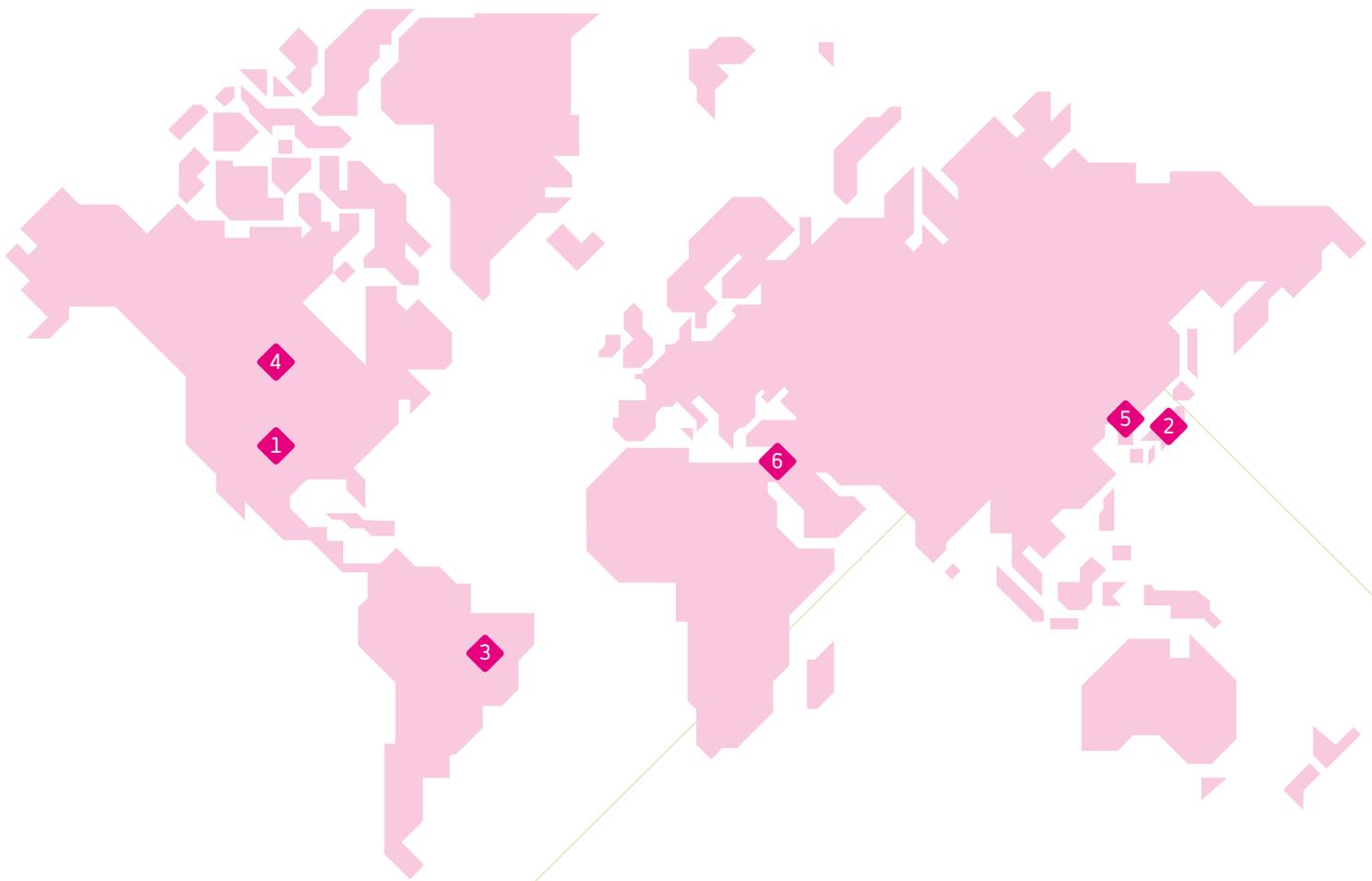
Coopération bilatérale

Les activités bilatérales avec les autorités compétentes nationales de pays tiers se sont poursuivies dans le cadre de conventions bilatérales précédemment signées, notamment avec :

- 1 les **États-Unis** : nombreux échanges d'information aussi bien sur les médicaments que les dispositifs médicaux ou les cosmétiques (rapports d'inspection, rappels de lots de dispositifs médicaux, données d'essais cliniques, identification de sites alternatifs de fabrication, rapports d'évaluation...) 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 informations sur le profil de tolérance de médicaments entraînant des modifications de RCP par ses homologues, le PMDA (agence japonaise) et le MHLW (ministère de la santé japonais). L'Agence répond aussi régulièrement à des questions transmises par l'ambassade du Japon en France sur des points techniques précis comme ATU, RTU, essais cliniques, DMDIV, gestion des conflits d'intérêts, vaccin anti HPV, contraception orale. La crise Ebola a été l'occasion de nombreux échanges sur les traitements en cours de développement.
- 3 le **Brésil** : échange de rapports d'inspection, réponse à des questions ponctuelles notamment sur les prothèses mammaires.
- 4 le **Canada** : dans le cadre de l'accord de confidentialité signé avec Santé Canada, il a été possible d'échanger des informations concernant un vaccin développé par une firme canadienne contre le virus Ebola.
- 5 la **Corée du Sud** : les négociations débutées en 2013 ont abouti à la signature d'une convention en janvier 2014 permettant l'échange d'informations confidentielles entre le Ministère de la sécurité sanitaire des aliments et des médicaments de la République de Corée (MFDS) et l'ANSM.
- 6 le **Liban** : dans le cadre d'un protocole de coopération, signé en novembre 2011, entre le ministère français du travail, de l'emploi et de la santé et le ministère libanais de la santé publique, et d'une convention bilatérale entre l'ANSM et le ministère de la santé publique de la République libanaise renouvelée en avril 2014 pour 2 ans, les échanges sur les médicaments génériques et les dispositifs médicaux se sont poursuivis ; avec notamment, la relecture de procédures et de projets de réglementation libanaise ainsi que l'animation d'une session de formation à Beyrouth.

Enfin concernant l'Outre-Mer :

- ◆ près de 70 échanges ont eu lieu en 2014 avec la **Polynésie Française**, concernant des ruptures de stock, la qualification de produits de santé, des banques de tissus et les prothèses mammaires
- ◆ des négociations ont eu lieu en 2014 avec la **Nouvelle Calédonie** pour aboutir début 2015 à la signature d'une convention de coopération en matière d'autorisation et de contrôle d'établissements pharmaceutiques fabricants de gaz médicaux, en Nouvelle-Calédonie.



5 Renforcer l'efficacité de l'Agence et sa modernisation





Le renforcement du pilotage.....	138
La modernisation des processus et des outils.....	143
L'amélioration de la qualité de vie au travail.....	145
Les ressources humaines.....	146
Le budget de l'Agence.....	151

Pour faire face à l'accroissement des missions issues de la loi de 2011 et des nouvelles directives européennes (pharmacovigilance, lutte contre la contrefaçon, dispositifs médicaux et essais cliniques) dans le contexte de tension sur l'allocation des moyens et de diminution de l'emploi public, l'Agence a poursuivi en 2014, des actions de modernisation et d'optimisation de ses ressources.

Après une vaste refonte de son organisation interne en 2012, qui 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'Agence s'est dotée en 2014 des moyens de renforcer le pilotage de ses activités. Elle a également progressé dans la dématérialisation des échanges et continué à explorer les possibilités de simplification et d'optimisation des processus, en s'inspirant des expériences d'autres agences européennes.

Le renforcement du pilotage

Création d'une mission de pilotage et de contrôle interne

Après la profonde réforme organisationnelle intervenue fin 2012, l'ANSM s'est attachée en 2014 à stabiliser son fonctionnement. Cela s'est traduit par la mise en place fin 2014 d'un dispositif global de pilotage et de contrôle interne visant à permettre à l'établissement de fonctionner pleinement dans son nouveau schéma organisationnel.

Les fonctions dédiées au pilotage, au contrôle de gestion et de qualité ont été rassemblées au sein d'une mission, afin de doter l'établissement d'un outil de pilotage stratégique et opérationnel, incluant l'analyse des risques et le traitement de ceux-ci.

Cette mission, dont la création a été approuvée par le Conseil d'administration du 11 décembre 2014, est placée auprès du directeur général. Elle a pour fonctions de :

- ◆ créer et développer des outils de pilotage de l'établissement et de dialogue de gestion appuyés sur un système d'objectifs et d'indicateurs de résultats
- ◆ installer une procédure de contrôle interne, après avoir conduit une analyse des risques auxquels l'établissement est exposé
- ◆ piloter les projets prioritaires de transformation tournés vers l'amélioration de la performance de l'établissement, portant sur les aspects organisationnels ou les processus métiers.

La gestion des flux et la dématérialisation des échanges

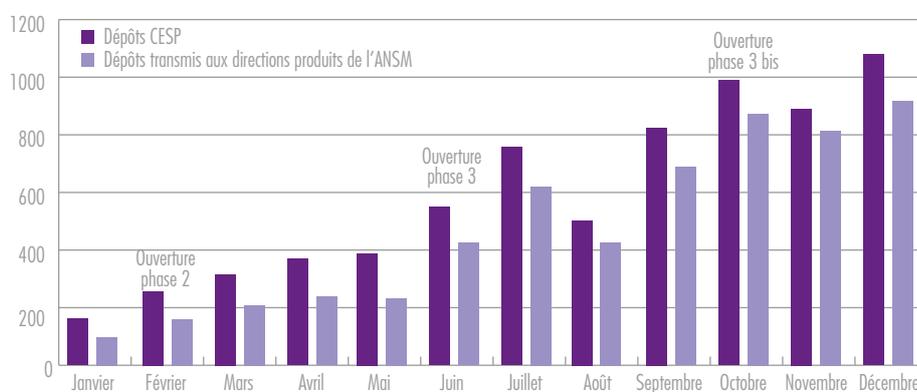
En matière de gestion des flux, le dispositif de pilotage de l'activité a atteint une phase de maturité au sein des 2 pôles : « gestion des flux AMM » et « flux liés à la publicité, aux dispositifs médicaux et autres flux ». Le dispositif de contrôle qualité a été renforcé, notamment les opérations d'aiguillage des dossiers vers les directions produits et métiers.

L'année 2014 a vu le déploiement complet de la plateforme européenne de soumission électronique des dossiers d'AMM (Common European Submission Platform - CESP). Les quatre phases pilotes, dont la dernière a été lancée en janvier 2015, ont permis la dématérialisation d'environ 70 % des variations d'AMM reçues à l'Agence.

L'Agence a, par ailleurs, préparé en 2014 le déploiement du portail européen de soumission électronique des procédures centralisées (Common Repository). Ce dernier permettra en 2015 la dématérialisation du dépôt et des échanges de l'ensemble des procédures centralisées (rapporteur, co-rapporteur et destinataire) entre l'Agence et les industriels du médicament. Cette initiative accroît substantiellement la dématérialisation des échanges engagée par l'Agence puisqu'elle enclenche une logique de portail dédié et non plus seulement une démarche de plateforme de dépôt à l'image du CESP.

En 2014, l'ANSM a enregistré plus de 125 000 flux AMM (version électronique et papier), plus de 90 000 concernaient par ailleurs les essais cliniques, 11 000 la publicité et plus de 11 000 les dispositifs médicaux.

➤ CESP : évolution des dépôts en 2014



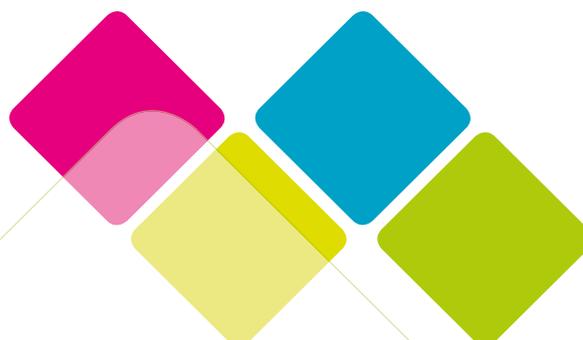
La dématérialisation des SUSARs

Depuis le 17 mars 2014, l'ANSM a simplifié pour les promoteurs, les modalités de déclaration des effets indésirables graves et inattendus survenus au cours d'un essai clinique, encore appelée SUSARS, portant sur un médicament ou ne portant pas sur un produit de santé.

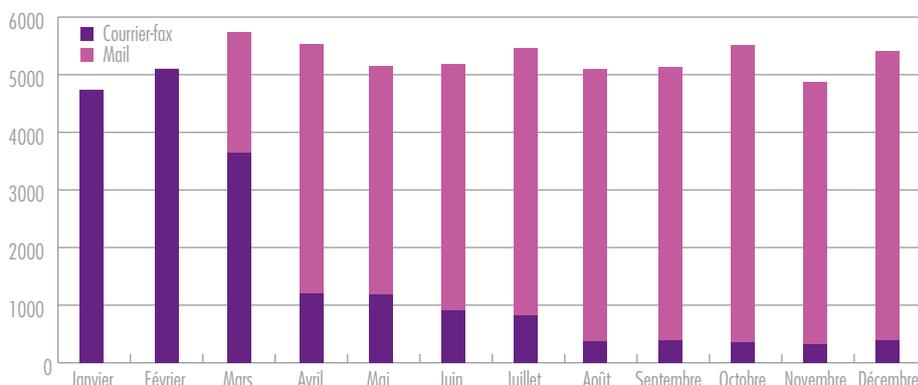
Les déclarations des SUSARs étaient jusqu'à cette date, adressées par les promoteurs d'essais cliniques à l'ANSM, par voie postale ou par télécopie. Afin de faciliter la transmission de ces déclarations, l'ANSM met désormais à disposition une adresse électronique unique : declarationsusars@ansm.sante.fr

Ainsi, les fiches de déclarations d'effet(s) indésirable(s) doivent dorénavant être adressées uniquement par courriel.

Il reste toujours obligatoire de déclarer les effets indésirables dans la base de données européennes relative aux effets indésirables de médicaments (Eudravigilance – modules essais cliniques).



› Évolution du type de transmission des SUSARs



Le management de la qualité

En 2014, l'ANSM a initié une démarche d'optimisation de ses processus en vue d'améliorer leur performance et de renforcer le dispositif de contrôle interne. Elle a également mis en place un programme de formations qualité afin de renforcer la culture qualité du réseau qualité, constitué d'un représentant par direction. Des groupes de réflexion impliquant le réseau qualité ont travaillé sur l'évolution de la gestion des documents du système de management de la qualité. L'Agence a également participé aux groupes de travail « référents maîtrise des risques agences sanitaires » animé par la Direction générale de la santé. Celui-ci a pour objectif d'identifier des risques communs entre les agences et la tutelle et d'apporter des réponses concertées.

Le renforcement du contrôle interne et les audits

La Gestion Budgétaire et Comptable Publique (GBCP)

La mise en œuvre du décret de novembre 2012, qui fixe les nouvelles règles concernant la Gestion Budgétaire et Comptable Publique (GBCP), a été engagée à l'ANSM dès 2014. Le pilotage et la programmation budgétaire sont au cœur des enjeux avec la volonté de renforcer le suivi pluriannuel, notamment *via* des dialogues de gestion. L'objectif est de simplifier les contrôles, de les adapter en fonction des enjeux et des risques et d'acter la généralisation du contrôle interne comptable et financier.

La mise en place prévue début 2016 d'un service facturier, le choix de disposer d'un système d'information (SI) mutualisé entre plusieurs agences sanitaires et l'engagement de dématérialiser le plus possible les actes et les processus, sources de sécurité et d'efficacité, répondent aux objectifs de rationalisation et d'optimisation des circuits. Le projet, mené sous l'égide de la Direction générale de la santé (DGS) depuis juin 2014, rassemble plusieurs agences : INPES, InVS, EPRUS, INCa et ANSM.

Le choix du SI s'est porté sur la solution QUALIAC en novembre 2014 avec un objectif de fonctionnement au 1^{er} janvier 2016.

L'inspection de l'ANSM accréditée par le COFRAC

La direction de l'inspection de l'ANSM a été accréditée par le COFRAC depuis le 1^{er} juillet 2014 selon le référentiel ISO/CEI 17020. Cette accréditation constitue une reconnaissance de la qualité des activités d'inspection de l'Agence, de leur conformité à la déontologie et aux règles internationales d'impartialité, d'indépendance et de compétence.

L'accréditation participe également au renforcement de la confiance que les différentes parties intéressées (État, opérateurs...) peuvent placer dans les capacités de l'ANSM à :

- ◆ s'appuyer sur des compétences d'inspection reconnues avec le haut niveau de fiabilité requis, vérifié et contrôlé régulièrement *via* l'accréditation
- ◆ mobiliser ses équipes autour d'un projet d'entreprise fédérateur
- ◆ maintenir ses compétences techniques.



Un audit européen reconnaît la démarche qualité instaurée à l'ANSM

La direction de l'inspection a aussi été auditée dans le cadre du Joint Audit Program (JAP) pour l'inspection des bonnes pratiques de fabrication des médicaments et des matières premières à usage pharmaceutique. Ce programme d'audit est organisé à l'initiative des HMA (chefs d'agences européennes) et avec le soutien de l'agence européenne des médicaments afin d'harmoniser les pratiques en matière de gestion de la qualité des médicaments avec une attention particulière sur l'inspection. Cet audit s'est étendu pour certains indicateurs à la direction des contrôles et à la direction de la surveillance. L'audit a eu lieu en décembre 2013 et mars 2014 et s'est conclu de façon très positive pour l'ANSM.

Cette nouvelle étape vient renforcer la reconnaissance de la démarche qualité instaurée à l'ANSM. Elle complète d'autres reconnaissances externes à l'échelle européenne et notamment les audits qualité (Mutual Joint audit) de l'EDQM réalisés régulièrement à la direction des contrôles et permettant de garantir la conformité des activités de contrôle au référentiel d'accréditation des laboratoires ISO 17025.

Des audits internes réguliers

Ces audits internes viennent compléter les modalités de surveillance interne : par exemple, les dispositions organisationnelles et techniques et leur application au sein de la direction de l'inspection ont fait l'objet de 10 audits internes en 2014. À chaque audit interne, un rapport écrit est établi associé à un plan d'actions correctives ou préventives dont la mise en place et l'efficacité sont vérifiées de manière continue.

La poursuite du programme de contrôle interne de l'application des règles déontologiques

(Lire chap 3 page 107).

Des missions de contrôle de la Cour des comptes et de l'IGAS

La Cour des comptes a engagé mi-2013 un contrôle sur la gestion de l'Agence sur la période 2005-2012. En ce qui concerne la partie comptes, la Cour a donné son *quitus* aux agents comptables qui se sont succédé sur cette période. En ce qui concerne le contrôle sur la gestion de l'ordonnateur, la Cour l'a réorienté vers les conditions de mise en place de l'ANSM et sur sa première année complète d'activité, soit 2013.

L'IGAS a, par ailleurs, été saisie par la ministre chargée de la santé le 4 février 2014 afin de mener une mission d'évaluation de l'organisation de l'ANSM, et remit ses conclusions en novembre 2014.

Les principales conclusions de ces missions rejoignent les actions engagées depuis la création de l'ANSM, en matière notamment d'indépendance de l'expertise, de recentrage sur les missions stratégiques, d'optimisation des procédures et de pilotage de l'activité, orientations qui seront encore renforcées en 2015 et intégrées au contrat d'objectifs et de performance (COP).

Un contrôle URSSAF sur les années 2011 à 2013

L'Agence a fait l'objet d'un contrôle de l'URSSAF portant sur les années 2011, 2012 et 2013.

Les principaux chefs de redressement avaient déjà fait l'objet de mesures correctives engagées depuis 2012. Pour d'autres, des actions spécifiques ont été menées, pendant ou à l'issue du contrôle.



L a modernisation des processus et des outils

L'identification des bonnes pratiques des autres agences européennes

Dans le cadre des travaux sur l'optimisation des processus d'évaluation l'ANSM a entrepris une activité de « Benchmarking » des processus dans des agences européennes homologues afin d'identifier des bonnes pratiques. Une délégation de l'ANSM a réalisé des visites à l'Agence portugaise (INFARMED) et à l'Agence néerlandaise (CBG-MEB). Ces actions bilatérales ont permis d'identifier des axes d'amélioration qui ont contribué à la réflexion sur les processus internes et de renforcer les liens avec ces agences en vue de collaborations futures.

De la même façon, l'Agence a opéré un recensement de la possibilité dont disposent les autres agences européennes d'affecter les recettes en provenance de l'EMA au renforcement de leurs moyens humains, ce dont l'ANSM ne dispose pas à ce jour.

La mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information (SDSI)

Le système d'information représente une composante essentielle de la modernisation de l'Agence. Il doit contribuer à sécuriser son activité et permettre de dégager des gains de productivité indispensables.

Le schéma directeur des systèmes d'information (SDSI) 2014-2018 a été approuvé par le Conseil d'administration le 27 mars 2014 et sa mise en œuvre a été entreprise immédiatement pour se consacrer aux premiers chantiers structurants.

Fin 2014, toutes les instances de suivi et pilotage des projets et des activités par domaine étaient en place et supervisées par un comité de suivi opérationnel piloté par la direction générale. L'émergence, en fin d'année, de projets transversaux destinés à simplifier et sécuriser l'activité de l'Agence, de même que les évolutions réglementaires, entraîneront logiquement des adaptations du SI et son actualisation début 2015, telle qu'elle était prévue annuellement.

Une démarche projet, revue et formalisée, a été appliquée à tous les nouveaux projets débutant de façon à la généraliser progressivement à l'ensemble de l'Agence. La désignation puis la montée en charge, dans les directions utilisatrices, d'une véritable fonction de Maîtrise d'Ouvrage (MOA), portée par des correspondants SI et des chefs de projets utilisateurs ont été réalisés progressivement en s'appuyant sur un programme de formation spécifique dont ont bénéficié 156 personnes.

L'organisation de la direction des systèmes d'information a été redéfinie pour renforcer la réactivité et l'efficacité dans la mise en œuvre du SDSI. Elle se traduit notamment par la création de fonctions nouvelles comme celles du pôle Architecture et R&D, le renforcement significatif des équipes par des ressources externes et l'évolution progressive des activités internes de production vers des activités infogérées.

La dématérialisation des échanges progresse

L'ANSM a terminé le déploiement du **CESP (Common European Submission Platform)** conformément au plan fixé lors du démarrage de la phase pilote en 2013. Le CESP, développé par l'agence du médicament irlandaise sous l'égide des chefs d'agences, a été lancé en novembre 2012 et 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 (lire page 139).

Les pilotes d'outils **Gestion Électronique Documentaire (GED)** et de **Suivi Transverse de Dossiers (STD)** ont été menés à bien et la généralisation des déploiements va pouvoir être engagée en 2015.

L'étude de migration de la **base nationale de pharmacovigilance**, qui doit notamment intégrer les effets indésirables des essais cliniques (EIEC) et de l'addictovigilance a été réalisée.

Les phases de cadrage et de conception de **l'Automatisation des ATU nominatives** (par le biais d'un portail de télé déclaration) sont terminées, et la mise en production interviendra fin 2015.

Le **Laboratory Information Management System (LIMS)**, permettant de gérer les résultats des laboratoires de contrôle, a vu une montée de version majeure.

Diverses autres applications de l'Agence ont connu des évolutions en 2014 : LESLI, support aux essais cliniques médicaments, ont été migrées en version web, celles du SI Inspection ont été complétées de deux nouveaux sites de télé-enregistrement, le Référentiel des dispositifs médicaux (abcDM) a été déployé, une nouvelle version de l'hémovigilance (Efit) est opérationnelle, l'évolution des applications FIDES (gestion des experts) ont été réalisées suite à l'arrêt du projet SI EXPERTS.

La modernisation des postes de travail



La migration de l'ensemble des 1 200 postes de travail vers des versions très récentes des systèmes d'exploitation et suites bureautiques, a été réalisée en 2014. Cette opération d'envergure, réalisée sans interruption de service et accompagnée par les formations nécessaires, a permis de fiabiliser les dispositifs de sécurité associés aux postes de travail. Dans la continuité, un changement majeur de version de messagerie a été préparé.

Les études préalables à la mise en œuvre d'un **système de virtualisation professionnel** ainsi qu'au changement de **système de stockage (SAN)**, pour répondre à la croissance exponentielle des besoins en la matière, ont été engagées et conduiront au déploiement de nouvelles solutions techniques en 2015.

L'amélioration de la qualité de vie au travail

Poursuite de la rénovation des locaux

En 2014, l'Agence a poursuivi ses travaux de modernisation des locaux avec la réfection complète de l'étage d'un bâtiment et la livraison de l'ensemble du rez-de-chaussée d'un nouveau bâtiment A, c'est-à-dire 4 salles de réunions modernes et fonctionnelles, une salle de formation et des locaux de convivialité : une cafétéria, une salle d'activités pour le personnel et un bureau dédié à l'association du personnel (Ascasps). D'importants travaux sur le bâtiment principal visant à l'amélioration du chauffage et de la climatisation dans les laboratoires ont également été lancés.

Une enquête sur les risques psycho-sociaux et la préparation d'un plan d'actions

La direction générale de l'ANSM a impulsé en 2014, en lien étroit avec le CHSCT, un travail de diagnostic portant sur les risques psycho-sociaux au sein de l'Agence, dans le cadre d'une démarche globale et continue d'amélioration de la qualité de vie au travail.

Afin d'approfondir les résultats de l'enquête, mais surtout d'apporter des propositions concrètes d'amélioration des conditions de travail de ses personnels, la direction générale a proposé la mise en place de groupes d'actions thématiques traitant des pistes d'amélioration et donc de la construction d'un plan d'actions dans les domaines suivants :

- ◆ Gestion de la charge de travail
- ◆ Organisation du travail
- ◆ Soutien professionnel
- ◆ Environnement
- ◆ Processus de veille et d'alerte.

Les travaux issus des groupes seront discutés au sein des instances du personnel (CTE et CHSCT) courant 2015 puis soumis à l'arbitrage de la direction générale avant d'être partagés avec l'ensemble des agents. Ces travaux, menés de façon volontairement participative, sont portés conjointement par la DRH, le CHSCT et la direction générale, laquelle attache, durant cette phase de stabilisation de l'organisation, une importance particulière à l'amélioration de la qualité de vie et des conditions de travail à l'ANSM, conditions nécessaires pour une activité professionnelle efficace et sereine. Une restitution de l'enquête a, par ailleurs, été effectuée fin 2014-début 2015 au sein de chaque direction de façon à permettre un échange plus direct.

Forum sur la vie au travail

Un forum sur la vie au travail a été reconduit en 2014 afin d'informer l'ensemble des personnels sur les prestations d'actions sociales et d'accompagnement mises en place à l'ANSM. Des intervenants internes et externes étaient présents pour répondre aux questions des agents et des tables rondes thématiques ont été organisées sur les conditions de travail et du maintien dans l'emploi des personnels en situation de handicap.

Les ressources humaines

L'optimisation des ressources humaines

Pour mener à bien ses missions de sécurité sanitaire, l'ANSM s'appuie sur un effectif de 1 003 équivalents temps plein au 31 décembre 2014.

Après une phase de renforcement en 2012 et une diminution des emplois hors plafond en 2013 le montant global des emplois a été reconduit en 2014 : 1 003 ETP sous plafond et 6 hors plafond.

› Évolution des emplois autorisés entre 2011 et 2014

ETP	2011	2012		2013		2013 réajuste- ment	2014
Sous plafond	978	+25 ¹	1 003		1 003	1 003	1 003
Mesures de gestion			-5			+6	
Hors plafond	16		16	-10 ²	6	6	6
Total	994	+25	1 019 ramenés à 1 014	-10	1 009	1 015	1 009
Mesures exceptionnelles						+7 ETPT ³	

[1] Moyens nouveaux, en précisant que la création de 40 emplois en 2012 était inscrite dans la loi de finances 2012 dont 15 par redéploiement interne à l'Agence. La loi de finances 2012 identifiait également 40 emplois pour 2013.

[2] Réintégration dans le plafond de 10 emplois consacrés à des missions pérennes occupés par 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.

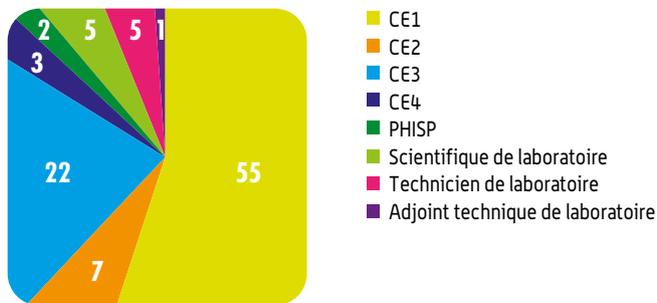
› Évolution de l'exécution des emplois

ETP au 31 décembre	2011	2012	2013	2014
Permanents	942	933	987	954
Non permanents	30	33	21	49
ETP sous plafond	972	996	1 008	1 003
ETP hors plafond	13,7	12,7	5	2
Total ETP sous plafond et hors plafond	985,7	1 008,7	1 013	1 005

› Exécution des emplois sous plafond 2009-2014

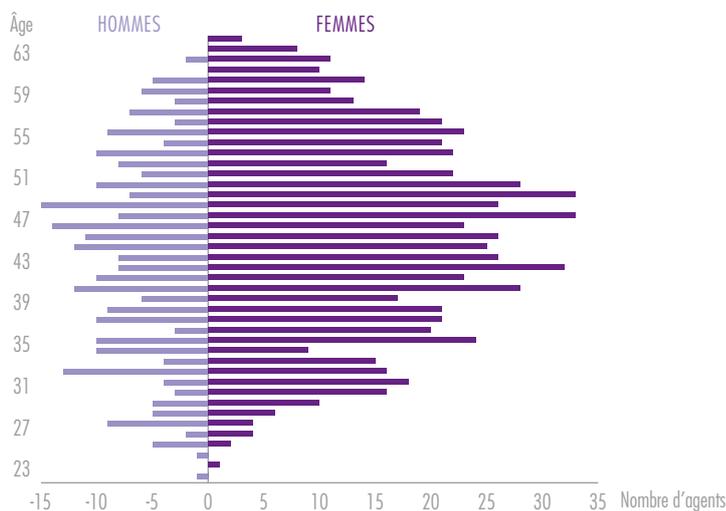


› Répartition des personnels par catégorie d'emploi – en %



- ◆ Les personnels permanents représentent 95 % des effectifs (87 % contractuels et 13 % fonctionnaires)
- ◆ L'âge moyen des agents est de 44,5 ans
- ◆ Les femmes représentent 72 % de l'effectif
- ◆ L'âge moyen de départ en retraite (au nombre de 18 en 2014) est de 62,5 ans pour les agents contractuels (14) et de 62 ans pour les agents fonctionnaires (4)
- ◆ Le personnel non permanent [5 % des effectifs en 2014] est composé d'agents contractuels en CDD, d'agents vacataires ou d'agents sous contrat d'accompagnement dans l'emploi.

› Pyramide des âges du personnel permanent



Les dépenses de personnel

L'enveloppe des dépenses de personnel inscrite au budget initial 2014 de l'ANSM est de 81 millions d'euros, soit 79,5 M€ hors action sociale et 1,5 M€ d'action sociale. L'exécution de la masse salariale sur l'ensemble de l'année s'élève à 77,6 M€, soit 97,7 % du budget initial.

Budget masse salariale en K€	2011	2012	2013	2014
Budget relatif aux dépenses de personnel	73 007	78 550	79 000	79 500
Exécution des dépenses de personnel (compte 64-63)*	72 526	74 260	78 224	77 657
Ratio exécution/budget	99 %	95 %	99 %	98 %

*Hors action sociale

Construction d'un schéma directeur des emplois, des compétences et de la formation

La démarche s'est concrétisée au cours de l'année 2014 par l'élaboration d'une cartographie des métiers et emplois de l'Agence, à partir de laquelle ont été formalisés une soixantaine de projets de fiches emplois. Ces fiches constituent un socle indispensable avant tout déploiement d'une gestion prévisionnelle des emplois et des compétences (GPEC) : il s'agit de partager une vision commune des métiers entre professionnels, de préciser les attendus pour chaque emploi en termes d'activités clés et de compétences, enfin, de consolider les identités professionnelles qui ont évolué sensiblement ces dernières années. La rédaction des fiches emplois a nécessité de nombreuses rencontres avec les agents et les managers, de toutes les directions et de tous les métiers.

À l'occasion des travaux de construction de la cartographie des emplois, un benchmark a été réalisé auprès d'autres agences sanitaires, mais également auprès de l'industrie des produits de santé. Celui-ci met en évidence une hétérogénéité de pratiques, mais des préoccupations et des facteurs clés de réussite de la GPEC similaires. Il a permis de consolider la cartographie initiée à l'ANSM ainsi que la méthodologie de construction du schéma directeur.

En parallèle, une étude a été conduite sur les facteurs internes et externes qui impactent ou impacteront à moyen terme les différents métiers de l'Agence. Le schéma directeur des emplois, des compétences et de la formation intégrera des plans d'actions permettant d'accompagner l'évolution des métiers au regard notamment de ces facteurs.

Dans le prolongement du projet expérimental sur les métiers de la vigilance initié en 2013, destiné à tester les outils et les méthodes, la construction d'un référentiel de formation a été engagée afin de proposer courant 2015 un parcours de développement des compétences aux agents concernés.

Un dispositif de communication sur l'ensemble de ces travaux est prévu en 2015 après une phase de consultation auprès des instances représentatives du personnel.

Renouvellement des instances représentatives du personnel

Une journée électorale commune à l'ensemble des trois fonctions publiques (fonction publique d'État, fonction publique territoriale, fonction publique hospitalière) a été organisée le jeudi 4 décembre 2014. Elle avait pour objectif de désigner les organisations syndicales appelées à être représentées au sein du comité technique d'établissement (CTE), de la commission consultative paritaire (CCP) et des commissions administratives paritaires (CAP) placées auprès du directeur général de l'ANSM. Dans le cadre de ces différentes instances, les représentants du personnel exercent un mandat d'une durée de 4 ans.

Le même jour, une élection partielle a été organisée pour pourvoir l'un des trois sièges de représentants du personnel au Conseil d'administration de l'ANSM, vacant depuis mai 2014. Mme Nadia ANGEL a obtenu le plus grand nombre de voix et siègera jusqu'au 15 octobre 2015, date de la fin des mandats en cours des représentants du personnel au sein de cette instance.

À l'issue des opérations électorales, les résultats au sein des différents scrutins ont été les suivants :

➤ *Comité technique d'établissement (CTE)*

Liste	Liste commune SPAPS/UNSA	CGT-ANSM/ SUD-ANSM	SA-ANSM	SNPASS FO (FO-ANSM)
8 sièges à pourvoir	5 sièges	1 siège	1 siège	1 siège

➤ *Commission consultative paritaire (CCP)*

Pour le scrutin de la CCP (commission consultative paritaire) au sein de laquelle 11 sièges au total étaient à pourvoir : la liste SPAPS a obtenu 9 sièges (les 4 sièges de la catégorie d'emploi 1, les 2 sièges de la catégorie d'emploi 2 et les 3 sièges de la catégorie d'emploi 3), la liste commune CGT-ANSM/SUD-ANSM a obtenu les 2 sièges restants au sein de la catégorie d'emploi 4.

Liste	SPAPS	CGT-ANSM/SUD-ANSM
11 sièges à pourvoir	9 sièges	2 sièges

➤ *Commissions administratives paritaires (CAP)*

Pour les CAP (commissions administratives paritaires), un scrutin a été organisé pour chacun des trois corps de fonctionnaires de l'ANSM à savoir les scientifiques de laboratoire, les techniciens sanitaires et de sécurité sanitaire et les adjoints techniques de laboratoire.

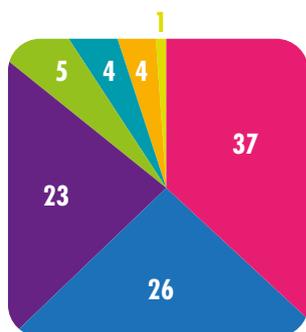
Liste	SA-ANSM	SNPASS FO (FO-ANSM)
CAP scientifiques de laboratoire	2 sièges	2 sièges
CAP techniciens sanitaires et de sécurité sanitaire	1 siège	3 sièges
CAP adjoints techniques de laboratoire		2 sièges Liste SNPASS FO (FO-ANSM) seule candidate

Il convient de souligner que suite à ces élections professionnelles, l'organisation syndicale SNMPSIV-CGC a cessé d'exister et que l'organisation syndicale CFDT-FO a été remplacée par le SNPASS FO (FO-ANSM).

La formation inscrite dans une démarche de parcours professionnels

Après un ambitieux plan de développement des compétences, dans le cadre de la mise en place de la nouvelle Agence durant les années 2012/2013, l'année 2014 s'est traduite par une stabilisation de l'effort de formation et une amplification du conseil auprès des directions pour concevoir des formations adaptées aux besoins de compétences des métiers de l'Agence et, ainsi, initier une démarche de parcours professionnels. Ces parcours permettront aux agents de se projeter individuellement dans une évolution possible de leur métier.

► Principales thématiques du plan de formation 2014 - en %



- Accompagner les agents aux évolutions du contexte institutionnel et aux évolutions de la science
- Renforcer l'évaluation des risques sanitaires de l'ensemble des produits de santé tout au long de leur vie
- Renforcer l'information auprès des patients et des professionnels de santé pour une meilleure lisibilité des actions de l'Agence
- Tracer et organiser les process de travail par le SMQ
- Accompagner la démarche d'amélioration de la qualité de vie au travail
- Développer les capacités managériales et renforcer les modes de travail coopératifs
- Formations mise en œuvre au bénéfice des agents en dehors des axes

L'année 2014 s'est concrétisée par 29 projets de formation conçus et mis en œuvre dont 6 formations internes. L'accent s'est porté sur des parcours de formation alternant des exposés sur des thématiques spécifiques, animées par des personnes de renommée et/ou experts, et des ateliers pratiques animés en interne. Les parcours peuvent être complétés par des stages pratiques et un accompagnement individualisé. Le plan de formation 2014 est marqué notamment par la conception et la mise en œuvre de formations sur le champ scientifique, l'accompagnement de nouvelles procédures et la continuité du dispositif de formation managériale.

	2011	2012	2013	2014
Les dépenses de formation	812 128 €	1 107 093 €	1 513 715 €	1 277 947 €
% de la masse salariale réalisée	1,2 %	1,5 %	1,6 %	1,65 %

	2011	2012	2013	2014
Nombre de jours de formation par agent formé	4	4,39	4,36	3,87
Nombre de jours de formation agent ANSM	3,02	3	3,97	3,67
Nombre de jours de formation	3 132	3 267	4 258	3 870

Communication interne : fédérer les personnels et renforcer l'esprit d'entreprise

La communication interne repose sur plusieurs outils complémentaires :

- ◆ L'Hebdo, newsletter qui revient chaque début de semaine sur les communications externes de la semaine précédente
- ◆ Les Échos de l'ANSM, journal interne mensuel donnant la parole aux agents et accompagnant les différents chantiers
- ◆ Les messages du directeur général et les messages d'actualité
- ◆ un site Intranet dont la refonte a été engagée en 2014 et s'achèvera en mai 2015.



Intranet ANSM

Au total, 246 messages de communication interne ont été diffusés en 2014 (239 en 2013 et 158 en 2012).

L'ANSM a mis en place de nouveaux outils permettant au personnel de mieux comprendre son environnement de travail (livret d'accueil, lancement d'une série de vidéos métiers). Un nouvel Intranet, plus interactif, a été développé pour une mise en service en mai 2015. De nouveaux outils communs pour ses interventions à l'extérieur (repères pour vos présentations) ont été mis à disposition du personnel, et des petits-déjeuners d'accueil réguliers agrémentés d'un parcours de formation ont été introduits pour les nouveaux arrivants.

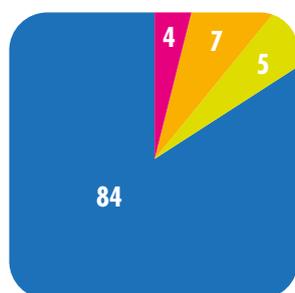
Le budget de l'Agence

Le budget prévisionnel 2014 de l'ANSM s'élevait à 134,3 M€, il a été exécuté à hauteur de 129,8 M€.

Évolution des dépenses de l'ANSM depuis 2011 (K€)

Dépenses	Compte financier 2011	Compte financier 2012	Compte financier 2013	Compte financier 2014	Budget initial 2015
Personnel	73 557	75 630	80 635	79 089	80 300
Fonctionnement	39 159	35 852	31 965	34 134	33 956
Intervention	0	18 760	17 285	16 576	14 307
Investissement	6 933	13 014	9 434	9 259	8 404
Total	119 649	143 256	139 319	139 058	136 967

Les recettes 2014 - en %



- Subvention État
- Apurement taxes et redevances
- EMA
- Autres

Recettes de fonctionnement (K€)	Compte financier 2014
Subvention État	103 176
Apurement taxes et redevances	4 937
EMA	8 597
Autres	5 640
Total	122 350

La subvention pour charge de service public, versée par l'État, représente 84 % des recettes de fonctionnement de l'ANSM en 2014. Son montant a été de 103,2 M€ en 2014, soit une réduction de plus de 11 % par rapport à 2013 (116,3 M€), et de plus de 20 % par rapport à 2012 (129,5 M€).

L'année 2014 est la dernière année sur laquelle sont constatées des recettes provenant de la budgétisation des taxes affectées à l'ancienne structure Afssaps et qui ont pu être soldées en 2014.

Les recettes de l'EMA (agence européenne des médicaments) se composent des rémunérations des travaux de l'ANSM relatifs à :

- ◆ l'étude de procédures de demandes d'autorisation de mise sur le marché (81,5 %)
- ◆ les avis scientifiques rendus (14 %)
- ◆ les inspections réalisées sur demande (2,5 %)
- ◆ les traductions réalisées (1 %)
- ◆ les études de dossiers de pharmacovigilance (1 %).

L'essentiel des autres recettes provient d'opérations d'ordre (reprises sur provision) pour près de 4 M€.

Les dépenses par enveloppe

Personnel: 79 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de 79 M€, soit 97,6 % de la prévision du budget initial. L'objectif de 1 003 emplois sous plafonds a été atteint.

L'enveloppe est composée de dépenses de:

- ◆ masse salariale: 70,9 M€ (71, 5 M€ en 2013)
- ◆ impôts et taxes sur les salaires: 6,8 M€ (stable)
- ◆ action sociale: 1,1 M€ (en légère diminution par rapport à 2013)
- ◆ provisions: 0,29 M€.

Fonctionnement: 34,1 M€

L'enveloppe de fonctionnement contient:

- ◆ les dotations aux amortissements: 6,6 M€
- ◆ le budget informatique qui a représenté 5 M€ en 2014
- ◆ les locations immobilières: 4 M€
- ◆ les activités de contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale et de contrôle en laboratoire: 3,3 M€
- ◆ les frais de déplacement inspections, comités et commissions, travaux européens: 2 M€.

Intervention: 16,6 M€

L'enveloppe d'intervention se découpe en 6 composantes:

- ◆ les appels à projets (AAP) – recherche: l'AAP 2014 a représenté un montant de 2,5 M€ d'engagements en pluriannuel, dont 1,4 M€ versés dès 2014. Les versements correspondant aux appels à projets 2012 et 2013 se sont élevés à plus de 3 M€ en 2014
- ◆ l'appel à projets (AAP) – associations: la dépense liée à cet AAP a été comptabilisée sur 2015
- ◆ le financement du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et du réseau des Centres d'Évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP): 7,1 M€ auxquels s'ajoute 0,1 M€ pour le financement de 2 centres de matériovigilance
- ◆ les conventions de recherche hors appels à projets (HAP): 21 nouvelles conventions de recherche ont été signées en 2014 représentant un versement de 1,2 M€ s'ajoutant au financement d'une trentaine de conventions de recherche active en 2014, ce qui représente un montant global d'environ 1,5 M€ de versements 2014
- ◆ le financement des 2 plateformes en pharmaco-épidémiologie a été initié en 2014 à raison de 0,9 M€ pour chacune (1,8 M€ au total)
- ◆ la dotation aux provisions d'intervention (crédits non décaissables) pour 1,6 M€.

Investissement: 9,2 M€

- ◆ le plan d'équipement des laboratoires a représenté 0,2 M€
- ◆ les investissements informatiques ont traduit une montée en puissance progressive du schéma directeur des SI: 4,3 M€
- ◆ les investissements immobiliers: 4,6 M€.

Le compte financier 2014 et le budget prévisionnel 2015

CHARGES	Budget initial 2014	Compte financier 2014	Budget initial 2015	PRODUITS	Budget initial 2014	Compte financier 2014	Budget initial 2015
Personnel	81,0	79,1	80,3	Subventions de l'État	119,7	103,2	115,1
Fonctionnement	35,6	34,1	34,0				
Interventions	17,7	16,6	14,3	Autres ressources	11,6	19,2	11,0
				- dont taxes et redevances	0,5	4,9	0,0
				- dont EMA	6,8	8,6	7,5
				- dont autres ressources	4,3	5,6	3,5
TOTAL DES CHARGES	134,3	129,8	128,6	TOTAL DES PRODUITS	131,3	122,3	126,1
				Résultat prévisionnel : perte	3,0	7,4	2,5
TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat	134,3	129,8	128,6	TOTAL ÉQUILIBRE du compte de résultat	134,3	129,8	128,6

EMPLOIS	Budget initial 2014	Compte financier 2014	Budget initial 2015
Investissements	12,0	9,3	8,4



Préparation du contrat d'objectifs et de performance 2015-2018

L'Agence a engagé en 2014 avec les tutelles les travaux d'élaboration du contrat d'objectifs et de performance (COP) qui fixera les priorités de son action pour les années 2015 à 2018.

Les travaux de cadrage général du COP ont été engagés au printemps 2014 et les quatre orientations stratégiques qui structureront le COP ont été définies :

- ◆ garantir un haut niveau de sécurité sanitaire de tous les produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- ◆ favoriser un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé
- ◆ consolider les liens de l'ANSM avec les parties prenantes et améliorer leur implication
- ◆ renforcer l'efficacité de l'ANSM et poursuivre sa modernisation.

La signature du COP de l'Agence devrait intervenir à l'été 2015.

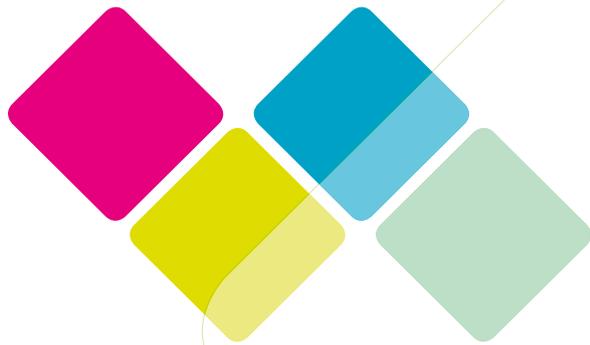
A nnexe

Panorama des textes nationaux et européens relatifs aux produits cosmétiques et de tatouage, parus en 2014

Médicaments

Textes européens

Règlement d'exécution (UE) n° 699/2014 de la commission du 24 juin 2014 concernant le design du logo commun destiné à identifier les personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public, ainsi que les exigences techniques, électroniques et cryptographiques permettant la vérification de son authenticité
Rectificatif au règlement d'exécution (UE) n° 699/2014 de la commission du 24 juin 2014 concernant le design du logo commun destiné à identifier les personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public, ainsi que les exigences techniques, électroniques et cryptographiques permettant la vérification de son authenticité (JO L 184 du 25.6.2014)
Décision d'exécution du Conseil du 25 septembre 2014 soumettant le 4-iodo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl phénéthylamine (25I-NBOMe), le 3,4-dichloro-N-[[1-(diméthylamino cyclohexyl) méthyl] benzamide (AH-7921), la 3,4-méthylènedioxyprovalérone (MDPV) et la 2-(3-méthoxyphényl)-2-(éthylamino cyclohexanone méthoxétamine) à des mesures de contrôle
Communication de la commission - Lignes directrices relatives au format et au contenu des demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et des demandes de dérogation ou de report, à la mise en œuvre de la vérification de conformité ainsi qu'aux critères d'évaluation concernant la pertinence des études menées
Rectificatif aux lignes directrices du 5 novembre 2013 concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain (JO C 343 du 23.11.2013)
Rectificatif à la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (JO L 174 du 1.7.2011)
Accord entre l'Union européenne et la Fédération de Russie concernant les précurseurs de drogues
Règlement (UE) n° 557/2014 du Conseil du 6 mai 2014 portant établissement de l'entreprise commune Initiative en matière de médicaments innovants 2 (essais cliniques)
Règlement délégué (UE) n° 622/2014 de la commission du 14 février 2014 portant dérogation au règlement (UE) n° 1290/2013 du Parlement européen et du Conseil définissant les règles de participation au programme-cadre pour la recherche et l'innovation « Horizon 2020 » (2014-2020) et les règles de diffusion des résultats en ce qui concerne l'entreprise commune pour l'initiative en matière de médicaments innovants 2 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)
Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE
Règlement délégué (UE) n° 357/2014 de la commission du 3 février 2014 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les situations dans lesquelles des études d'efficacité post-autorisation peuvent être requises
Résumé de l'avis du Contrôleur européen de la protection des données sur la proposition modifiée de directive de la commission relative à la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes publics d'assurance-maladie



Textes nationaux

Décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation établies en application du I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique
Décret n° 2014-1367 du 14 novembre 2014 relatif à l'exécution et à la sous-traitance des préparations magistrales et officinales
Arrêté du 14 novembre 2014 fixant la liste des préparations pouvant présenter un risque pour la santé mentionnées à l'article L. 5125-1-1 du code de la santé publique
Arrêté du 13 octobre 2014 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 modifié fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours
Caducité - Avis aux titulaires d'AMM et d'enregistrement (23/09/2014, site ANSM)
Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain – Avis aux demandeurs (septembre 2014, site ANSM)
Arrêté du 4 août 2014 portant classement sur la liste des substances vénéneuses (canagliflozine, défibrotide, macitentan, trastuzumab emtansine, turoctocog alfa, vilantérol, vortioxétine.)
Arrêté du 11 juillet 2014 portant classement sur la liste des substances vénéneuses (Veregen 10 %)
Arrêté du 6 juin 2014 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (baclofène)
Arrêté du 23 mai 2014 portant classement sur la liste des substances vénéneuses (afatinib, alogliptine, dabrafénib, pomalidomide, régorafénib, tériflunomide)
Arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
Arrêté du 14 avril 2014 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
Arrêtés portant additifs à la Pharmacopée
Arrêté du 6 février 2014 portant classement sur la liste des substances vénéneuses (morphine)
Arrêté du 6 février 2014 portant classement sur la liste des substances vénéneuses (pseudoéphédrine)
Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain

Produits biologiques

Textes européens

Directive 2014/110/UE de la commission du 17 décembre 2014 modifiant la directive 2004/33/CE en ce qui concerne les critères d'exclusion temporaire pour les candidats à des dons homologues

Décision d'exécution de la commission du 31 juillet 2014 autorisant des laboratoires situés en République de Corée à effectuer des tests sérologiques visant à contrôler l'efficacité des vaccins antirabiques [notifiée sous le numéro C(2014) 5352]

Textes nationaux

Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements

Décret n° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain

Arrêté du 6 novembre 2014 modifiant l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique

Arrêté du 4 novembre 2014 pris en application de l'article R. 1243-15 du code de la santé publique fixant les conditions d'expérience pratique requises pour l'accès aux fonctions de responsable de la préparation et de responsable du contrôle de la qualité dans les établissements mentionnés à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique

Arrêté du 4 novembre 2014 relatif au dépistage des maladies infectieuses lors des prélèvements à des fins thérapeutiques autologues prévu à l'article R. 1211-22-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques

Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules

Arrêté du 10 octobre 2014 relatif aux adaptations nécessaires à la prise en charge transfusionnelle des patients atteints ou suspectés d'être atteints d'une infection par le virus Ebola

Arrêté du 1^{er} août 2014 modifiant l'arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des organes pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé

Arrêté du 2 juin 2014 modifiant l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation

Arrêté du 7 avril 2014 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 modifié relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles

Arrêté du 4 avril 2014 établissant des procédures d'information pour l'échange entre États membres de l'Union européenne d'organes humains destinés à la transplantation

Décision n° 2014-412 QPC du 19 septembre 2014 (transfusion sanguine et protection des données personnelles)

Décision du 12 février 2014 fixant le modèle type de rapport de synthèse annuel des effets indésirables et des incidents prévu à l'article R. 1211-45 du code de la santé publique

Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Textes européens

Directives d'adaptation au progrès technique relatives à des substances utilisées dans des dispositifs médicaux

Textes nationaux

Décret n° 2014-1525 du 17 décembre 2014 relatif à la reconnaissance des prescriptions de dispositifs médicaux établies dans un autre État membre de l'Union européenne

Décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L. 161-38 du code de la Sécurité sociale

Décisions de renouvellement d'agrément d'organismes chargés du contrôle de qualité externe de dispositifs médicaux

Décision n° 2014-389 QPC du 4 avril 2014 (SYNDICAT NATIONAL DES MÉDECINS BIOLOGISTES, analyses biologie médicale)

Produits cosmétiques et de tatouage

Textes européens

Décision de la commission du 9 décembre 2014 établissant les critères écologiques pour l'attribution du label écologique de l'Union européenne aux produits cosmétiques à rincer [notifiée sous le numéro C (2014) 9302]

Règlement (UE) n° 1003/2014 de la commission du 18 septembre 2014 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Règlement (UE) n° 1004/2014 de la commission du 18 septembre 2014 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Rectificatif au règlement (UE) n° 866/2014 de la commission du 8 août 2014 modifiant les annexes III, V et VI du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (JO L 238 du 9.8.2014)

Règlement (UE) n° 866/2014 de la commission du 8 août 2014 modifiant les annexes III, V et VI du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Règlement (UE) n° 358/2014 de la commission du 9 avril 2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

Textes nationaux transversaux

LOI n° 2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé

Décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières

Textes nationaux taxes et redevances

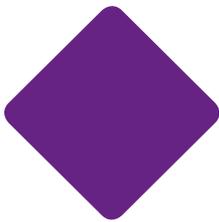
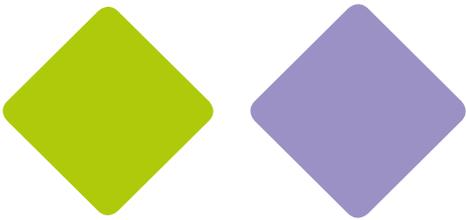
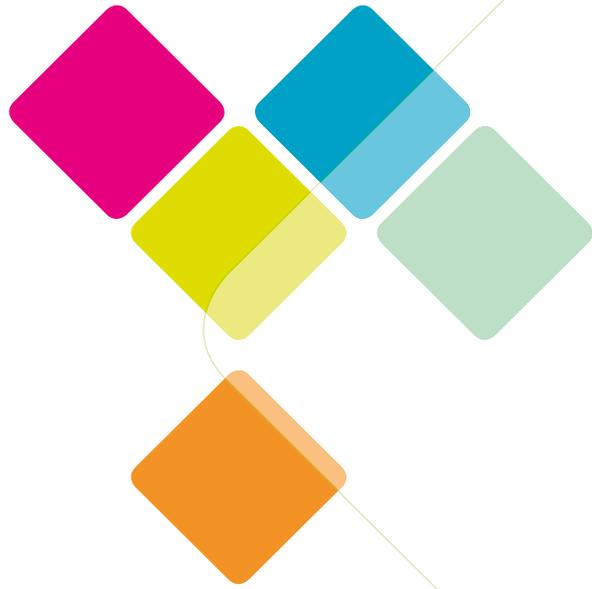
Arrêté du 28 mai 2014 fixant le modèle du formulaire « Contributions dues par les entreprises relevant du secteur pharmaceutique - Acompte dû au 1^{er} juin »

Arrêté du 15 mai 2014 fixant le modèle du formulaire « Contribution sur les dépenses de promotion des dispositifs médicaux - Entreprises fabriquant ou distribuant des produits et prestations »

Arrêté du 15 mai 2014 fixant les modèles des formulaires « Contribution sur les dépenses de promotion des médicaments - Entreprises de l'industrie pharmaceutique » et « Contribution sur les dépenses de promotion des médicaments - Document commun à remplir par l'entreprise consolidante et à joindre à la déclaration pour bénéficier d'un report d'abattement »

Arrêté du 15 mai 2014 fixant le modèle de formulaire « Contribution sur le chiffre d'affaires - Entreprises de l'industrie pharmaceutique »

Arrêté du 15 mai 2014 fixant le modèle du formulaire « Contribution dite "sur les ventes directes" - Entreprises de l'industrie pharmaceutique »





Réalisation : **Parimage**
Crédits photos : **ANSM, Bruno Beucher, Fotolia**
Impression : **Bialec**
Juin 2015



143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0) 1 55 87 30 00
ansm.sante.fr
twitter.com/ansm