ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



RAPPORT D'ACTIVITÉ 2019





sommaire

ÉDITORIAL 4

TEMPS FORTS 2019 6

CHIFFRES CLÉS 2019 8

1 | NOTRE ÉTABLISSEMENT 12

2 | NOS ÉCHANGES AVEC NOTRE ENVIRONNEMENT 20

3 | NOTRE ACTIVITÉ 52

- Assurer la sécurité des produits de santé 54
- Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique 136

4 | NOS RESSOURCES 164

GLOSSAIRE 186

ANNEXES 190



Catherine DE SALINS
Présidente du Conseil
d'administration de l'ANSM



Dominique MARTIN
Directeur général
de l'ANSM

édito

Une Agence engagée à l'écoute de ses usagers

2019 a été la première année de mise en œuvre du nouveau Contrat d'objectifs et de performance de l'Agence (COP), signé avec la ministre des Solidarités et de la Santé en mai 2019. Il fixe les grandes orientations stratégiques de l'Agence jusqu'en 2023, au premier rang desquelles l'ouverture aux parties prenantes et le renforcement de la transparence.

La poursuite et l'accélération de cette stratégie d'ouverture pour répondre aux attentes de la société ont marqué très concrètement l'activité et le fonctionnement de l'Agence durant toute l'année.

La réforme des instances consultatives de l'ANSM est la pierre fondatrice de cet engagement, qui vise à prendre en compte, de façon plus systématique et intégrée, la pluralité des expertises, et en particulier l'expérience patient. **Désormais les usagers du système de santé font partie intégrante des 15 comités scientifiques permanents créés en juillet 2019** et dont les travaux ont démarré en septembre 2019. Sur les 291 membres nommés, 40 représentent des associations d'usagers. **Il en est de même au sein du Comité "information sur les produits de santé",** dédié spécifiquement aux questions d'information et de communication et dont la première réunion s'est tenue en octobre 2019.

D'autres initiatives témoignent de l'ouverture de l'Agence vers une prise de décision éclairée de la pluralité des points de vue :

sept auditions publiques ont par exemple été organisées en 2019 sur des sujets qui mobilisent fortement l'opinion publique, à l'instar de celle sur les implants mammaires texturés, ainsi que de nombreuses réunions de concertation avec les parties prenantes. Le partenariat très étroit avec le Collège de la médecine générale (CMG), qui s'organise au travers de rendez-vous réguliers, a également permis d'associer les médecins généralistes aux actions et décisions de l'Agence et à l'Agence d'intervenir auprès des praticiens lors du congrès annuel du CMGF. L'avis et l'expertise des pharmaciens sont également sollicités dès qu'une recommandation impacte leurs pratiques et leurs liens avec les patients. Les échanges sont donc fréquents entre l'Agence, le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens et les représentants syndicaux des pharmaciens.

Cette démarche d'ouverture s'articule de façon très étroite avec la politique de communication et d'information de l'Agence et la diffusion de la culture de la gestion du risque (GDR). **Portée par le COP, cette approche focalise toutes les actions et décisions de l'ANSM sur la sécurité du patient qui utilise les produits de santé et non pas seulement sur la sécurité des produits de santé.** Elle imprègne progressivement toutes les activités de l'Agence.

La stratégie d'ouverture fait par ailleurs écho au projet d'évolution de l'Agence engagé en 2019, qui vise à mettre en place une organisation encore plus ouverte sur l'extérieur, afin de mieux intégrer les interlocuteurs que sont professionnels et usagers, dans les activités. En interne, des conférences animées par des sociologues et des philosophes tout au long de l'année ont visé à mieux faire partager aux équipes les enjeux de cette évolution majeure de l'Agence, à prendre du recul et à permettre aux agents de mieux comprendre les transformations en cours dans l'environnement de l'Agence et de la santé publique.

Au-delà de ses activités dites "classiques", l'Agence s'investit de plus en plus sur des priorités de santé publique. Cela a été par exemple le cas en 2019, au sujet des erreurs médicamenteuses, qui a été traité de façon innovante, à travers le premier Hackathon dédié à ce sujet, en partenariat avec le CMG, l'Université Paris-Est Créteil, les centres régionaux de pharmacovigilance et l'ASIP-Santé.

En parallèle, le virage vers une politique volontariste de publications des données de l'Agence a été amorcé en 2019. Cette politique se traduit largement au travers du Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID), annexé au COP 2019-2023. **L'objectif à terme est la mise en ligne proactive et progressive des données et documents de l'Agence, dans le respect de ce que la loi autorise à communiquer, afin de mieux faire connaitre les actions de l'Agence, valoriser son expertise et favoriser l'exploitation de ses données.** Pour permettre leur appropriation par tous les publics, les données sont accompagnées d'éléments de pédagogie. Plus de 100 documents communicables ont ainsi été publiés entre avril et décembre 2019 et les travaux préparatoires à la publication des données brutes de pharmacovigilance, d'hémovigilance, des erreurs médicamenteuses et des données concernant les essais cliniques ont été menés en 2019.

L'accès à l'innovation fait également partie des grands chantiers de l'Agence, qui se mène essentiellement dans le cadre de ses activités européennes dont le renforcement a été poursuivi, tant en matière de ressources humaines que d'amélioration des procédures. **L'Agence développe une politique volontariste à la fois quantitative (nombre de dossiers européens instruits par l'Agence) et qualitative (poids de nos opinions dans le débat européen).** L'ANSM est la première agence européenne à avoir mis en place une phase pilote concernant la demande d'autorisation initiale pour les investigations cliniques portant sur les dispositifs médicaux.

Afin d'améliorer le service rendu aux usagers et notamment de réduire les délais d'instruction des demandes, l'ANSM a fait évoluer certaines de ses procédures. Ainsi les nouvelles procédures "fast track" pour les autorisations d'essais cliniques, le dispositif e-Saturne pour les ATU nominatives ou encore la mise en place d'une plateforme "démarche simplifiée" pour les établissements pharmaceutiques ont été mis en service en 2019.

Dans la perspective d'être toujours plus au service de ses parties prenantes et à leur écoute, l'ANSM a de nouveau prouvé son engagement dans sa démarche Qualité et a obtenu le renouvellement du certificat ISO 9001 en janvier 2020 sur le périmètre "Gérer le risque".

Le déploiement massif du télétravail en 2019 a eu un fort impact sur la capacité de l'Agence à assurer la continuité de ses missions dans les récentes situations auquel le pays a été confronté, parmi lesquelles la grève des transports fin 2019.

L'année 2019 a également été marquée par l'ouverture du procès Médiator au Tribunal de grande instance de Paris, qui s'est tenu du 23 septembre 2019 au 6 juillet 2020. Par la voix de son Directeur général, l'ANSM a participé tout au long du procès aux débats judiciaires dans la transparence la plus totale, afin de concourir à la manifestation de la vérité et d'assumer sa responsabilité d'établissement public.

La préoccupation constante et quotidienne de l'ANSM et de ses agents est d'assurer la sécurité des patients. Le haut niveau d'expertise des équipes de l'Agence et leur capacité à faire face aux situations de crise qui génèrent souvent des attentes nouvelles, tout en assurant l'ensemble des missions de l'ANSM, méritent d'être salués. Ces équipes sont les acteurs des profondes évolutions en cours pour ouvrir l'Agence aux différents publics et s'adapter aux nouveaux enjeux de la sécurité sanitaire.

Temps forts
2019

Certification ISO 9001
sur le périmètre de la gestion des risques
(janvier)

Mise en place de l'application e-Saturne
permettant un traitement informatisé des demandes d'ATU nominatives
(mars)

Retrait du marché des implants mammaires à enveloppe texturée
(avril)



Signature du Contrat d'objectifs et de performance 2019-2023
(mai)

2019
2023



Cannabis médical : l'Agence souscrit aux préconisations du Comité scientifique temporaire (juillet) **- Autorisation de l'usage médical du cannabis inscrite dans la loi** (article 43 loi n°2019-1446 de financement de la sécurité sociale)



Réforme des instances :
mise en place des nouveaux comités scientifiques et du Comité d'information sur les produits de santé
(juillet et septembre)

Organisation d'un hackhaton
sur les erreurs médicamenteuses avec le CMG et l'UPEC
(septembre)

HACKATHON "E-MED"
EDITION 2019



Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :
fin du libre accès
(décembre)

Chiffres clés
2019

NOS ÉCHANGES AVEC NOTRE ENVIRONNEMENT

1 537
DPI contrôlées
dans le cadre du contrôle interne de l'application des règles déontologiques

2 394
contributions et analyses déontologiques

11
Comités scientifiques spécialisés temporaires créés

3,7 millions
de visiteurs uniques sur le site internet de l'ANSM

138
points d'information
et **13** communiqués de presse publiés

40 085
abonnés LinkedIn et
22 722 abonnés Twitter

ASSURER LA SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

37 nouvelles SRE traitées en 2019 avec une moyenne de **42 SRE** en cours

MÉDICAMENTS

59 177
cas d'effets indésirables
ont été recueillis et enregistrés par les CRPV
dont **7 802** effets déclarés par des patients

51 807
cas d'effets indésirables
ont été déclarés *via* les laboratoires pharmaceutiques

86
enquêtes de pharmacovigilance
étaient en cours en 2019 avec **6** nouvelles enquêtes ouvertes

2 180
signalements d'erreurs médicamenteuses
ou de risques d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés à l'ANSM

1 504
signalements de ruptures de stock
et de risque de ruptures ont été gérés par l'ANSM, avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables

2 102
signalements de défauts qualité

PRODUITS SANGUINS

6 838
effets indésirables
ont été déclarés en hémovigilance chez des donneurs de produits sanguins labiles

7 700
effets indésirables
ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de produits sanguins labiles

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

18 994
effets indésirables
ont été déclarés en matériovigilance dont **553** reçus de patients et associations de patients

1 628
effets indésirables
ont été déclarés en réactovigilance

INSPECTIONS ET CONTRÔLES EN LABORATOIRE

660
inspections
ont été réalisées en 2019 dont :
- 10 % d'inspections inopinées
- 6 % d'inspections réalisées à l'étranger

4 387
bulletins d'analyse
issus des travaux en laboratoire ont été produits

FACILITER L'ACCÈS À L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

813
essais cliniques autorisés
pour les médicaments et **99**
pour les DM et DMDIV

19
dossiers d'AMM
en procédure centralisée attribués à la France

20
nouvelles ATU de cohorte
octroyées et **3 766** patients nouvellement inclus dans le dispositif

France rapporteur ou co-rapporteur pour
88
PIPs

26 528
ATU nominatives octroyées

n°1
La France est le 1er État membre libérateur de lots de vaccins sur les marchés français et européen

1 016
AMM et enregistrements
délivrés par l'ANSM en 2019 (procédure nationale et procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle)

NOS RESSOURCES

912
ETPT autorisés

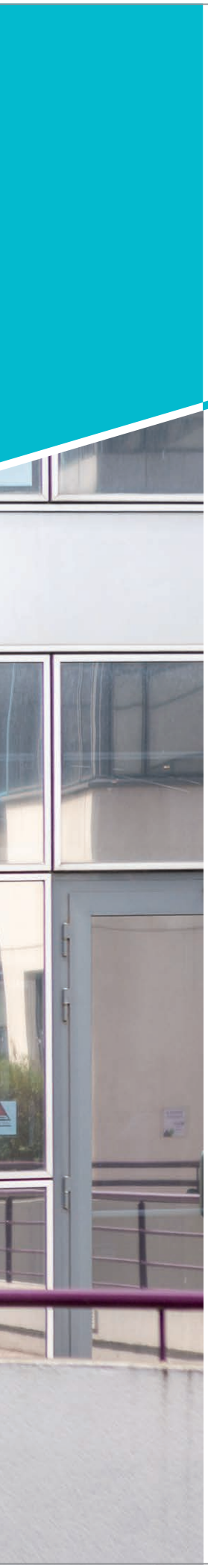
120,55 M€
de budget



1

Notre établissement





sommaire

L'ANSM en bref 14

Les instances de gouvernance 18

Le Contrat d'objectifs et de performance 19

L'ANSM en Bref

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Elle assure, au nom de l'État, la sécurité des produits de santé et favorise l'accès à l'innovation thérapeutique. Elle agit au service des patients, aux côtés des professionnels de santé et en concertation avec leurs représentants respectifs présents dans toutes les instances de l'Agence.

Au travers de son évaluation, de son expertise et de sa politique de surveillance, l'ANSM s'assure que les produits de santé disponibles en France soient sûrs, efficaces, accessibles et bien utilisés.

Ses missions sont de :

- **Autoriser la mise sur le marché** des médicaments et des produits biologiques,
- **Surveiller l'ensemble des produits de santé** tout au long de leur cycle de vie,
- **Étudier les impacts** de leur utilisation,
- **Recueillir et analyser** les déclarations d'effets indésirables,
- **Contrôler la qualité des produits** dans ses laboratoires,
- **Inspecter les sites de fabrication et de distribution**.

Ses priorités d'actions sont inscrites dans le Contrat d'objectifs et de performance qu'elle signe avec l'État[1].

L'ANSM est fortement impliquée dans les travaux européens et internationaux. Ses activités s'inscrivent très largement dans le cadre de procédures européennes et ses travaux sont menés en coordination avec l'Agence européenne des médicaments, la Commission européenne et les autres agences nationales de l'Union européenne. Elle collabore également avec les organismes de santé internationaux[2].

L'ANSM est dotée d'un Conseil d'administration[3], d'un Conseil scientifique[3] et d'instances consultatives[4]. Elle s'appuie également sur un Comité et un Service de déontologie de l'expertise[5] qui contribuent à garantir l'indépendance et l'impartialité de ses décisions.

Elle est implantée sur trois sites, à Saint-Denis (siège), Lyon et Vendargues (laboratoires).

LES PRODUITS DE SANTÉ SOUS COMPÉTENCE DE L'ANSM



Médicaments

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



Produits biologiques

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



Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

- Dispositifs thérapeutiques, de diagnostic et de diagnostic *in vitro*, plateaux techniques et logiciels médicaux



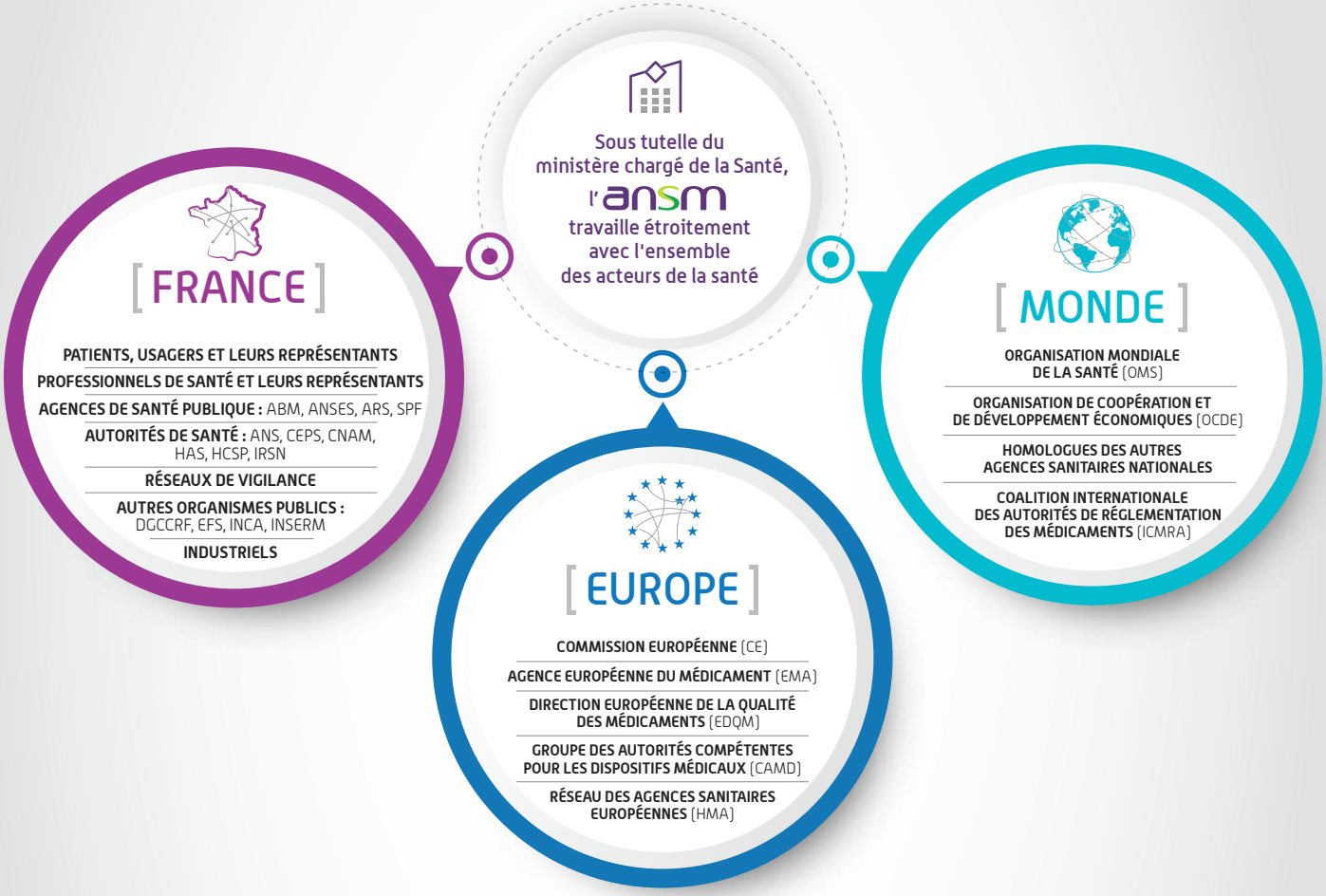
Produits cosmétiques et de tatouage

Une Agence certifiée ISO 9001 version 2015 sur les activités suivantes

- Surveiller les produits de santé
- Traiter les situations à risque élevé
- Contrôler les produits de santé
- Inspecter
- Lutter contre les pénuries des médicaments

(1) Voir "Le Contrat d'objectifs et de performance 2019-2023", page 12. **(2)** Voir "Les échanges européens et internationaux", p 45. **(3)** Voir "Les instances de gouvernance", page 18. **(4)** Voir "Les travaux des instances consultatives", page 24. **(5)** Voir "Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques", page 28.

LA PLACE DE L'ANSM DANS LE SYSTÈME DE SANTÉ



ABM : Agence de la biomédecine

ANS : Agence du numérique en santé

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS : Agences régionales de santé

CEPS : Comité économique des produits de santé

Cnam : Caisse nationale de l'Assurance Maladie

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

EFS : Etablissement français du sang

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

INCa : Institut National du Cancer

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

SPF : Santé publique France

Organigramme à septembre 2020



Dominique MARTIN
Directeur général

Contrôle budgétaire

Agence comptable



Rose-Marie TUNIER
Direction de la communication et de l'information (DIRCOM)



Carole LE SAULNIER
par interim
Service de déontologie de l'expertise (DEONTO)

Secrétariat des instances

Contrôle interne comptable et budgétaire

Responsable de la sécurité des systèmes d'information, délégué pour la défense et la sécurité et officier de sécurité



Sandrine GABOREL
Directrice déléguée aux ressources



Hélène POIRIER
Direction des ressources humaines (DRH)



Béatrice ESCANDE
Direction de l'administration et des finances (DAF)



Evelyne DUPLESSIS
Directrice déléguée à l'informationnel & pilotage

Audit, qualité, performance, MOA stratégie



Raphaël MARTIN
Direction des systèmes d'information (DSI)



David MORELLE
Direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR)

Mahmoud ZUREIK
EPI-PHARE
GIS Epidémiologie

Conseil d'administration

Conseil scientifique



Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL
Directrice générale adjointe chargée des opérations

Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR)

Centre de pilotage de la stratégie européenne (CPSE)

DIRECTIONS MÉTIERS



Carole LE SAULNIER
Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)



Élodie CHAPEL
Direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI)



Céline MOUNIER
Direction de la surveillance (SURV)



Bernard CELLI
Direction de l'inspection (DI)



Françoise DUPERRAY
Direction des contrôles (CTROL)

DIRECTIONS PRODUITS



Lotfi BOUDALI
Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques (DNCOH)



Jean-Michel RACE
Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO)



Philippe VELLA
Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURHO)

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (INFHEP)



Valérie SALOMON
Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations (GENER)



Thierry SIRDEY
Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro (DMCDIV)

Les instances de gouvernance

Le Conseil d'administration

Le Conseil d'administration de l'ANSM a été renouvelé en 2018 pour une durée de 3 ans. Sa nouvelle composition prend en compte les nouvelles dispositions du décret relatif à l'égal accès des femmes et des hommes aux conseils d'administration (décret n°2017-1781 du 27 décembre 2017).

Sa Présidente est Madame Catherine de Salins.

Il est composé de 27 membres parmi lesquels une place importante est accordée aux parlementaires, aux professionnels de santé et aux représentants des patients[1].

Les voix sont réparties à parité entre les représentants de l'État (9 membres, 18 voix) et les 18 autres membres disposant chacun d'une voix.

En dehors des représentants du personnel de l'Agence qui sont élus, les membres du Conseil d'administration sont nommés par le ministre chargé de la Santé. À l'exception des parlementaires, leur mandat est de 3 ans, renouvelable une fois.

Le Conseil d'administration fixe les orientations de la politique de l'Agence et adopte le budget. Il s'est réuni à 3 reprises en 2019 (mars, juin et novembre).

Le Conseil scientifique

Le Conseil scientifique de l'ANSM constitué en 2012 a été renouvelé en 2015 pour une durée de 3 ans.

Son mandat s'est achevé en septembre 2018. Il est en cours de renouvellement.

Il est composé de 16 membres choisis en raison de leur domaine de compétence, parmi lesquels figurent des personnalités scientifiques étrangères.

- 10 membres nommés par arrêté du ministre chargé de la Santé sur proposition du Directeur général de l'ANSM, en fonction de leur expertise scientifique dans le domaine des produits de santé, pour une durée de 3 ans renouvelable et après une procédure d'appel à candidatures effectuée par l'Agence.
- 6 personnalités scientifiques nommées par arrêté du ministre chargé de la Santé sur avis du ministre chargé de la Recherche, en fonction de leur expertise dans le domaine des produits de santé, pour une durée de 3 ans renouvelable.

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.

(1) Liste complète des membres en annexe 1, page 191.

Le Contrat d'Objectifs et de Performance 2019-2023

Le deuxième Contrat d'Objectifs et de Performance (COP), conclu entre le ministère des Solidarités et de la Santé et l'ANSM fixe les grandes orientations stratégiques de l'Agence pour les cinq prochaines années (2019 à 2023). Il s'inscrit dans la mise en œuvre de la stratégie nationale de la santé (SNS), définie par le Gouvernement pour la période 2018-2022 et participe au premier engagement prioritaire du projet "Ma santé 2022" : "Favoriser la qualité et replacer le patient au cœur du soin". Le COP met en valeur quatre axes stratégiques déclinés en 21 objectifs majeurs, eux-mêmes déclinés en actions opérationnelles. 24 indicateurs de suivi, de nature qualitative ou quantitative, permettent de suivre la mise en œuvre.

Les objectifs et actions ont été élaborés avec les différentes administrations centrales, sous le pilotage de la Direction générale de la santé et avec un appui de l'IGAS. Les parties prenantes ont également été consultées sur les grands axes stratégiques.

L'évaluation de la mise en œuvre du COP sera présentée chaque année devant le Conseil d'administration de l'ANSM et rendue publique.

Axe stratégique n°1 : Développer l'ouverture de l'Agence aux parties prenantes et renforcer la transparence sur ses travaux

Le nouveau cadre de la stratégie nationale de santé (2018-2022) et l'engagement collectif "Ma santé 2022" confortent l'orientation majeure amorcée par l'ANSM visant à placer le patient au centre de ses actions de sécurité. Dans ce cadre et en concertation avec le ministère chargé de la Santé, l'Agence doit continuer à tisser des relations constructives, de confiance et inscrites dans la durée avec ses usagers : patients, professionnels de santé et industriels.

Axe stratégique n°2 : Inscrire la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes les missions de l'Agence

L'ANSM met en place une démarche de gestion du risque imprégnant toutes ses actions et décisions. Cette démarche, appliquée à la sécurité sanitaire, en s'appuyant sur une attention particulière aux usagers, vise à empêcher la survenue ou, à défaut, à réduire à un niveau acceptable les risques d'événements indésirables associés aux soins, et en particulier aux produits de santé.

Axe stratégique n°3 : Renforcer et stabiliser le positionnement de l'Agence pour l'accès à l'innovation dans l'environnement européen

L'ANSM est un maillon essentiel pour accompagner le développement et faciliter la mise à disposition des produits de santé innovants dans des conditions assurant la sécurité des patients. Aujourd'hui, les activités d'accompagnement de l'innovation s'inscrivent très largement dans le cadre des procédures européennes. Dans ce cadre, l'Agence doit renforcer son positionnement européen pour l'accès précoce et sûr à l'innovation.

Axe stratégique n°4 : Stabiliser la performance et l'efficience de l'établissement

La performance du service public attendu de l'Agence consiste à délivrer des services plus sûrs et plus efficaces répondant aux attentes des publics auxquels ils s'adressent. Il s'agit de garantir à l'ensemble des citoyens la qualité et la sécurité des produits de santé ainsi que l'accès rapide aux produits les plus récents qui sont porteurs d'amélioration pour les patients. Pour atteindre ces finalités, l'ANSM s'engage à réaliser un grand nombre d'actions.

COP 2019 2023

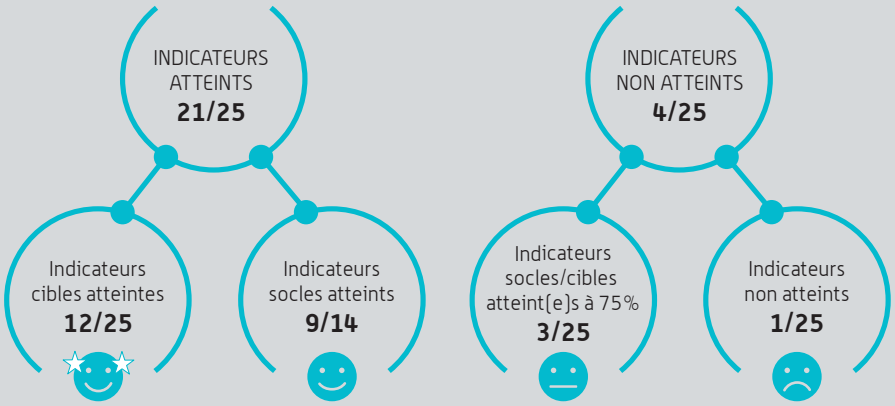
Retrouvez le bilan complet 2019 des indicateurs de suivi en annexe 2, page 192 (résultats au 31 décembre 2019)

COP 2019 2023

Retrouvez les indicateurs classés par activité au fil des pages du rapport

BILAN 2019 DES INDICATEURS DE SUIVI

Dans le bilan de 2019, les résultats sont donnés sur 25 indicateurs et non 24 car deux indicateurs présentant une cible différente ont été dédoublés (n°14 et n°20). Par ailleurs, l'indicateur n°21 (Taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe) n'a pas été compté car son résultat est une mesure de référence pour les années à venir et non un résultat.



2

Nos échanges avec notre environnement





sommaire

Regards croisés 22

Les travaux des instances consultatives 24

Indépendance et impartialité : les obligations déontologiques 28

Dialogue et partage de l'information avec les parties prenantes 31

Mise à disposition des données de l'Agence 40

Les activités juridiques et réglementaires 43

Les échanges européens et internationaux 45



Paul Frappé
Président du Collège de la Médecine Générale

regards croisés



Gérard Raymond
Président de France Assos Santé



Christelle Ratignier-Carbonneil
Directrice générale adjointe de l'ANSM

Quelles évolutions avez-vous perçues en 2019 dans la façon dont l'Agence travaille avec les représentants des patients/ des professionnels de santé ?

Paul Frappé : *Tout d'abord, nous constatons que l'ANSM devient un vecteur important de dialogue entre les professionnels de santé et les patients, par l'intermédiaire des associations. En effet, elle nous permet de nous rencontrer et ainsi d'échanger lors des réunions qu'elle organise.*

Par ailleurs, le Collège de la Médecine Générale observe une augmentation du nombre des sollicitations émanant de l'ANSM depuis 3 ans. La nature de ces sollicitations a, elle aussi, évolué. Il s'agit désormais moins de nous demander des avis ponctuels que de collaborer ensemble et de co-construire une réponse la plus adaptée.

Gérard Raymond : *Nous avons également observé depuis quelques années la volonté d'ouverture de l'ANSM et notamment sa volonté de développer le dialogue avec les patients. L'introduction depuis 2019 d'un représentant de patient dans toutes ses instances en est une illustration.*

Cependant, nous nous heurtons parfois à des difficultés de compréhension à propos des rôles de chacun. Il est nécessaire pour chacune des parties prenantes de connaître les attentes et les rôles de chacun, ce qui les caractérise et les différencie les unes par rapport aux autres. Cela permettra une meilleure collaboration.

Christelle Ratignier-Carbonneil : *Il est important de pouvoir réunir l'ensemble des parties prenantes dans une même entité afin de faciliter cette intercompréhension. Tous les angles de vue sont importants, complémentaires, et nous permettent d'apprendre les uns des autres.*

À ce titre, l'évolution des instances[1], en particulier celle des CSP (Comités scientifiques permanents) est un processus important.

Et je me réjouis de voir qu'au sein de l'Agence, échanger avec les professionnels de santé et les patients est de plus en plus systématique. Malgré les difficultés, nous arrivons à avancer et à décider ensemble de mesures de sécurité efficaces. Au-delà de la sécurité des produits de santé, c'est la sécurité des patients qui importe.

Sur quels dossiers en particulier avez-vous travaillé en collaboration en 2019 ?

P.F. : *Parmi les dossiers marquants que nous avons eu à traiter en 2019, nous pouvons citer les sartans[2], le cannabis thérapeutique[3], les implants mammaires[4] ou encore le dossier des médicaments à base d'argile. La participation de représentants de médecins au Conseil d'administration de l'ANSM et la participation de l'ANSM au Congrès de la médecine générale et aux Régionales sont aussi des temps forts de notre collaboration. Enfin, le hackathon[5] organisé par l'ANSM, le CMG et l'UPEC en septembre 2019, traduit bien le dynamisme de nos échanges, avec la mobilisation d'une grande diversité de profils et de classes d'âge.*

G.R. : *Nous avons collaboré sur des sujets transversaux mais aussi sur des sujets spécifiques afin d'apporter la vision des patients, comme sur le sujet Levothyrox par exemple. Plus généralement, nous avons travaillé sur des tensions d'approvisionnement de médicaments.*

Par ailleurs, nous avons eu un rôle de relais important et dans les deux sens : transmettre à l'ANSM les remontées du terrain et à l'inverse, diffuser les messages d'alerte ou de réduction des risques de l'ANSM auprès du terrain.

C.R.-C. : *Nous pouvons évoquer, par exemple, le sujet dialysat[6] qui fut un dossier à traiter en urgence avec un enjeu important de continuité des soins. La clé qui a permis de traiter rapidement la situation a été de réunir tous les acteurs, professionnels de santé et association de patients.*

La tension d'approvisionnement sur les corticoïdes[7], qui a duré plusieurs mois, est un autre exemple. Malgré une réelle raréfaction de l'offre, nos échanges nous ont permis d'avancer.

Le dossier de la pompe Medtronic[8] ou encore celui de Sinemet, avec une forte implication de l'association France Parkinson, sont également des sujets importants de collaboration en 2019.

Ces exemples montrent que nous sommes de moins en moins dans une implication ponctuelle de nos parties prenantes mais dans une démarche de co-construction dans le respect des périmètres de chacun. Cela nous permet d'adopter des positions plus adaptées et plus compréhensibles pour nos publics.

Quelles évolutions entrevoyez-vous et souhaitez-vous concernant la façon dont l'Agence travaille en concertation avec les parties prenantes ?

G.R. : *Ces dernières années ont été consacrées à la mise en place de cette collaboration. L'enjeu des prochaines années sera l'approfondissement et l'amélioration de nos méthodes de travail. Nous devons encore apprendre à mieux nous connaître afin de réduire les interrogations et les incompréhensions qui subsistent. Il faudrait également parvenir à travailler plus en profondeur et pas seulement dans l'urgence. Les années à venir devraient nous permettre de gagner en efficacité. Enfin, un troisième enjeu est celui de l'ouverture à la citoyenneté. Les initiatives de l'ANSM permettent une connaissance mutuelle des parties prenantes, il est également important que les citoyens connaissent eux aussi l'ANSM.*

P.F. : *Le fait que chacun puisse bien tenir son rôle est en effet un enjeu important. Nous, généralistes, devons rester généralistes. Face à la multiplication des sollicitations, nous devons réussir à mieux nous organiser, à moins travailler par à-coups et dans l'urgence mais davantage dans la continuité. Bien sûr il y aura toujours des avis urgents à donner mais il faudrait parvenir à programmer davantage les travaux. Plus concrètement, nous pourrions travailler à la construction d'un réseau de correspondants régionaux ou encore à la tenue d'un nouveau hackathon.*

C.R.-C. : *Il faut effectivement que nous arrivions à mieux anticiper. Nous sommes toutefois une autorité sanitaire qui gère de l'urgence, cela ne pourra pas disparaître. Cependant, afin de mieux structurer nos travaux, nous pouvons imaginer par exemple une réunion mixte des deux comités d'interface[9] une fois par an.*

Je pense que nous allons dans la bonne direction, vers une collaboration dans le respect des positions et des missions de chacun. Cet état d'esprit a acquis une position forte dans la culture de l'Agence. Je ne conçois pas notre mission en dehors de l'implication des patients et des professionnels de santé. Continuons donc encore plus et encore mieux.

(1) Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 24. **(2)** Lire aussi "Évaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques", page 130. **(3)** Lire aussi "Décision de mettre en place une expérimentation du cannabis à visée thérapeutique", page 25. **(4)** Lire aussi "Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché", page 103. **(5)** Lire aussi "Organisation d'un hackathon en partenariat avec le CMG et l'Université Paris-Est Créteil sur Les erreurs médicamenteuses en ville", page 41. **(6)** Lire aussi "Réunions d'échanges et investigations sur l'utilisation de dialysat au citrate chez les patients hémodialysés", page 36. **(7)** Lire aussi "Tensions d'approvisionnement sur les spécialités à base de prednisone et de prednisolone par voie orale", page 58. **(8)** Lire aussi "Organisation d'une première réunion institutionnelle avec l'ensemble des parties prenantes concernées par l'arrêt de fabrication de la pompe à insuline implantable MedtronicMiniMed", page 37. **(9)** Lire aussi "Une concertation renforcée avec les parties prenantes", page 35.

Les travaux des instances consultatives

Le mandat des 3 commissions consultatives, 24 groupes de travail et 4 comités techniques avec les réseaux de vigilance créés en 2016, s'est achevé en juin 2019. Ces instances ont été remplacées par 15 comités scientifiques permanents créés en juillet 2019 dont les travaux ont démarré en septembre 2019 et 1 Comité d'information des produits de santé dont la première réunion s'est tenue en octobre 2019.

La réforme des instances consultatives de l'ANSM s'inscrit dans le cadre de sa stratégie d'ouverture vers la société civile et de prise en compte de la pluralité des expertises. Désormais les usagers du système de santé sont intégrés dans toutes les instances consultatives d'expertise.

Les **15 comités scientifiques** permanents peuvent être consultés par le Directeur général de l'ANSM dès lors que l'instruction d'un dossier ou d'une question nécessite un avis d'experts collégial et complémentaire à l'évaluation interne, notamment du fait du caractère innovant des produits, de l'impact majeur de santé publique qu'ils présentent, ou dès lors qu'il s'agit d'avoir une meilleure connaissance des pratiques ou des conditions d'utilisation réelles des produits.

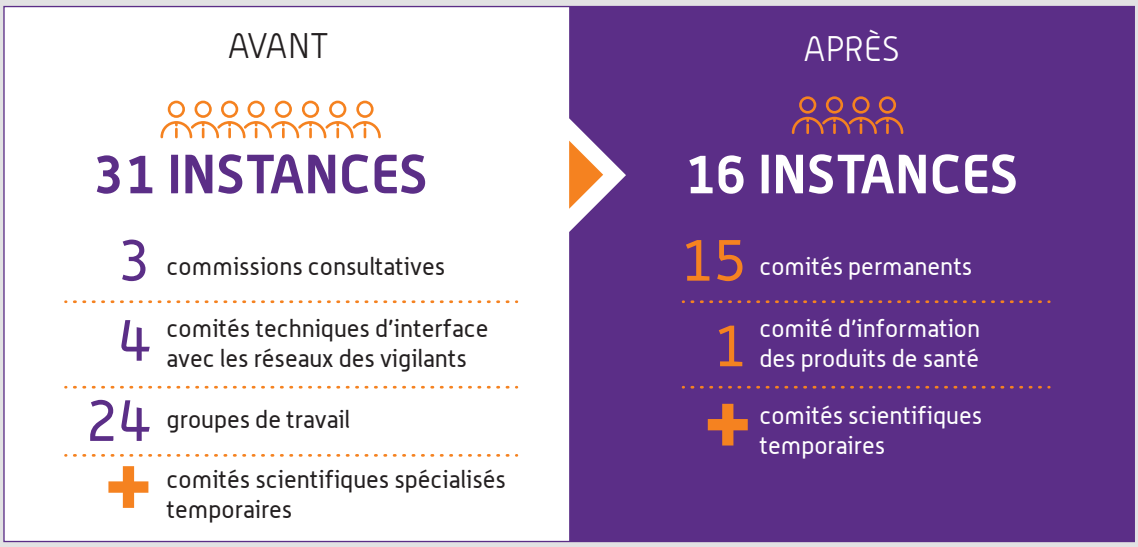
Ils sont composés chacun de 10 à 20 membres. Chaque comité compte dorénavant au moins 1 à 3 représentants d'associations d'usagers. Les membres des comités permanents sont nommés pour une durée de 4 ans et sont tous soumis aux règles déontologiques de l'ANSM.

Le Comité "Information sur les produits de santé" (CIPS) est dédié spécifiquement aux questions d'information et de communication sur les produits de santé. Il a pour mission, en lien avec les équipes de l'ANSM, de proposer des solutions innovantes pour l'ANSM et de participer à leur déploiement.

Pluridisciplinaire, il réunit quatre fois par an des représentants d'associations de patients, de professionnels de santé, d'agences étrangères et des experts en sciences sociales.

Les comités scientifiques temporaires sont des groupes d'experts externes, constitués expressément pour répondre à une problématique donnée. Ils ne se réunissent qu'un nombre de fois limité sur une période limitée dans le temps.

LA RÉFORME DES INSTANCES CONSULTATIVES



FAITS MARQUANTS

Création des Comités scientifiques permanents et premiers travaux

- Lancement d'un appel à candidatures le 27 février 2019.
- 291 membres nommés dont 40 représentants des associations d'usagers.
- Les travaux des 15 comités permanents ont débuté en septembre 2019.
- 31 réunions se sont tenues sur le dernier quadrimestre 2019.
- Une première enquête de satisfaction a été réalisée à la fin de l'année 2019 auprès des membres des comités afin d'évaluer la mise en place et le fonctionnement de ces nouveaux comités.

Décision de mettre en place une expérimentation du cannabis à visée thérapeutique

L'ANSM a initié ses travaux sur le cannabis thérapeutique en septembre 2018 par la création d'un comité (CSST) sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis à usage thérapeutique en France. Ce comité a examiné les données scientifiques convergentes qui montraient un intérêt du cannabis dans le traitement de certains symptômes de différentes pathologies, une demande de plus en plus forte des patients et de professionnels de santé et le fait que de nombreux pays dans le monde et en Europe avaient déjà mis en place le cannabis à usage médical.

En décembre 2018, le CSST a estimé qu'il était pertinent d'autoriser l'usage du cannabis médical pour les patients dans certaines situations cliniques (épilepsie, douleurs, soins palliatifs, spasticité douloureuse, soins de support en cancérologie). L'ANSM a souscrit à ces conclusions et a souhaité que soit mise en place une expérimentation afin d'évaluer, en situation réelle, la mise à disposition du cannabis à visée médicale et permettre ainsi de voir si cette mise à disposition pourra être ensuite généralisée.

L'expérimentation de l'usage médical du cannabis en France est prévue par la loi du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020.

Le 15 octobre 2019, le Directeur général de l'ANSM a nommé un nouveau Comité Scientifique Temporaire (CST) "Mise en œuvre de l'expérimentation du cannabis médical en France", composé de 23 personnes, professionnels de santé et patients, qui a pour mission de préciser les conditions de l'expérimentation et de la sécuriser au mieux. Le CST doit également établir la liste des centres de référence qui incluront les patients, situés sur tout le territoire français, en lien avec les différentes sociétés savantes des indications de l'expérimentation.

Plusieurs éléments permettront de garantir la qualité des médicaments utilisés : ils devront répondre à un cahier des charges précis sur les spécifications et la qualité des produits, les sites de production et de distribution pourront être contrôlés par l'ANSM et les laboratoires de l'ANSM réaliseront des contrôles sur les produits.

La prescription sera sécurisée : le traitement ne pourra être initié que par des médecins volontaires, préalablement et obligatoirement formés, exerçant dans des structures de référence prenant en charge les indications retenues. Le renouvellement des prescriptions pourra être réalisé par tout médecin en ville.

La dispensation sera également sécurisée : les pharmaciens de ville et les pharmaciens hospitaliers, également préalablement formés, dispenseront le cannabis dans le cadre de l'expérimentation. Le cannabis médical, comme tout stupéfiant, sera prescrit sur ordonnance sécurisée et stocké dans des coffres fermés à clé.

Concernant le suivi de l'expérimentation, un registre électronique, renseigné par les professionnels de santé, permettra de suivre la totalité des patients inclus. Ce registre permettra d'évaluer la faisabilité du circuit et son acceptabilité par les patients et également de recueillir des données sur les posologies dispensées, l'efficacité, les effets indésirables et le retentissement sur la qualité de vie.

L'expérimentation sur le cannabis médical devrait débuter fin 2020 / début 2021. Elle devrait durer 18 mois pendant lesquels 3 000 patients devront être suivis pendant au moins 6 mois.

Et encore

- **Réunion inaugurale du CIPS le 18 octobre 2019**
  Cette première séance a permis de rappeler les enjeux de la communication à l'ANSM et d'établir les thématiques du programme de travail du comité pour 2020.
- **Audition publique sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques**
  Suite à la publication du rapport de l'ANSM sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés pendant la grossesse à un antiépileptique, l'ANSM a réuni un comité d'experts chargé de rendre un avis sur le renforcement des mesures de réduction de ces risques nécessaires pour chaque antiépileptique commercialisé en France. Les membres ont pu entendre en audition publique avec retransmission en direct sur internet, les représentants des professionnels de santé et les représentants d'associations de patients exposés. Suite à ces auditions et prenant en compte le rapport de l'Agence et les mesures déjà prises pour le valproate, le comité a été amené à proposer une série de recommandations destinées à renforcer les mesures de réduction des risques pour les antiépileptiques autres que le valproate, notamment :
  - la mise en place d'un carnet de suivi pour les patientes atteintes d'épilepsie à partir de l'âge de 10 ans,
  - la mise en place de mesures spécifiques pour les antiépileptiques à risque malformatif augmenté avéré.
- **CSST "Consultation publique sur la place et l'utilisation des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice"**[1]

(1) Voir "Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché", page 103.

DONNÉES 2019

COP 2019 2023

Renforcer le caractère public des processus de décision

indicateur n°1

7 auditions publiques réalisées *(cible ≥ 6)*

Renforcer l'implication des parties prenantes dans le processus d'élaboration des décisions

indicateur n°4

Réalisation d'une enquête et cotation en cours de stabilisation pour déterminer le taux de progression de la satisfaction des parties prenantes des comités permanents et temporaires
(cible : enquête n°1 et création de l'échelle)

Sécuriser les ressources d'expertise nécessaires à l'exercice des missions de l'Agence

indicateur n°21

Taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe.
En attente des données consolidées
(cible : 2019 année de référence)

LES COMITÉS SCIENTIFIQUES PERMANENTS

Comité scientifique permanent	Date de création et de nomination des membres	Nombre de réunions en 2019
Produits sanguins labiles et donneurs de sang	29/07/2019	2
Thérapie et risque cardiovasculaire	12/07/2019	2
Médicaments de dermatologie	29/07/2019	1
Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire	29/07/2019	3
Oncologie et hématologie	29/07/2019	4
Sécurité et qualité des médicaments	12/07/2019	0
Sécurisation de l'utilisation des médicaments	12/07/2019	3
Reproduction, grossesse et allaitement	12/07/2019	1
Pédiatrie	29/07/2019	1
Psychotropes, stupéfiants et addictions	12/07/2019	1
Surveillance et pharmacovigilance	12/07/2019	7
Hémovigilance	29/07/2019	2
Matériovigilance et réactovigilance	12/07/2019	2
Interface avec le réseau de toxicovigilance	12/07/2019	1
Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	29/07/2019	1

272 PERSONNES
désignées comme experts externes ponctuels auprès de l'Agence en 2019

5 RÉUNIONS
tenues sur l'ensemble des comités français de la pharmacopée



LES COMITÉS SCIENTIFIQUES TEMPORAIRES

Comité scientifique spécialisé temporaire	Date de création	Nombre de réunions en 2019
Consultation publique sur la place et l'utilisation des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice	05/02/2019	1 réunion sur 2 jours
Hiérarchisation des indications des immunoglobulines polyvalentes en situation de forte tension d'approvisionnement	08/01/2019	1
Prorogation du CSST "Dispositifs médicaux de contention physique"	31/01/2019	0
Phagothérapie – retour d'expérience et perspectives	01/02/2019	1
Réglementation relative aux micro-organismes et toxines (MOT) : bactéries, toxines et virus inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5139-1 du code de la Santé publique	12/02/2019	5
Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France	10/09/2018	4
Audition publique sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques	25/04/2019	1
Contrôles microbiologiques du lait maternel issu des lactariums	05/06/2019	4
Méningiomes et acétate de cyprotérone - poursuite des travaux	23/10/2019	1
Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France	28/09/2018	4
Mise en œuvre de l'expérimentation du cannabis médical en France	15/10/2019	7
Révision des Bonnes pratiques de préparation – Finalisation des travaux	04/11/2019	8
Cyber sécurité des dispositifs médicaux et nouveaux enjeux des technologies de l'information	29/11/2019	0
Inclusion dans les essais cliniques de patients asymptomatiques à risque de développer une maladie d'Alzheimer	16/03/2018	1

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.

L'organisation adoptée par l'ANSM pour mettre en œuvre une politique de déontologie et en contrôler l'application, repose sur un service spécifiquement dédié à cet effet, à la tête duquel est placé le déontologue de l'établissement, ainsi que sur un Comité de déontologie indépendant de l'exécutif de l'établissement. Le Service de déontologie est placé directement auprès du Directeur général.

Mesures de prévention des situations de conflits d'intérêts et contrôle du respect des obligations de déclaration d'intérêts

En 2019, l'effectivité de l'application des règles déontologiques est toujours une priorité d'action pour l'ANSM à travers la poursuite de l'analyse préalable des risques déontologiques, tant en matière d'expertise interne qu'externe.

LE PERSONNEL DE L'ANSM

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'intérêt des candidats avec, le cas échéant, la définition des mesures de prévention à mettre en place afin de prévenir tout risque de conflit d'intérêts.

De plus, 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. À noter que les dispositions de la loi n°2019-828 du 6 août 2019 de transformation de la fonction publique apportent, à compter du 1er février 2020, des modifications à ces procédures et obligations incombant aux agents publics en cas de départ dans le privé avec notamment le transfert de la Commission de déontologie de la fonction publique à la Haute autorité pour la transparence de la vie publique.

LE RECOURS À L'EXPERTISE EXTERNE COLLÉGIALE

Toute nomination au sein d'une instance collégiale de l'ANSM (commission, groupe de travail, comité scientifique spécialisé temporaire), fait l'objet d'une analyse préalable par le Service de déontologie des liens d'intérêts présentés par chaque membre, à partir de la déclaration publique d'intérêts (DPI) remplie par celui-ci, du CV et des informations contenues dans la base de données publique "Transparence santé", pour identification des éventuelles activités incompatibles avec un tel mandat ou des risques de situations de conflits d'intérêts qu'il convient de prévenir.

Contrôle interne relatif à l'application des règles déontologiques en matière d'expertise

L'ANSM a développé depuis 2012 un programme de contrôle interne effectué par le Service de déontologie de l'expertise, et destiné à vérifier l'application des règles déontologiques dans différents processus décisionnels, ainsi que le respect des obligations de déclaration des liens d'intérêts.

En 2019, ces opérations de contrôle ont porté sur :

- la conformité des déclarations d'intérêts du personnel de l'Agence soumis à ces obligations légales de déclaration,
- l'obligation d'élaborer un tableau de classification des liens d'intérêts des membres d'instance préalablement à la tenue des séances de comités (comités scientifiques permanents),
- ainsi que pour les experts externes auxquels il est fait ponctuellement appel, l'obligation d'établir une fiche d'évaluation des liens d'intérêts préalablement à toute sollicitation d'expert.

Le Comité de déontologie

Le Comité de déontologie, instance consultative placée auprès du Directeur général, donne un avis sur toute question relative à la déontologie de l'expertise, notamment dans le cadre de la prévention des risques de conflits d'intérêts et en particulier sur les situations les plus sensibles et les plus complexes.

Ce comité est composé des présidents du Conseil d'administration et du Conseil scientifique (ou de leurs représentants), d'une personnalité extérieure, des représentants des ordres des professions de santé et des associations d'usagers du système de santé membres du Conseil d'administration ainsi que d'un représentant du Comité de déontologie des ministères chargés des affaires sociales. Le déontologue de l'ANSM assiste avec voix consultative aux séances du comité.

FAITS MARQUANTS

Mise en place de nouvelles modalités de contrôle interne relatives à l'application des règles déontologiques en matière d'expertise

Les recommandations formulées, tant par le Comité de déontologie de l'Agence, lors de sa séance du 28 février 2018, que par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), dans le cadre de l'audit réalisé par celle-ci en 2018 et portant sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM, ont conduit à modifier, à compter du 1er avril 2019, l'organisation du contrôle interne visant à s'assurer du respect des règles déontologiques au sein de l'ANSM.

En application de ces recommandations, les directions concernées doivent désormais assurer une traçabilité accrue de toutes les opérations de contrôle auxquelles elles se sont livrées (contrôle interne dit de premier niveau) visant d'une part, à s'assurer du respect des obligations déclaratives de leurs experts, et d'autre part, à vérifier que, préalablement à toute réunion d'instance ou à toute évolution de mission d'expertise ponctuelle, a bien été effectuée une analyse des liens d'intérêts et qu'ont bien été identifiées les mesures de gestion qu'appelleraient d'éventuelles situations de conflits d'intérêts.

Le Service de déontologie s'assure quant à lui (contrôle par échantillonnage dit de 2ème niveau) de la bonne exécution par les directions des contrôles de 1er niveau ainsi que du bon fonctionnement du dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts.

C'est pourquoi, un ensemble de modes opératoires et de documents de traçabilité destinés à l'ensemble des directions en charge de l'expertise sanitaire a été établi par le Service de déontologie afin de les accompagner dans l'application de ces nouvelles modalités de contrôle.

À cet effet, ont été mis en place en 2019 des modules de formation destinés à la bonne appropriation de ces outils par les personnes gérant des instances ou étant amenées à faire appel ponctuellement à des experts externes. Ainsi, 10 sessions de formation ont été dispensées entre avril et juin 2019 par le Service de déontologie et ont concerné un total de 63 personnes.

Intégration des risques d'atteintes à la probité dans la charte de déontologie de l'ANSM

Une charte de déontologie propre à l'ANSM a été diffusée en mai 2016, mise à jour en mars 2017 puis en août 2018. Elle énonce, à partir de l'expérience acquise, l'ensemble des règles et comportements à adopter par le personnel de l'ANSM et ses collaborateurs dans le cadre des missions qui leur sont confiées. Cette charte est annexée au règlement intérieur de l'ANSM depuis janvier 2018.

En outre, conformément aux recommandations de l'Agence française anti-corruption, établies en application de la loi du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie publique (dite loi Sapin 2), a été engagée au deuxième semestre 2019 une révision de cette charte visant à intégrer les modalités de prévention des risques d'atteinte à la probité que sont la corruption, le trafic d'influence, la prise illégale d'intérêts, le favoritisme, le détournement de fonds publics, la concussion et le délit d'initié. Une série de fiches pratiques accompagne cette charte et décline, pour chaque type d'atteinte à la probité, l'article du code pénal (ou du Code monétaire et financier) y afférant, les exemples de telles situations appliqués au contexte de l'ANSM ainsi que la conduite à tenir pour les prévenir.

Cette mise à jour de la charte de déontologie, présentée au Comité de déontologie de l'ANSM en décembre 2019, a été adoptée par les instances représentatives du personnel ainsi que par le Conseil d'administration en mars 2020.

DONNÉES 2019

COP 2019 2023

Maintenir un niveau d'exigence élevé de maîtrise des risques en matière de déontologie et de lutte anti-corruption

indicateur n°22

Taux de conformité issue du contrôle interne
(socle 95% - cible 100%)

personnel : 97 %

expertise collégiale : 100 %

1537 DPI contrôlées

dont **421** candidatures d'experts parmi lesquelles **342** à l'occasion du renouvellement des instances d'expertise

5 opérations de contrôle de conformité

3 audits de processus décisionnels relatifs à des essais cliniques sur des médicaments

LE COMITÉ DE DÉONTOLOGIE A ÉTÉ CONSULTÉ DEUX FOIS EN 2019 :

- **en février,** un avis a été formulé concernant l'application de la note du Directeur général en date du 28 août 2018 sur la détention d'actifs financiers par le personnel de l'ANSM
- **en décembre,** il a été consulté sur l'intégration dans la charte de déontologie de l'Agence des modalités de prévention des risques d'atteintes à la probité ainsi que sur les fiches pratiques accompagnant cette charte

DOSSIERS AYANT DONNÉ LIEU À UNE ANALYSE DU RISQUE DÉONTOLOGIQUE PAR LE SERVICE DE DÉONTOLOGIE



- 421 Candidatures d'experts
- 34 Dossiers de départ d'agents de l'ANSM
- 31 Dossiers de candidats lors de la phase de pré-recrutement
- 20 Dossiers d'internes en pharmacie ou de stagiaires

RÉPARTITION CUMULÉE DES ANALYSES



- 61% Avis rendus portant sur l'expertise interne (1 461)
- 31% Avis rendus portant sur l'expertise externe (742)
- 7% Contributions suite à des demandes des directions ANSM, notamment DIRCOM, DRH, DSI, DSSE (160)
- 1% Contributions suite à des demandes institutionnelles (31)

Dialogue et partage de l'information avec les parties prenantes

Agence d'expertise et de décision, l'ANSM agit chaque jour dans l'intérêt des patients en assurant la sécurité des médicaments et des produits de santé. Le dialogue et le partage de l'information avec les parties prenantes, professionnels de santé, patients et plus largement le grand public constituent une de ses missions : porter à la connaissance de tous ses travaux et ses décisions.

L'engagement de l'Agence pour consolider et renforcer les relations tissées depuis de nombreuses années avec les parties prenantes a été majeur en 2019. L'ANSM aspire à ce que les relations avec les patients et usagers, mais également avec les professionnels de santé qui prescrivent ou dispensent les produits de santé, soient toujours plus constructives et de confiance. Elles doivent s'inscrire durablement dans l'ensemble de ses méthodes de travail.

Ces relations se construisent en agissant sur deux leviers :

- l'implication active des parties prenantes dans les processus d'expertise et de décision de l'Agence afin de mobiliser une expertise plurielle et prendre les meilleures décisions, qui pourront ainsi être mieux comprises et suivies.
- la mise à disposition en temps réel et la plus complète possible d'une information pédagogique et des documents relatifs aux procédures de l'Agence.

L'Agence s'est fortement mobilisée tout au long de l'année 2019 pour poursuivre, en cohérence avec son nouveau COP, son engagement auprès de ses publics. Elle a en particulier développé une approche plus pédagogique dans ses communications, poursuivi une stratégie d'information de plus en plus proactive à travers notamment ses relations avec la presse, renforcé son engagement auprès de ses parties prenantes, accentué sa présence sur les réseaux sociaux ou encore préparé l'évolution de son site internet pour mieux répondre aux attentes de ses différents publics.

Renforcer la pédagogie sur la sécurité des produits de santé

À partir de ses différents travaux (évaluations, décisions, études, actions en faveur de la sécurité des patients…), l'ANSM produit une information de référence sur la sécurité des produits de santé à l'intention de ses publics : patients et grand public, professionnels de santé, communautés scientifiques et professionnels de l'industrie. L'ensemble de ces informations vise à partager les connaissances et à accompagner la mise en application des nombreuses décisions prises par l'Agence.

L'expertise des patients et des professionnels de terrain est régulièrement sollicitée afin d'améliorer la compréhension de l'information produite par l'Agence et d'en renforcer l'efficacité.



FAITS MARQUANTS

La genèse d'un site Internet rénové

L'ANSM s'est engagée dans le cadre de sa nouvelle politique de communication à mieux informer ses publics. Cette politique d'ouverture et de transparence se traduit notamment par la refonte du site web de l'Agence afin de proposer une information plus accessible aux publics en termes de navigation et de contenus.

Le futur site dont la refonte a été engagée en 2019 vise tout à la fois, à mieux informer les internautes sur les décisions et à assurer une meilleure compréhension des missions et des décisions de l'Agence.

Conçu comme un site d'information, le futur site se veut plus accessible tant dans la façon de valoriser les actualités, qu'en adoptant une nouvelle manière de communiquer.

Les informations seront rédigées de manière à être compréhensibles par l'ensemble des internautes quel que soit leur niveau de connaissance. Pour cela une nouvelle ligne éditoriale plus inclusive, pédagogique et accessible sera adoptée.

La navigation du futur site sera plus fluide et plus intuitive. Les contenus seront plus attractifs pour répondre aux nouveaux modes de consommation de l'information des internautes. Sera, par exemple, privilégiée l'utilisation d'outils interactifs, de vidéos ou d'infographies.

Le site web vise également à informer en temps réel les publics, professionnels de santé, patients et plus largement le grand public sur les alertes de sécurité. Les data de l'ANSM seront également mises à disposition (disponibilité des médicaments par exemple) conformément à nos engagements de transparence.

Pour atteindre ces objectifs et répondre au mieux aux attentes internes et des parties prenantes, des ateliers réunissant des agents, des représentants d'associations de patients, des professionnels de santé, des vigilants ou des représentants de l'industrie, ont été organisés en 2019 afin de recueillir leurs avis.

Après cette première phase d'audit et de recueil des besoins, la création des premiers prototypes a été lancée à l'automne 2019.

Et encore

- **Finastéride 1mg utilisé contre la chute de cheveux**
  Publication d'une fiche d'information[1]
- **Spécialités à base de fibrinogène humain**
  Publication d'un guide de bon usage élaboré pour faciliter l'identification de ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et ainsi limiter le risque de confusion et d'erreur médicamenteuse dans un contexte de tensions d'approvisionnement
- **Sinemet (lévodopa/carbidopa)**
  Publication d'un document d'information détaillant les conséquences de la modification des comprimés à la suite d'un changement de procédé de fabrication
- **Médicaments de chimiothérapies à base de 5-fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine en cas de déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (déficit en DPD)**
  Publication d'un document destiné à informer les patients de l'existence du déficit en DPD et du dosage à effectuer, avant d'entamer le traitement, pour rechercher un déficit éventuel - qu'il soit partiel ou total

(1) Voir "L'ANSM renforce l'information sur le finastéride 1mg utilisé contre la chute de cheveux", p 80.

DONNÉES 2019

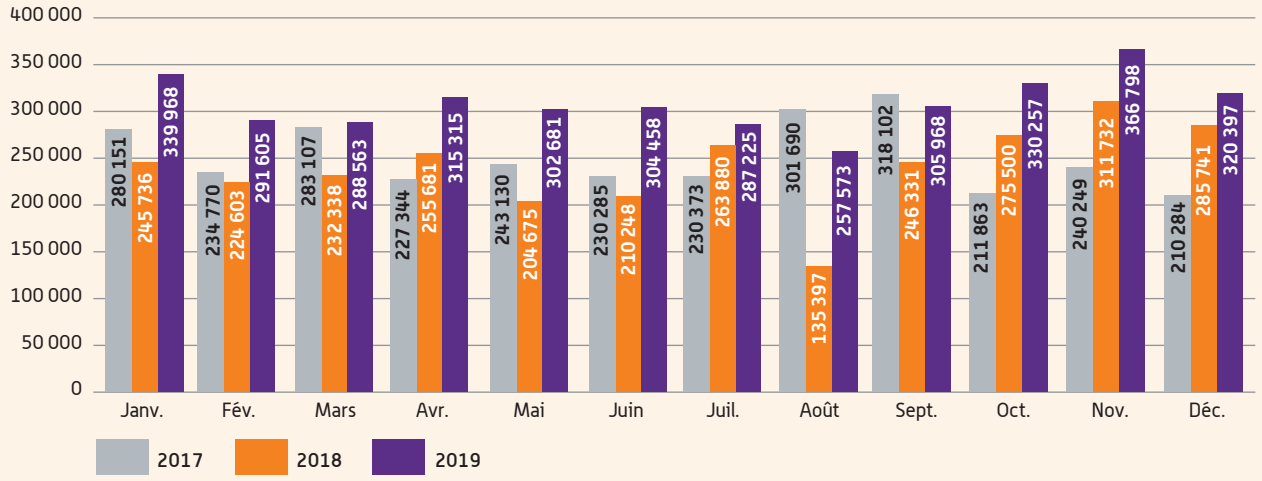
138 points d'information publiés

13 communiqués de presse publiés

8 newsletters "ANSM actu" diffusées

3 710 808 visiteurs uniques sur ansm.sante.fr, soit près de **818 946** de plus qu'en 2018

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE VISITEURS UNIQUES[1] SUR LE SITE INTERNET DE L'ANSM



(1) Un visiteur unique = une adresse IP



Une stratégie d'information de plus en plus proactive

L'année 2019 a été une année riche en évènements médiatiques. De nombreux rendez-vous ont été organisés pour accompagner et faire comprendre les actions menées par l'ANSM. L'accompagnement en plusieurs séquences a permis de renforcer les échanges avec les journalistes, permettant un suivi au long cours.

Par rapport à l'année précédente, le nombre de retombées médiatiques concernant l'ANSM a augmenté de 4%. L'Agence est également plus présente dans les supports audiovisuels (TV et radio).

Plusieurs actions de l'ANSM ont été particulièrement relayées, à l'instar de :

- l'apposition d'un message d'alerte sur les boites de paracétamol afin de renforcer la prévention des risques pour le foie liés au surdosage,
- le feu vert pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique[1],
- l'arrêt de l'essai clinique conduit illégalement par le "Fonds Josefa" chez des patients atteints notamment des maladies de Parkinson et d'Alzheimer[2],
- l'information des médecins et pharmaciens sur les problèmes de ruptures de stock de médicament[3],
- l'interdiction des implants mammaires macrotexturés par mesure de précaution afin de réduire l'exposition des femmes au risque de lymphomes anaplasiques à grandes cellules[4].

(1) Lire aussi "Décision de mettre en place une expérimentation du cannabis à visée thérapeutique", page 25.
(2) Lire aussi "L'ANSM interdit un essai clinique mené sans autorisation chez des patients atteints des maladies de Parkinson et d'Alzheimer", page 120.
(3) Lire aussi "La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur", page 85.
(4) Lire aussi "Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché", page 103.

DONNÉES 2019



+ de **7 500** retombées media

+ de **1 000** sollicitations de journalistes

+ de **200** interviews données

FAITS MARQUANTS

Expérimentation du cannabis thérapeutique

Les travaux de l'ANSM sur le cannabis à visée thérapeutique ont fait l'objet d'une grande attention de la part de la direction de la communication et de l'information. Ces travaux ont intéressé particulièrement le grand public par sa dimension sociétale. Chaque étape a été accompagnée auprès des médias, de la confirmation de la pertinence de l'usage du cannabis à visée médicale dans certaines situations thérapeutiques, à la validation du cadre pratique de l'accès au cannabis médical en vue d'une expérimentation en France, puis la création à la fin de l'année 2019 du comité chargé de mettre en place les conditions pratiques de cette expérimentation (produits utilisés, formation des professionnels de santé et conditions du suivi des patients).

Une concertation renforcée avec les parties prenantes

La diversification des modalités de travail avec les parties prenantes s'est poursuivie en 2019.

Des auditions publiques devant les instances consultatives, retransmises en direct, ont été organisées afin de donner accès, sur une question précise de sécurité sanitaire, à la pluralité des points de vue qui alimentent la réflexion et les débats des instances consultatives.

De même, **les réunions de concertation,** en amont ou en accompagnement des prises de décision sur des dossiers sensibles, se sont tenues avec les parties prenantes afin de les alerter, de partager l'information, de répondre à leurs interrogations et aussi de les associer à la conception des messages destinés aux publics de l'ANSM.

L'ANSM entretient des échanges réguliers et a mis en place des **partenariats avec des organismes professionnels** afin de relayer le plus efficacement possible ses informations auprès des publics spécifiques, notamment les professionnels de santé.

LE PARTENARIAT AVEC LE COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

Le Collège de la médecine générale (CMG) et l'ANSM partagent un objectif commun : assurer la sécurité des patients.

Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de s'intégrer dans une collaboration la plus efficace possible avec la médecine générale, le médecin généraliste étant un interlocuteur privilégié et central, notamment au travers de la relation médecin traitant / patient, pour la sécurisation des produits de santé.

Le Collège, en tant que représentant de la profession, constitue l'interlocuteur privilégié de l'ANSM.

Aussi, depuis 2016, un partenariat a été mis en place entre l'ANSM et le Collège. Ce partenariat prend différentes formes : comité d'interface, participation aux congrès (national et régional), organisation de journées ou d'évènements sur des thématiques de travail (erreurs médicamenteuses, médicaments et grossesse, antalgiques…).

Le Comité d'interface

Le Comité d'interface, constitué de représentants du Collège et de l'ANSM, a pour but de créer un lieu d'échanges afin d'anticiper au mieux les décisions / actions qui pourraient avoir un impact fort sur la pratique des médecins généralistes et leurs patients. Il se réunit trois à quatre fois par an.

Ses objectifs :

- mieux connaître et prendre en compte les attentes des médecins généralistes,
- accroître la transparence des activités de l'ANSM,
- développer la contribution des médecins généralistes aux activités et missions de l'Agence,
- informer les médecins en amont pour une meilleure prise en charge des patients,
- optimiser le recueil des informations et leur évaluation pour la détection et la surveillance des risques.

En pratique :

- échanger au cas par cas sur la faisabilité des mesures proposées et la lisibilité de l'information,
- élaborer des "messages clés" et des outils pour informer des actions impactant les pratiques,
- participer à la veille sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un médicament après sa mise sur le marché,
- diffuser les informations : décisions de police sanitaire, informations sur le bon usage, enquêtes…

En 2019, le Comité d'interface s'est réuni trois fois. Lors de ces comités et des discussions sur les différents dossiers, les problématiques du bon usage des médicaments et de la surprescription ont régulièrement été soulevées. Elles constitueront le nouvel axe de travail pour les prochaines années.

Le congrès national des médecins généralistes de France

L'ANSM participe chaque année au congrès national organisé par le Collège qui rassemble près de 5 000 médecins généralistes. Présente sur un stand permettant un échange direct avec les congressistes, l'ANSM participe également à des sessions plénières. En 2019, l'ANSM a notamment co-organisé avec le Collège une session dédiée à la prévention des erreurs médicamenteuses.

Les régionales du Collège de la médecine générale

En parallèle de son congrès annuel, le Collège organise des rencontres régionales. Ces rencontres proposent aux médecins généralistes d'échanger sur des thématiques professionnelles portées par le Collège en partenariat avec les institutions. Dans ce cadre, l'ANSM co-organise avec le Collège une des quatre sessions de la journée. En 2019, cette session avait pour thématique la prise en charge de la douleur "Même pas mal : le patient douloureux et les médicaments". L'intervention de l'ANSM portait sur la prescription, la consommation et le mésusage des antalgiques en France.

Des échanges au fil de l'eau

L'ANSM entretient une relation privilégiée avec le Collège qui lui permet de recueillir son avis sur des dossiers pouvant avoir un impact sur les médecins généralistes et ainsi prendre des mesures au plus près de la réalité de terrain.

LE PARTENARIAT AVEC L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS

Un partenariat avec l'Ordre national des pharmaciens permet, en particulier, d'informer en temps réel l'ensemble des pharmaciens des mesures de sécurité et informations destinées à protéger les patients (retraits de lots, rupture d'approvisionnement de médicaments indispensables…) afin qu'ils puissent agir sans délai.

LE PARTENARIAT AVEC LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Le Comité d'interface avec les représentants des patients s'est réuni à deux reprises en 2019. Au cours de ces échanges, une réflexion a été ouverte en concertation avec les membres du Comité afin de le faire évoluer en lien avec la politique d'ouverture de l'Agence auprès de ses parties prenantes.

FAITS MARQUANTS

Intégration des associations de patients au sein des instances d'expertise scientifique de l'Agence

Dans le cadre de sa stratégie d'ouverture aux usagers et professionnels de santé, l'ANSM a décidé de mettre en place une réforme de ses instances consultatives[1], laquelle a été approuvée par une délibération de son Conseil d'administration. Plus précisément, le nouveau dispositif des instances consultatives d'expertise s'appuie sur :

- Un comité d'information des produits de santé ; la création de cette instance fait directement suite au rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament remis par la mission d'information présidée par le Dr Gérald Kierzek et Magali Léo en septembre 2018 à la ministre en charge de la Santé, lequel fait suite aux difficultés rencontrées à l'occasion du changement de formule du Lévothyrox.
- 15 comités scientifiques permanents qui peuvent être consultés lorsque l'instruction d'un dossier nécessite un avis collégial complémentaire à une évaluation interne sur l'ensemble des questions et produits relevant du champ de compétence de l'Agence. Siègent au sein de ces comités en général deux représentants d'associations de patients.
- Des comités scientifiques temporaires destinés à traiter des sujets ponctuels ou spécifiques.

Il a en outre été décidé que les comités devront intégrer plus systématiquement le recours aux auditions publiques des parties prenantes, et notamment des patients ou associations de patients.

Réunions d'échanges et investigations sur l'utilisation de dialysat au citrate chez les patients hémodialysés

L'ANSM a réuni à cinq reprises, entre 2018 et 2019, l'ensemble des parties prenantes (professionnels de santé, sociétés savantes, associations de patients, INSERM, ABM), afin d'étudier un possible impact des dialysats au citrate sur la mortalité des patients en hémodialyse en France.

En octobre 2018, la présentation, lors d'un congrès, des résultats d'une étude observationnelle suggérant un rôle défavorable des dialysats au citrate sur la mortalité en hémodialyse en France a amené les centres de dialyse à massivement abandonner les hémodialyses au citrate. Des investigations complémentaires et indépendantes sur les données disponibles ont été jugées nécessaires. L'Agence de la Biomédecine a ainsi réalisé trois études observationnelles à partir des données du registre REIN recueillies sur une période très étendue (de janvier 2010 à décembre 2017) et concernant plus de 100 000 patients.

Le rapport final de l'ABM conclut que l'utilisation de l'acide citrique dans les dialysats ne présente pas de risque de surmortalité pour les patients.

L'importante mobilisation des parties prenantes et les investigations menées ont permis d'améliorer les connaissances sur les dialysats. Une information plus claire est désormais disponible à l'attention des patients hémodialysés, au travers d'un mode d'emploi pour les patients hémodialysés et leurs proches et des professionnels de santé grâce à une mise au point sur l'utilisation des dialysat publiée par Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT). L'ensemble des parties prenantes ont également conclu à la nécessité de continuer à développer ces connaissances sur les dialysats.

(1) Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 24.

Organisation d'une première réunion institutionnelle avec l'ensemble des parties prenantes concernées par l'arrêt de fabrication de la pompe à insuline implantable MedtronicMiniMed (MIP)

La pompe à insuline implantable MIP est un dispositif médical qui mime le mécanisme physiologique du pancréas et permet l'administration d'insuline par voie intra-péritonéale chez des patients adultes diabétiques de type 1 intolérants aux administrations sous-cutanées (y compris à l'aide d'une pompe) et souffrant fréquemment, ou de façon autrement inexpliquée, d'une hyperglycémie et/ou d'une hypoglycémie grave. En France, environs 250 patients utilisent la pompe MIP.

Dans le cadre de l'arrêt annoncé pour juillet 2020 de la mise sur le marché de cette pompe (arrêt de fabrication reporté à décembre 2020), l'ANSM a réuni le 12 septembre 2019 l'ensemble des parties prenantes concernées afin de partager les données disponibles et d'échanger sur les perspectives à court et moyen termes pour permettre la prise en charge thérapeutique des patients. Des représentants de patients diabétiques, des diabétologues, les sociétés Medtronic et Sanofi, la Direction générale de la santé et la Haute autorité de santé ont participé à cette réunion d'échange.

Les patients présents ont pu témoigner de l'amélioration à la fois de leur qualité de vie et de la prise en charge de leur diabète par cette pompe implantable.

Attentive aux difficultés rencontrées par les patients porteurs de la pompe MIP lors de cette réunion, l'ANSM a invité les professionnels de santé à élaborer des protocoles de prise en charge des patients concernés. L'ANSM a également rappelé qu'elle n'a pas le pouvoir d'obliger les industriels à fabriquer des produits mais qu'elle encourage l'innovation et pourrait accompagner les projets permettant à nouveau de mettre à la disposition des patients une nouvelle pompe à insuline implantable.

Et encore

- **Participation au 19e congrès annuel du Collège national des généralistes enseignants (CNGE) : table-ronde sur "Opioïdes : antalgie et dépendance"**
- **Réunion d'information sur la phase pilote pour les investigations cliniques des dispositifs médicaux dans le cadre de l'application du nouveau Règlement européen**
- **Réunion d'information et d'échanges à destination des éditeurs de logiciels d'aide à la prescription (LAP) et de logiciels d'aide à la dispensation (LAD)**
- **Auditions publiques de patients et de professionnels de santé sur la place et l'utilisation des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice**[2]
- **Réunion d'information rassemblant patients et professionnels de santé au sujet des dispositifs médicaux de traitement des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire**[3]

(2) Voir "Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché", page 103.
(3) Voir "Implants de renfort pour le traitement de l'incontinence urinaire et pour le traitement des prolapsus pelviens", page 108.

Un renforcement du rôle des réseaux sociaux

Les réseaux sociaux sont des outils incontournables pour appréhender l'environnement et les publics concernés par les décisions de l'Agence.

Tout au long de l'année, l'ANSM a mené un certain nombre de campagnes sur les réseaux sociaux autour de la sécurité des produits de santé (paracétamol, antiépileptiques, sartans…) et a également participé à des campagnes nationales ou européennes comme la semaine européenne de la vaccination en avril ou la semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques en novembre.

Les réseaux sociaux sont également appréhendés en tant que canal d'échange direct avec nos publics. Qu'il s'agisse de la lutte contre les infox et rumeurs en matière de santé, de détection des premiers signes de tensions d'approvisionnement ou de recommandation de bon usage d'un médicament auprès des patients et des professionnels de santé, notre présence sur les réseaux sociaux participe à renforcer la sécurité des produits de santé.

Par ailleurs, lorsque qu'il n'existe pas d'associations représentant les patients pour des pathologies données, les réseaux sociaux permettent d'identifier des interlocuteurs ou des communautés exprimant les points de vue et attentes des patients concernés. Ainsi, l'interaction avec les publics de l'ANSM sur les réseaux sociaux a permis d'intégrer des collectifs et groupes de patients informels aux réunions de concertation aboutissant à l'adoption de mesures d'information ou de réduction de risques en collaboration avec les professionnels de santé. Parmi ces réunions de concertation figurent notamment celle organisée sur le traitement du prolapsus pelvien et de l'incontinence urinaire[1] et celle concernant les implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice[2].

Ils permettent par ailleurs d'intervenir au besoin face à de fausses informations préjudiciables à la santé publique.

Une vision intégrée communication interne-communication externe

Les actions de communication interne de l'Agence ont largement accompagné la stratégie d'ouverture de l'Agence. C'est ainsi que des conférences pour le personnel ont visé tout au long de l'année à mieux faire partager les enjeux de cette évolution majeure de l'Agence, à prendre du recul et permettre aux agents de mieux comprendre les transformations en cours dans l'environnement de l'Agence et de la santé publique. Cela s'est par exemple traduit par 11 conférences et ateliers philosophiques co-animées avec une équipe de sociologues de Sciences Po/CNRS, Sorbonne-Université ou encore avec Etalab sur la publication des données.

(1) Lire aussi "Implants de renfort pour le traitement de l'incontinence urinaire et pour le traitement des prolapsus pelviens", page 108.
(2) Lire aussi "Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché", page 103.

DONNÉES 2019

22 722
abonnés Twitter
+ 6 105 nouveaux abonnés, soit une augmentation de 37% par rapport à 2018

40 085
abonnés LinkedIn
+ 26 019 nouveaux abonnés, soit une augmentation de 185% par rapport à 2018

728
abonnés YouTube
+ 530 nouveaux abonnés, soit une augmentation de 270% par rapport à 2018

Partenariats et conventions

En 2019, l'ANSM a poursuivi sa politique de partenariat avec les acteurs institutionnels du domaine de la santé, avec notamment le renouvellement de la convention de collaboration avec l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) afin de permettre une coopération renforcée dans les domaines scientifiques communs, les expertises et les inspections.

Par ailleurs, l'ANSM et l'Institut national du cancer (INCA) ont également décidé de renforcer leur collaboration dans les domaines de l'accès précoce aux médicaments anticancéreux, le suivi du bon usage des médicaments notamment sur l'opportunité d'établir des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) avec l'appui de l'INCa et également dans le domaine des dispositifs médicaux (tests médicaux, imagerie dans le champ de la cancérologie par exemple).

L'information des parlementaires

Trois sénateurs et trois députés siègent au Conseil d'administration de l'ANSM[1]. 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 2019, l'Agence a répondu à 40 questions écrites et 34 courriers parlementaires. Les principales questions des parlementaires ont porté sur :

- les ruptures de stocks de certains médicaments et les difficultés d'approvisionnement,
- les spécialités Lévothyrox et Androcur,
- la sécurisation des dons de plasma (machines d'aphérèse),
- l'accès aux traitements de maladies rares ou traitements innovants,
- l'expérimentation du cannabis thérapeutique.

Les Comités d'interface avec les industriels

Le Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries du médicament s'est réuni une fois en formation plénière en 2019. Par ailleurs plusieurs groupes de travail de ce comité se sont réunis sur les pratiques industrielles, l'innovation ou l'amélioration des processus et les tensions d'approvisionnement.

Concernant le Comité d'interface avec les organisations professionnelles représentatives des industries des dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), celui-ci s'est réuni 2 fois en séance plénière. Les travaux du comité et de ses groupes de travail ont porté principalement sur les questions liées à la mise en place des deux nouveaux règlements sur les DM et DMDIV et les tensions d'approvisionnement des DM.

(1) Lire aussi "Les instances de gouvernance" page 18.



Mise à disposition des données de l'Agence

La mise en place d'une politique volontariste de publications des données de l'Agence s'inscrit dans sa politique d'ouverture et dans son Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID)[1]. L'objectif est la mise en ligne proactive et progressive des données et documents de l'Agence, dans le respect des secrets légaux, afin de mieux faire connaitre les actions de l'Agence, valoriser son expertise et favoriser l'exploitation de ses données.

Pour cela, les données seront accompagnées d'éléments de pédagogie.

L'ANSM est aidée dans cette démarche par d'autres institutions, notamment Etalab (des services du Premier Ministre) pour les aspects méthodologiques ainsi que la CNIL et la CADA pour les questions juridiques.

Demandes d'accès aux documents administratifs de l'Agence

Dans le cadre de l'application des dispositions du code des relations entre l'administration et le public, l'Agence a reçu 169 demandes de transmission de documents administratifs. Le nombre de demandes est stable par rapport à celui de l'année 2018. L'Agence note néanmoins une évolution des demandes depuis plusieurs années, avec des demandes relatives à des quantités de documents de plus en plus importantes.



DOMAINES CONCERNÉS PAR LES DEMANDES DE DOCUMENTS ADMINISTRATIFS

- 35% AMM
- 24% PV
- 8% Matériovigilance
- 6% AMM (génériques)
- 4% Rapport d'inspection
- 4% DM
- 3% AMM/PV
- 3% Données de vente
- 3% Divers
- 2% EC
- 2% SF
- 1% Vaccins
- 1% Addictovigilance
- 1% Hémovigilance
- 1% Erreurs médicamenteuses
- 1% Publicité

(1) Lire aussi "La mise en œuvre du Schéma Directeur des Systèmes d'Information et de la Donnée", page 173.

FAITS MARQUANTS

COP 2019 2023

Garantir une amélioration de la mise à disposition publique de nos données

indicateur n°5

80% du programme de travail sur la publication des données réalisé
(socle 75% - cible 100%)

Organisation d'un hackathon en partenariat avec le CMG et l'Université Paris-Est Créteil (UPEC) sur *Les erreurs médicamenteuses en ville*

Dans la poursuite des travaux engagés sur les erreurs médicamenteuses par le Comité d'interface avec le CMG, l'ANSM, le CMG et l'UPEC ont organisé le premier hackathon dédié aux erreurs médicamenteuses les 26 et 27 septembre 2019.

Regroupés en 18 équipes, 110 candidats, étudiants en médecine et en pharmacie, élèves infirmiers et élèves ingénieurs de l'Ecole supérieure d'Ingénieurs Paris-Est Créteil (ESIPE-Créteil) ont planché pendant 30 heures non-stop sur des services ou applications numériques innovants pour les patients, les professionnels de santé, les établissements de santé et les autorités publiques.

À partir des données de la base erreurs médicamenteuses de l'ANSM, les projets devaient relever un des trois défis lancés : faciliter la déclaration des cas d'erreurs médicamenteuses, aider à l'analyse des déclarations, informer les professionnels de santé et les patients avec l'objectif commun de prévenir les erreurs médicamenteuses en ville ou à l'hôpital.

Les participants étaient accompagnés de mentors de l'ANSM, des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et de l'ASIP-santé mais aussi de médecins généralistes, de pharmaciens et de représentants d'associations de patients ainsi que de jeunes entreprises qui ont apporté leur expérience.

À l'issue du challenge, 9 équipes lauréates ont été présélectionnées par des jurys intermédiaires composés de membres aux origines pluridisciplinaires (médecins, associations de patients, CRPV, ASIP-santé, ANSM et UPEC).

Le grand Jury, dont les membres étaient le Président de l'UPEC, le Président du Collège, le Directeur général de l'ANSM ainsi que des représentants des associations de patients, du réseau français des CRPV, de la Direction générale de la santé, de la Haute autorité de santé, de la CNAM, de la DREES et d'ETALAB a établi un classement des 3 meilleurs projets et récompensé les lauréats. La valeur totale des prix était de 12 000€.

Premier prix : "Projet QRShare", destiné à intégrer un QR code sur l'ordonnance du patient qui contient toutes les informations de l'ordonnance. Cet outil sécurise la dispensation et facilite la déclaration tout en sensibilisant le patient à la déclaration des erreurs médicamenteuses.

Le pharmacien aura à scanner le QR code permettant de vérifier la cohérence entre la prescription et la délivrance. En cas de survenue d'une erreur médicamenteuse, le patient scanne le QR code et est directement redirigé vers le formulaire pré-rempli du portail de signalement **signalement-sante.gouv.fr**

Deuxième prix : "Projet Symbiosis", destiné à augmenter le nombre de déclarations en provenance des patients et des professionnels de santé. Le projet mise sur l'exploitation d'une nouvelle source de recueil, la base de données SICAP des Centres antipoison et de toxicovigilance.

L'outil Symbiosis effectue la sélection et l'extraction automatisée des cas d'erreurs médicamenteuses vers la base nationale de pharmacovigilance, puis vers la base des erreurs médicamenteuses *via* un tri de pertinence fondé sur un algorithme développé à partir de trois critères (gravité, fréquence, type de population). Gage de qualité des données, Symbiosis offre une interface de validation des erreurs médicamenteuses recueillies dédiée aux Centres régionaux de pharmacovigilance.

Le projet répond aux défis "faciliter la déclaration" et "aider à l'analyse".

Troisième prix : "Projet AlertMed", destiné à simplifier la déclaration par les professionnels de santé et les patients *via* une application mobile à assistance vocale et un chatbot. L'application propose un formulaire de déclaration superposable à celui du portail de signalements **signalement-sante.gouv.fr** et la possibilité de suivre l'avancée du signalement.

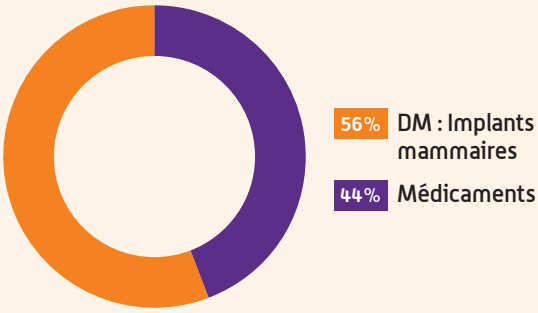
Le projet répond aux défis "faciliter la déclaration" et "faciliter l'information des professionnels de santé et des patients".

DONNÉES 2019

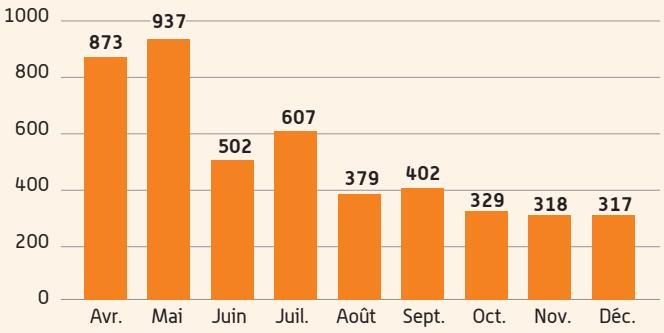
PUBLICATION DES DOCUMENTS CADA

+ de **100** documents CADA ont été publiés sur le site Internet de l'ANSM entre avril et décembre 2019

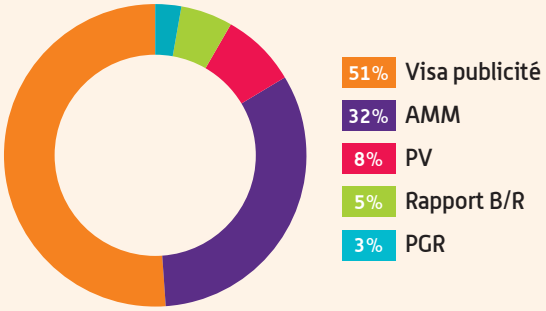
CATÉGORIES DE PRODUITS CONCERNÉS



NOMBRE DE CONSULTATIONS DES DONNÉES CADA SUR LE SITE EN 2019



DOCUMENTS RELATIFS AUX MÉDICAMENTS



FAITS MARQUANTS

Préparation à la publication de données de vigilance et surveillance

Les travaux préparatoires à la publication des données brutes de pharmacovigilance, d'hémovigilance et des erreurs médicamenteuses sur le site data.gouv.fr et sur le site de l'Agence ont été menés en 2019. La CADA et la CNIL ont été saisies concernant la publication des données de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Un audit des bases de données de l'Agence a été réalisé avec Etalab ainsi qu'un benchmark des publications réalisées à l'étranger.

La publication des données concernant les essais cliniques a également été préparée en 2019 et plusieurs étapes ont été franchies :

- consensus sur le format du rapport d'évaluation et les données non publiables,
- consultation des représentants de patients,
- projet informatique dans le cadre du nouveau site internet de l'Agence.

Ces différents travaux devraient aboutir en 2020 à :

- La mise en ligne concernant les vigilances
  - Publication de données et de tableaux de bord sur les vigilances
- La création d'un registre sur les essais cliniques sur le nouveau site internet de l'Agence
  - Publication de données et des rapports d'évaluation des essais cliniques de médicament et Hors produits de santé (HPS)
- La publication de rapports d'inspection et de bases de données relatives à l'inspection
- L'information sur les ruptures de stocks
  - Publication de données brutes sur les ruptures de stocks
  - Création d'un portail sur la disponibilité des médicament

Les activités juridiques et réglementaires

L'ANSM a une activité juridique forte puisqu'elle produit plus de 80 000 décisions chaque année, de nature soit individuelle soit réglementaire pour certaines d'entre elles, particularisme à souligner pour un établissement public administratif. Elle participe par ailleurs à la rédaction des textes relatifs à son champ de compétence en appui du ministère chargé de la Santé.

PARTICIPATION À L'ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION

L'ANSM participe à l'évolution de la législation et de la réglementation aux niveaux national et européen[1].

En 2019, l'Agence a participé à l'élaboration et à la publication de plus d'une cinquantaine de textes, portant notamment sur la vigilance de tous les produits de santé, les médicaments, les produits biologiques ou les dispositifs médicaux.

LES CONTENTIEUX JUGÉS ET LES DÉCISIONS RENDUES

En 2019, l'ANSM a reçu 98 nouvelles requêtes liées aux décisions qu'elle prend.

Par ailleurs, 66 décisions ont été rendues par la juridiction administrative. Ce chiffre était de 55 pour l'année 2018. La grande majorité des contestations portées devant les juridictions s'est conclue par un rejet (57).

LES SANCTIONS FINANCIÈRES

Depuis sa mise en œuvre fin 2015, 62 procédures de sanction financière ont été initiées par l'ANSM dont 24 ont abouti au prononcé de sanctions à l'encontre d'opérateurs du dispositif médical et du médicament.

DONNÉES 2019

ETAT DES LIEUX DES SANCTIONS FINANCIÈRES PRONONCÉES PAR L'ANSM

Secteur	Domaine d'activité	2016	2017	2018	2019
Dispositif médical	Publicité	2	0	3	0
	Mise sur le marché	0	4	0	0
	Matériovigilance	0	0	0	0
Établissement pharmaceutique	Bonnes pratiques de distribution	1	0	0	0
	Obligations de service public	0	0	5	0
Médicament	Publicité	0	4	1	1
	Rupture de stock	0	0	1	2
Total		**3**	**8**	**10**	**3**
Montant total (euros)		**58 102**	**526 983**	**989 123**	**264 175**

(1) Lire aussi le "Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2019", annexe 3, page 196.

FAITS MARQUANTS

Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'AMM et d'enregistrements relatives aux noms des médicaments : un 1er bilan, 2 ans après leur publication

L'ANSM est régulièrement destinataire de signalements d'erreurs médicamenteuses, qui peuvent survenir à l'étape de délivrance, de préparation ou d'administration des médicaments. Environ 30% de ces signalements sont en lien avec le conditionnement (étiquetage) et environ 3% sont liés au nom du médicament.

Dans ce contexte, l'ANSM doit s'assurer qu'un médicament, du fait de sa présentation ou de sa dénomination, n'est pas susceptible d'induire un risque pour la santé publique, lié à une confusion avec d'autres médicaments ou d'autres produits de santé ou de consommation courante.

À cette fin, après une large consultation publique, l'ANSM a publié sur son site internet, en février 2018, des recommandations destinées à réduire les risques d'erreurs médicamenteuses, *via* le choix du nom et la présentation du conditionnement extérieur des médicaments.

Dans ses recommandations intitulées "Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements, relatives aux noms des médicaments", l'ANSM proscrit en particulier le recours à une "marque ombrelle", c'est-à-dire la désignation sous un même nom de fantaisie de plusieurs médicaments, dont la composition qualitative en substances actives et/ou les indications sont différentes, voire de plusieurs produits de statut différent, médicament et autre produit de santé (dispositif médical, produit cosmétique ou complément alimentaire). Il a été estimé en effet que la multiplication de telles gammes de produits, notamment dans le cadre de l'automédication, génère un risque particulier de confusion et d'erreur pour les patients lors de la prise des médicaments.

Après 2 années de mise en œuvre, un premier constat encourageant peut être dressé, témoignant de l'appropriation et de la mise en œuvre progressive par les industriels des principes issus des recommandations sur les noms des médicaments : en particulier, il a été constaté une réduction de 50% du nombre de propositions de noms sous forme de "marque ombrelle" examinées par l'ANSM dans l'année qui a suivi la publication de ces recommandations par rapport à l'année précédente.

L'ANSM, confortée par l'arrêt du Conseil d'Etat du 21 octobre 2019 (cf. ci-contre) entend poursuivre son action dans cette voie et invite tous les industriels à faire de même.

Dans cette optique, il peut être également souligné qu'au cours de cette même période, plusieurs industriels ont informé l'ANSM de démarches engagées de façon volontaire en vue d'une évolution de certaines gammes d'automédication commercialisées sous la forme de marques ombrelles. Les objectifs poursuivis ont été notamment : une clarification des gammes, leur recentrage autour du médicament, le choix de noms distincts en fonction de la composition des médicaments ou du statut des produits concernés, une accentuation de la différenciation entre les produits (notamment entre les médicaments et les autres produits).

Ces changements ont été préalablement soumis à l'ANSM dans le cadre de demandes de modification d'AMM (demandes de changement de nom), accompagnées le plus souvent par des propositions de modification du conditionnement extérieur (présentation des informations, contenu de l'information).

Ainsi, si les recommandations de l'ANSM sont bien destinées à être appliquées à tout nouveau médicament mis sur le marché ou à l'occasion d'une modification portant sur le nom, elles s'inscrivent également dans le contexte plus global de mise en œuvre volontaire de la part des firmes pharmaceutiques. L'ANSM souligne les actions engagées par certains industriels en ce sens, dans l'objectif d'assurer la sécurité des patients, et recommande fortement à tous les industriels de suivre la même démarche et de saisir toute opportunité de faire évoluer de façon proactive les conditionnements des spécialités disponibles sur le marché.

Des recommandations confortées par l'arrêt du Conseil d'État du 21 octobre 2019

Après avoir rejeté le référé-suspension en mai 2018, le Conseil d'État a rejeté le 21 octobre 2019 les demandes formées par l'Association française pour une automédication responsable (Afipa) visant à faire annuler les recommandations de l'ANSM publiée en février 2018, relatives d'une part à l'étiquetage des conditionnements de certains médicaments et d'autre part à l'utilisation de la "marque ombrelle mono-statut".

Après avoir rappelé que les recommandations visent à lutter contre les erreurs médicamenteuses et à éviter toute confusion entre médicaments et qu'elles ont été prises dans un souci légitime de protection de la santé publique, le Conseil d'État a suivi l'ANSM en jugeant que celle-ci n'a pas porté atteinte aux dispositions du Code de la santé publique et n'a commis ni erreur manifeste d'appréciation, ni d'erreur de droit.

Comme l'ANSM, le Conseil d'État considère en particulier que l'utilisation des marques ombrelles est susceptible de favoriser la confusion entre des médicaments de composition en substances actives et d'indications différentes et peut ainsi induire en erreur sur leur qualité ou leurs propriétés, ce que vise à proscrire l'article R. 5121-3 du Code.

Les échanges européens et internationaux

COP 2019 2023

Garantir la stratégie de soutenabilité européenne

indicateur n°17

1,38

Ratio des recettes et des dépenses engagées dans l'activité européenne *(cible ≥ 1,0)*

Les activités de coopération avec les agences du réseau européen

La coopération entre les agences du réseau réglementaire européen (HMA - Heads of Medicines Agencies), l'Agence européenne du médicament (EMA) désormais basée à Amsterdam et la Commission européenne se poursuit.

L'ANSM est représentée aux comités de l'EMA : Comité des médicaments à usage humains (CHMP), Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT), Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments (PRAC)[1], Comité des médicaments orphelins (COMP), Comité des médicaments issus des plantes (HMPC) et Comité pédiatrique (PDCO)[2] ainsi qu'à de nombreux groupes de travail scientifiques et réglementaires.

L'ANSM est représentée au CMDh du réseau HMA.

L'ANSM est présente lors des réunions plénières du Conseil d'administration de l'EMA et du réseau HMA organisé à tour de rôle par la Présidence du Conseil de l'Union européenne.

L'ensemble de ces activités est coordonné sous l'égide de la Direction générale de l'ANSM au sein d'une structure dédiée au pilotage de la stratégie européenne (CPSE).

Lire aussi

- Participation des laboratoires de l'ANSM aux travaux de la Direction européenne de la qualité des médicaments (EDQM) (page 130).
- Intégration de l'ANSM dans le consortium STARS (Strengthening Training of Academia in Regulatory Sciences and supporting regulatory scientific advice) de la Commission européenne (page 141).

(1) Lire aussi "La contribution de la France à la pharmacovigilance européenne", page 69.
(2) Lire aussi "L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques", page 154.





Pierre Démolis
(CPSE)

regards croisés



Vincent Gazin
(CPSE)

Quel a été l'impact du nouveau COP dans la mise en œuvre de votre activité en 2019 ?

Vincent Gazin : *Le COP a renforcé le positionnement européen de l'ANSM en le plaçant à un niveau élevé de priorité, notamment en ce qui concerne l'activité centralisée. Il a favorisé la visibilité de l'activité européenne au sein des processus de l'Agence et permet de mobiliser d'autant plus les équipes.*

Pierre Démolis : *On peut aussi inverser notre vision des choses en considérant que la mise en place du CPSE a eu des conséquences sur les objectifs énoncés dans le nouveau COP. Ces derniers ont tenu compte des capacités renforcées de l'Agence qui ne sont pas seulement des renforts humains mais aussi une meilleure organisation des procédures, une politique volontariste de reconquête à la fois quantitative (nombre de dossiers) et qualitative (poids de nos opinions dans le débat européen).*

En quoi le renforcement du positionnement européen est une des pierres angulaires de la vie de l'Agence ?

Pierre Démolis : *L'innovation en matière de mise sur le marché se passe essentiellement à l'Europe. Les discussions de sécurité les plus cruciales se tiennent au Comité européen de pharmacovigilance, le PRAC. Nous sommes obligatoirement solidaires des décisions communautaires. Renoncer à notre influence serait une catastrophe, nous deviendrions les spectateurs passifs d'un pan essentiel de la politique de santé qui se décide pour certains domaines entièrement à l'Europe. Bien entendu, il reste du travail national essentiel, comme par exemple l'accès précoce ou compassionnel aux traitements, la régulation des essais cliniques, les relations avec nos interlocuteurs et partenaires locaux, la surveillance nationale sous tous ses aspects.*

Vincent Gazin : *L'Agence est évidemment un interlocuteur majeur au niveau national mais elle est aussi un acteur membre d'un réseau européen. À ce sujet, il ne faut d'ailleurs pas oublier que notre communication doit aussi s'adresser à l'ensemble de l'Union européenne. Savoir partager les résultats de nos travaux et argumenter à propos des dossiers traités au niveau européen, c'est cela qui renforce notre positionnement européen. Ceci est d'autant plus important que certains dossiers ne sont traités qu'au niveau européen. Renforcer le positionnement européen de l'Agence est dans la continuité de ce que nous entreprenons au niveau national, en matière d'accès à l'innovation par exemple.*

Qu'apporte/que permet le renforcement du positionnement européen de l'ANSM aux patients sur le territoire national et plus globalement à la santé publique ?

P.D. : *Le médicament est loin d'être avant tout un bien commercial. C'est un bien de santé et à ce titre, il faut lui reconnaître des spécificités culturelles, parfois nationales. La vision d'un contraceptif en Pologne ou à Malte d'une part et aux Pays-Bas ou en France d'autre part, c'est une question de culture. Cet exemple caricatural montre combien il est important de rester incontournable. Parmi les nuances européennes, on peut observer une tendance plutôt nordique au libéralisme et à une régulation très souple qui laisse une grande part aux décisions individuelles, y compris en matière de risques. La France et l'Allemagne, par exemple, occupent plutôt une position régalienne. Impossible de trouver un équilibre juste et qui nous convienne si nous restons silencieux et ne prenons aucune responsabilité dans le débat. Il s'agit de sécurité et d'accès à l'innovation. La France doit dire son mot.*

V.G. : *Ce serait dommage d'investir beaucoup au niveau national, notamment en matière d'essais cliniques, sans aller jusqu'au bout de la démarche, c'est-à-dire l'AMM qui se passe au niveau européen. Il est nécessaire de porter l'expertise française, nourrie par toutes nos parties prenantes (Comités, CRPV, représentants des patients, Agence) au niveau européen. C'est seulement en poursuivant cet objectif que nos travaux et nos investissements à l'échelle nationale peuvent avoir du sens. L'exemple du dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'initiation des traitements à base de 5-fluorouracile pour identifier les patients à risque accru de développer une toxicité, est un bon exemple du rôle joué par l'ANSM au niveau européen[1].*

Parmi les activités/dossiers que vous avez gérés en 2019 quel(le)s sont celles/ceux qui auront été les plus marquant(e)s, soit du fait de la charge de travail impliquée, du caractère nouveau ou inattendu ou encore des conséquences qu'elles impliquent pour le travail de l'Agence ?

P.D. : *En matière d'AMM, la France a été co-rapporteur pour le Vitrakvi, premier anticancéreux approuvé en Europe dans une indication qui fait référence à un mécanisme d'action et non plus à une localisation anatomique ou à la morphologie de la tumeur. Cette révolution va profondément modifier la prise en charge des cancers rares en particulier.*

Quelles sont, selon vous, parmi les orientations engagées en 2019, celles qui auront le plus d'importance pour l'avenir de l'Agence ? Et pourquoi ?

V.G. : *Une évolution majeure que l'on a pu entrevoir en 2019 et qui devrait prendre de l'importance en 2020 est celle de la mise en place d'évaluations multinationales. Ainsi, pour l'examen d'un dossier d'AMM par exemple, un État membre peut solliciter un autre État membre comme "prestataire" afin de réaliser une partie de l'évaluation (qualité pharmaceutique, clinique, non clinique…). Une collaboration de ce type entre la France et le Portugal a été menée cette année. Cette pratique de la mutualisation des expertises est intéressante et crée des liens entre les équipes des différents pays au lieu de travailler chacun sur l'intégralité d'un dossier[2]. La collaboration internationale à laquelle prend part l'ANSM ne se limite d'ailleurs pas à l'Europe. En 2019, l'Agence a signé une convention avec les agences nationales sud-coréennes et brésiliennes. Ces conventions sont indispensables au partage d'informations avec des pays non-membres de l'Union européenne.*

(1) Lire aussi "Fluoropyrimidines et déficit en DPD : la France publie une étude de pharmaco-épidémiologie et déclenche un arbitrage", page 73.
(2) Lire aussi "Évaluation en équipes multinationales des procédures centralisées", page 151.

La coordination européenne dans le domaine des dispositifs médicaux

L'ANSM participe aux travaux européens sur la mise en œuvre de la réglementation européenne des dispositifs médicaux *via* sa représentation au GCDM (Groupe de Coordination des Dispositifs médicaux) dont les missions sont définies à l'art 105 du règlement UE 2017/745. Six réunions de 1 ou 2 jours ont été organisées en 2019, pour certaines ouvertes aux parties prenantes. Quinze guidances élaborées par les sous-groupes du GCDM ont été adoptées.

13 sous-groupes de travail sont rattachés au GCDM :

- NBO (supervision des organismes notifiés),
- Standards,
- CIE (WG on Clinical Investigation and Evaluation),
- PMSV (WG on Post Market Surveillance and vigilance),
- MS (Market Surveillance),
- Borderline and Classification (classification/ qualification),
- NET (New technologies),
- Eudamed,
- UDI (Identifiant unique du dispositif),
- International Matters (en lien avec IMDRF),
- IVD (*in vitro* diagnostic MD),
- Nomenclature
- Annexe XVI.

L'ANSM est représentée dans chacun de ces groupes présidés par la Commission et co-présidés par un État membre pour certains d'entre eux. L'ANSM co-préside le groupe IVD. Plusieurs directions de l'Agence participent à ces travaux.

La coopération entre autorités compétentes des DM et DMDIV a également lieu au sein du réseau des autorités compétentes européennes en charge des dispositifs médicaux, le CAMD (Compétent Authorities for Medical Devices), dont l'ANSM est un membre actif, siégeant notamment à son comité exécutif. Deux réunions plénières ont été organisées en 2019, au Danemark et en Finlande.

Plusieurs Task Forces du CAMD ont été créés pour aider les États membres et la Commission à la mise en œuvre des nouveaux règlements avec priorisation des actions à mettre en œuvre à court et moyen termes. Une Task Force pour préparer les conséquences d'un Brexit dur a également été créée.



FAITS MARQUANTS

Phase Pilote Essais Cliniques

L'application du Règlement UE n° 2017/745 (pour la partie investigation clinique) impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les Comités d'éthique des États membres.

Pour s'y préparer, l'ANSM a mis en place une "phase pilote[1]". Celle-ci simule la mise en application des dispositions de ce règlement tout en respectant la réglementation actuelle. Le projet, piloté par l'ANSM, est porté depuis le mois de novembre 2018 par les représentants de toutes les parties prenantes : promoteurs académiques et industriels, CPP, CNRIPH, Direction générale de la santé, ANSM.

Cette phase pilote concerne la demande d'autorisation initiale pour les investigations cliniques (IC) portant sur les dispositifs médicaux répondant aux critères suivants, quel que soit le promoteur : DM de classe III ou implantables ou invasifs de classes IIa ou IIb et non marqués CE ou marqués CE et utilisation dans l'IC non conforme à leur destination.

La France est le premier pays à avoir mis en place une telle phase pilote.

6 demandes d'IC ont été déposées selon ces modalités de septembre à décembre 2019 (soit 50% des dossiers éligibles).

Les "dénotifications" ou cessations d'activité volontaires des ON

Certains organismes notifiés (ON) ayant perdu leur notification au titre de la directive 93/42/CEE ou ayant cessé leurs activités, des dispositifs médicaux disposant d'un certificat émanant de ces organismes notifiés, se sont retrouvés de fait, avec un certificat non valide.

L'ANSM a mis en place une procédure permettant aux fabricants de tels dispositifs d'obtenir, sous conditions, une prorogation pour une durée limitée de leurs certificats CE. Cette procédure a été établie en cohérence avec le consensus européen qui s'est mis en place sur cette question.

Les actions menées et notamment les prorogations accordées par l'ANSM ont permis d'éviter des ruptures dans la continuité des soins, tout en garantissant la sécurité des patients.

Préparation au Brexit

Pour anticiper les conséquences de la sortie de l'Europe du Royaume-Uni, éviter des ruptures d'approvisionnement de certains dispositifs et s'assurer de la continuité des soins, une Task-Force du CAMD a été constituée. Co-présidée par l'ANSM, elle s'est réunie à plusieurs reprises en 2019 en vue d'adopter une position commune et de définir et préparer les outils à mettre en œuvre dans la perspective du Brexit, en matière de dispositifs médicaux, en particulier concernant les dispositifs couverts par un certificat de conformité CE émanant d'un organisme notifié britannique.

Et encore

- **Le projet européen "Joint Action on Market Surveillance of medical devices" (JAMS)[2]**

(1) Lire aussi "Application du Règlement européen relatif aux dispositifs médicaux : l'ANSM met en place une phase pilote pour la partie investigations cliniques", page 142.
(2) Voir "Le projet européen JAMS", page 121.

Les activités de coopération multilatérale

COOPÉRATION ENTRE AGENCES INTERNATIONALES

L'ANSM est membre de la Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments (ICMRA - International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) qui est un collectif international de chefs d'agences réglementaires du médicament. Il a commencé à se réunir annuellement sous l'impulsion de la US-FDA en 2006 dans le cadre d'une politique d'ouverture, afin de partager des problématiques communes et de mutualiser les approches au regard des défis sanitaires mondiaux et des enjeux de protection de la santé publique.

L'ICMRA s'est donné pour objectif de faciliter les interactions, d'identifier les domaines de synergies, de tirer parti des initiatives, outils et ressources existants, pour permettre aux responsables des autorités de réglementation des médicaments d'exercer un leadership stratégique collectif et concerté dans les instances internationales telles que ICH (International Council on Harmonization), IPRP (International Pharmaceutical Regulators Programme), IMDRF (International Medical Device Regulators Forum), PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operationScheme), APEC (Asia-Pacific EconomicCooperation).

En 2019, l'ANSM a participé à la réunion plénière qui s'est tenue à Rome sur les sujets de la santé numérique, la médecine régénérative, la prévention des ruptures de médicaments, la lutte contre les résistances aux antibiotiques ou le cannabis thérapeutique.

ACTIVITÉS DE COOPÉRATION INTERNATIONALE

Une dizaine de protocoles de collaboration ont été signés entre l'ANSM et ses homologues internationaux pour l'échange d'informations couvrant tous les produits réglementés. Les derniers ont été signés avec les autorités compétentes de la Corée du Sud et du Brésil en 2019.



3

Notre activité



sommaire



Tout produit de santé présente des bénéfices mais aussi des risques. Le rôle de l'ANSM est d'évaluer si les bénéfices pour le patient sont supérieurs aux risques : on parle alors de balance bénéfice-risque positive. Cette notion est fondamentale dans l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un produit de santé tout au long de son cycle de vie.

La balance bénéfice-risque est évaluée dès le stade du développement d'une innovation thérapeutique pour faciliter un accès précoce en toute sécurité pour les patients. C'est ensuite un processus continu qui a pour but de vérifier que les données d'efficacité et de sécurité initialement présentées dans le dossier de mise sur le marché sont toujours valables en vie réelle, lorsque le produit de santé est utilisé à grande échelle par la population. Cette réévaluation peut conduire, par exemple, à des modifications d'utilisation, des décisions de suspension ou de retrait du marché.

L'ANSM exerce ainsi une surveillance constante des produits de santé et intervient également sous différentes modalités pour accompagner l'innovation et encadrer sa mise à disposition de façon précoce, sûre et équitable.

Assurer la sécurité des produits de santé 54

Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique 136

NOTRE ACTIVITÉ

Assurer la sécurité des produits de santé

Regards croisés **56**

La gestion du risque **58**

La surveillance des médicaments **61**

- La pharmacovigilance 61
- La surveillance de l'usage des médicaments 76
- Les médicaments en procédure de révision et de réévaluation du rapport bénéfice-risque 78
- Les mesures de réduction du risque 79
- La gestion des erreurs médicamenteuses 82
- La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients 85
- Le contrôle de la publicité 91
- Médicaments et grossesse 93
- La place de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives et les interactions avec les autres institutions 95

La surveillance des produits sanguins **99**

La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* **101**

- La surveillance des incidents et risques d'incident 105
- Une surveillance renforcée pour certaines catégories de dispositifs médicaux 108
- L'activité du contrôle du marché 111
- Le contrôle de la publicité 115

La surveillance des autres produits de santé **116**

- La surveillance des produits cosmétiques 116
- La surveillance des produits de tatouage 117

L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé **119**

- L'inspection des essais cliniques et non cliniques 122
- L'inspection des médicaments et de leurs matières premières 123
- L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques 125
- L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* 128
- L'inspection des produits cosmétiques 128

Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire **130**

- Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques 132
- Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux 134



Rose-Marie Tunier
(DIRCOM)

regards croisés



Nicolas Thévenet
(CASAR)

En quoi “la gestion du risque” (GDR) est une des pierres angulaires de la vie de l’Agence ?

Rose-Marie Tunier : *En tant qu’acteur de santé publique, notre rôle vise non seulement à gérer les risques lorsqu’ils se présentent, mais surtout à anticiper leur survenue, avec comme seul but la sécurité des patients. Cette gestion prédictive au service de la santé de tous suppose une connaissance fine de son environnement et la capacité à le prendre en compte. Au cœur de l’ensemble des activités de l’ANSM, la GDR se traduit à deux niveaux au sein de l’Agence : en termes d’organisation d’une part, nous favorisons la remontée d’informations via, par exemple, l’intégration des représentants des patients au sein de nos instances ainsi que par une écoute active du pouls de l’opinion ; en termes de culture d’entreprise d’autre part : l’Agence tire sa force dans la multiplicité de ses expertises, qu’elles soient médicales, juridiques, scientifiques ou encore communicantes, le tout permettant une analyse globale des risques.*

Nicolas Thévenet : *Notre environnement en santé est en évolution permanente et il nous faut confronter nos projets de décisions, issues le plus souvent de données scientifiques, avec les acteurs de cet environnement.*

À ce titre, nous avons installé la GDR autour de 3 piliers : la priorisation et la hiérarchisation des signaux et dossiers entrants, l’analyse de situation intégrant toutes les composantes de l’environnement et la concertation en collégialité.

En ce sens, la GDR nous pousse à définir des modalités de gestion interne adaptées aux situations sanitaires, à réduire les risques identifiés par des plans d’action adaptés et à confronter nos avis avec l’environnement. L’ANSM est maintenant complètement engagée dans cette voie même s’il reste encore beaucoup à faire pour couvrir l’ensemble des champs de compétences de l’Agence.

Quel a été l’impact du nouveau COP (2019-2023) dans la mise en œuvre de votre activité en 2019 et plus particulièrement dans le domaine de la gestion du risque ?

N.T. : *Le CASAR porte dans ses gènes la notion d’approche par les risques, intégrant tous les éléments de notre environnement. L’axe du COP dédié à la gestion du risque est un élément majeur pour la diffusion de la culture du risque en interne. Il est une aide incontestable pour la mobilisation des équipes, pour favoriser l’adhésion et la mise en application de la GDR. La démarche de GDR portée par le COP s’inscrit donc sur la durée. Elle doit s’intégrer à terme dans toutes les activités d’ordre sanitaire et mobilisera des évolutions itératives sur plusieurs années.*

R.-M.T. : *La DIRCOM a une vision et une approche transversales, ses missions se retrouvent dans plusieurs axes du COP, dont celui sur la GDR. Stratégie d’information et gestion du risque se confondent dans le lien constant que l’Agence a mis en place avec ses parties prenantes ainsi que par la veille d’opinion que nous effectuons. La manière dont nous nous adressons au public a changé : elle prend désormais la forme d’un dialogue, que l’on souhaite permanent afin de répondre au plus près aux préoccupations des patients et des professionnels de santé. Aussi, le COP a formalisé des activités que nous entreprenions déjà, et il a particulièrement renforcé l’articulation avec le CASAR, qui coordonne notamment la GDR dans les situations à risque élevé avec l’ensemble des directions concernées, et particulièrement la DIRCOM.*

Quelles sont, selon vous, parmi les orientations engagées en 2019, celles qui auront le plus d’importance pour l’avenir de l’Agence ? Et pourquoi ?

N.T. : *Notre capacité à interagir en interne sur des données partagées dans un cadre défini et structuré, constitue un enjeu d’importance.*

Le Chantier Ouverture[1] engagé en 2019 par l’ANSM permettra la mise en place de staffs de collégialité permettant une intégration plus aisée de tous ces éléments annexes à l’analyse scientifique concourant à la prise des bonnes décisions et à réduire les impacts par anticipation.

De plus, en 2019, se sont poursuivis les travaux sur notre capacité à exploiter nos bases de données. Il s’agit d’un enjeu réel dans le domaine de la santé pour détecter les risques sanitaires dit “faibles”. La poursuite de ces travaux est un élément essentiel pour que l’ANSM reste connectée à sa réalité dans ce siècle où l’écologie numérique devient prédominante.

R.-M.T. : *L’Agence fait effectivement face à un double enjeu dans le domaine du partage de la data. Il s’agit pour elle d’accroître ses capacités d’analyse du risque grâce à l’exploitation de ces données mais aussi de répondre aux attentes de transparence vis-à-vis de ces données. Exploiter et partager les données dont nous disposons est donc un enjeu clé pour l’avenir.*

Un des autres chantiers majeurs déjà en cours depuis 2019 est la refonte de notre site Internet. Le nouveau site dotera l’Agence de meilleures capacités d’information et de réaction. Il sera l’un des outils qui permettront à l’Agence de poursuivre son mouvement culturel d’ouverture et de dialogue avec les parties prenantes mais aussi avec l’ensemble de la population.

Enfin je tiens à réaffirmer l’importance du principe de collégialité. Pour moi, la gestion du risque repose avant tout sur la collégialité tant en interne, qu’avec l’externe et suppose de nouvelles manières de travailler. C’est grâce à cette capacité à appréhender les enjeux dans leur globalité, à accompagner les décisions grâce au concours de différents acteurs ayant des expertises diverses que nous pouvons mener à bien notre mission. Et c’est réellement cette collégialité qui fait aujourd’hui la force de l’Agence.

(1) Il s’agit du projet d’évolution de l’Agence, pour proposer une organisation encore plus ouverte sur l’extérieur, afin de mieux intégrer ses publics, professionnels et usagers, dans ses activités.

La gestion du risque

En intégrant la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes ses décisions, l'ANSM cherche à réduire les risques pour tout patient exposé aux produits de santé.

Ce nouveau principe se caractérise plus particulièrement par les actions suivantes :

- la priorisation, selon une analyse de risque, de toutes les activités de sécurité sanitaire,
- le renforcement des études épidémiologiques,
- le développement d'une stratégie de veille et d'anticipation,
- la mise en place d'une coordination des situations à risque élevé (SRE) et des situations de crise sanitaire.

Le Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR) de l'ANSM a pour objectif de faciliter la gestion des alertes les plus sensibles et ainsi favoriser la capacité de réponse de l'Agence. Le CASAR est chargé de coordonner la gestion de tous les événements susceptibles de devenir des SRE.

Une SRE s'entend comme un événement émergent ou inhabituel, identifié dans le cadre de la gestion courante des alertes entrantes ou des dossiers en cours de traitement, au regard notamment de son ampleur, de sa gravité ou de son caractère médiatique.

Le CASAR effectue une analyse de risques intégrant notamment l'impact sociétal, l'acceptabilité de la situation et la maîtrise des risques. Il crée ensuite les conditions de la concertation interne, en vue d'établir rapidement les mesures immédiates de réduction des risques et de définir un plan d'action ainsi qu'un calendrier de réalisation.

FAITS MARQUANTS

Tensions d'approvisionnement sur les spécialités à base de prednisone et de prednisolone par voie orale

En début d'année, l'ANSM a été informée de **tensions d'approvisionnement pour des durées allant de plusieurs semaines à plusieurs mois concernant des spécialités à base de prednisone et de prednisolone commercialisées par une dizaine de laboratoires exploitants.** Des remontées de professionnels de santé ont fait état, à partir de fin avril, d'une situation préoccupante avec des difficultés d'approvisionnement de plus en plus importantes entrainant des répercussions sur le parcours de soins des patients.

Ces difficultés d'approvisionnement résultaient d'une conjonction de plusieurs facteurs : rupture de stock de la bétamethasone fin 2018 avec report sur les spécialités à base de prednisone et prednisolone, difficultés d'un des sites de fabrication situé en Grèce sur la forme effervescente de la prednisolone, retards pris dans la production suite à des difficultés diverses pour les autres sites, retard pris dans la mise en œuvre d'une ligne de conditionnement supplémentaire pour un des sites fabricants.

En réponse aux tensions identifiées, différentes actions ont été menées par les laboratoires à la demande de l'ANSM :

- l'ensemble des laboratoires qui produisent ou exploitent pour le marché français, les médicaments à base de prednisone et de prednisolone ainsi que les représentants des syndicats LEEM et GEMME ont été convoqués par le Directeur général de l'ANSM et un courrier commun destiné à l'ensemble des laboratoires leur rappelant leurs **obligations d'approvisionnement du marché français** (copie LEEM et GEMME) a été transmis,
- un **contingentement quantitatif** via des dotations aux grossistes-répartiteurs a été mis en place par les laboratoires dès que possible avec conservation d'un stock pour répondre aux demandes de dépannage d'urgence,
- des **demandes de réallocation de stocks** initialement destinés à d'autres pays (importation) ont été adressées aux laboratoires,
- des **points réguliers** ont été faits avec les associations de patients et les professionnels de santé,
- les stocks des spécialités disponibles ont été étroitement surveillés par l'ANSM et un **tableau de disponibilité** de ces dernières a été actualisé de façon hebdomadaire,
- les **informations ont été publiées et mises à jour** régulièrement sur le site de l'ANSM afin d'informer le plus régulièrement possible les patients et les professionnels de santé.

Toutes ces actions ont permis de **pallier en partie les tensions dès l'été 2019, les approvisionnements ont ensuite pu retrouver leur niveau normal à partir du mois d'octobre 2019.**



Surveillance de plusieurs dispositifs médicaux utilisés comme désinfectants de dispositifs médicaux

En octobre 2019, l'ANSM a été informée de la présence de bactéries dans le réseau d'eau de l'usine de production du fabricant Anios située à Sainghin-en-Mélantois. Les tests d'identification des bactéries ont démontré qu'il s'agissait de bactéries dites "opportunistes", pour lesquelles le risque d'infection pour la population générale est très faible mais qui sont susceptibles de provoquer une infection chez des personnes immunodéprimées. Cette contamination avait conduit le fabricant à interrompre sa production de dispositifs médicaux pour réaliser des opérations de décontamination et de modification de l'installation de son réseau d'eau. Une reprise progressive de la production avait débuté en novembre 2019 pour revenir à une capacité de production normale début 2020.

Dans ce contexte, les autorités sanitaires, en lien avec les sociétés savantes, se sont mobilisées pour **assurer la sécurité de ces produits et la continuité des soins.** L'ANSM a notamment diligenté des inspections et ses laboratoires ont réalisé des **contrôles microbiologiques de certains produits** dans le cadre des investigations. Par ailleurs, l'ANSM a déclenché sa **procédure de gestion Situation Sanitaire Exceptionnelle** (SSE) et a travaillé de façon étroite avec le centre de crise du ministère des Solidarités et de la Santé.

Afin de garantir la sécurité et la conformité des produits mis sur le marché, l'ANSM a pris en novembre 2019 une décision de police sanitaire exigeant notamment la réalisation d'analyses microbiologiques du réseau d'eau de production et de contrôles microbiologiques des dispositifs médicaux avant leur mise sur le marché. Des rappels des lots non-conformes ont été réalisés par le fabricant.

Depuis la reprise progressive de la production, l'ANSM a mis en place un **dispositif de surveillance renforcé** des mesures engagées par les Laboratoires Anios visant à garantir la sécurité microbiologique et la capacité d'approvisionnement.

Les mesures mises en place dans l'usine de Sainghin-en-Mélantois, le suivi des analyses microbiologiques et des remontées de matériovigilance montrent, fin mai 2020, que le risque de présence de bactéries dans le réseau d'eau de l'usine est maîtrisé. Les lots présentant des résultats microbiologiques non conformes n'ont pas été mis sur le marché.

Aucune infection à *Burkholderia cepacia complex* chez un patient hospitalisé n'a été rapportée en lien avec la contamination identifiée en octobre 2019.

Par ailleurs, les Laboratoires Anios se sont notamment engagés à poursuivre de manière pérenne un protocole de contrôles microbiologiques ainsi qu'un plan d'échantillonnage qui permettent de garantir la sécurité microbiologique des dispositifs médicaux fabriqués sur le site de production de Sainghin-en-Mélantois préalablement à leur mise sur le marché. L'ANSM a décidé le 26 mai 2020 d'abroger la décision de police sanitaire prise en novembre.

En parallèle, l'ANSM a adressé une injonction à la filiale DMD des Laboratoires Anios, à la suite de plusieurs manquements à la réglementation identifiés lors de l'inspection. L'ANSM reste attentive à la mise en œuvre dans les délais déterminés par l'injonction de la totalité des actions demandées.

DONNÉES 2019

37 **nouvelles situations à risque élevé (SRE) traitées en 2019,** avec une moyenne de 42 SRE en cours.

Une forte proportion des SRE concerne des ruptures de stock de médicaments, des dispositifs médicaux, des médicaments du champ de la cardiologie.

COP 2019 2023

Diversifier les modalités de travail partenarial pour les adapter à la variété des situations et des attentes des parties prenantes

Indicateur n°2

95 % des SRE associent les parties prenantes dans le processus de gestion des dossiers *(socle > 50 - cible 75 %)*

Assurer une gestion renforcée des SRE durant tout le cycle de vie des produits de santé

Indicateur n°6

95 % des plans d'action d'urgence des SRE réalisés
(socle 70% - cible 100 %)

FAITS MARQUANTS

Et encore

- Interdiction d'un essai clinique conduit par le "Fonds Josefa" mené sans autorisation chez des patients atteints des maladies de Parkinson et d'Alzheimer[1]
- Poursuite des actions menées pour réduire le risque de méningiome associé à l'utilisation d'Androcur[2]
- Accompagnement de la décision d'interdiction des implants mammaires à enveloppe macro-texturée et des implants mammaires polyuréthane[3]
- Poursuite et accompagnement des démarches européennes concernant la présence d'impuretés nitrosamine (NDMA) dans les médicaments[4]
- Alerte de sur-risque lié à l'utilisation de dialysat au citrate chez les patients dialysés[5]
- Sécurisation de l'approvisionnement du marché français dans la perspective du Brexit

(1) Voir "L'ANSM interdit un essai clinique mené sans autorisation chez des patients atteints des maladies de Parkinson et d'Alzheimer", page 120.
(2) Voir "Androcur (acétate de cyprotérone) et risque de méningiome : la France publie une étude de pharmaco-épidémiologie et déclenche un arbitrage", page 72.
(3) Voir "Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché", page 103.
(4) Voir "Evaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques", page 130.
(5) Voir "Réunions d'échange et investigations sur l'utilisation de dialysat au citrate chez les patients hémodialysés", page 36.

La surveillance des médicaments

La pharmacovigilance

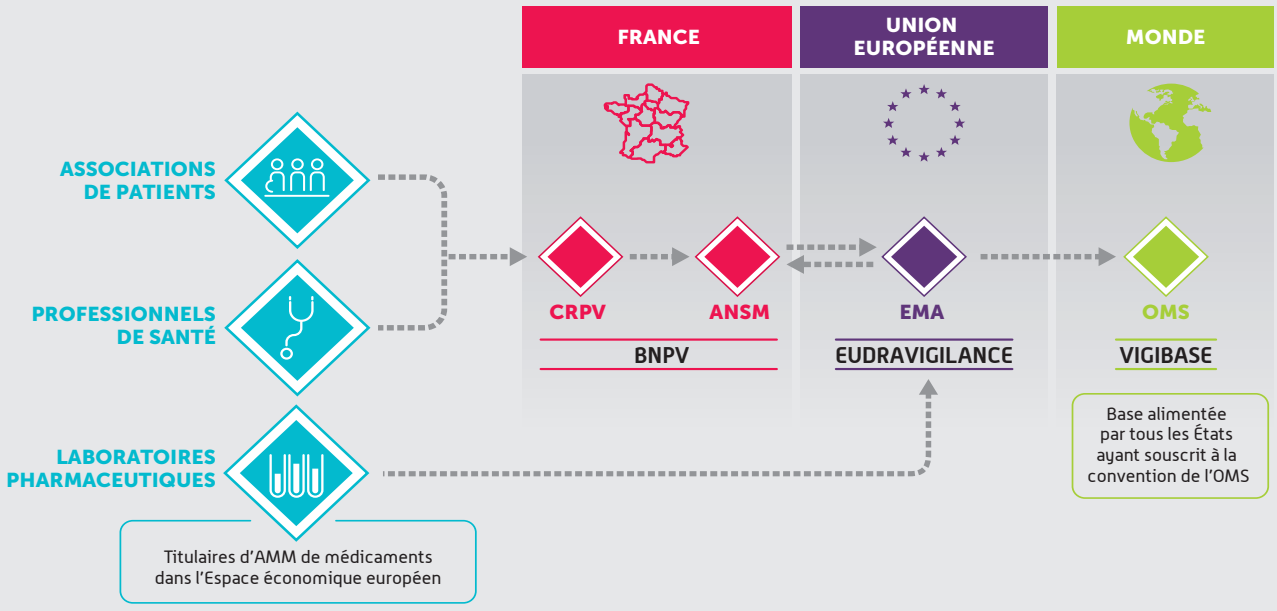
La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments.

Elle s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

La pharmacovigilance s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

La pharmacovigilance repose sur un échelon régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance (au nombre de 31), un échelon national avec l'ANSM et un échelon européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et les États membres.

LA DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES D'UN MÉDICAMENT FRANCE/EUROPE/MONDE



ANSM
Autorité compétente en France en matière de pharmacovigilance

BNPV
Base nationale de pharmacovigilance

CRPV
Centres régionaux de pharmacovigilance

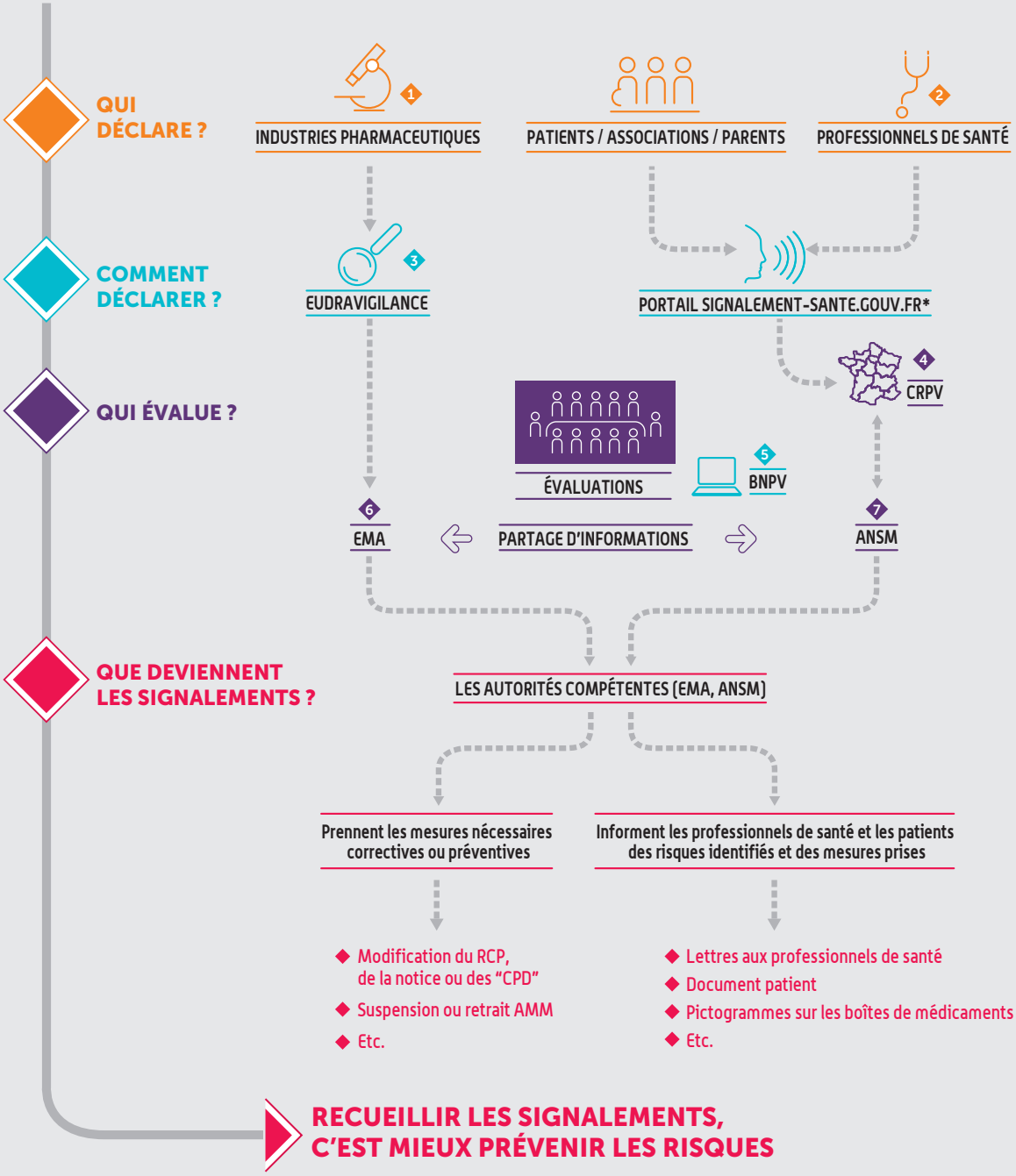
EMA
Coordonne le système de pharmacovigilance européen

EUDRAVIGILANCE
Base européenne de pharmacovigilance

OMS
Coordonne le système de pharmacovigilance mondial

VIGIBASE
Base internationale de pharmacovigilance

LA DÉCLARATION ET LE SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES D'UN MÉDICAMENT EN FRANCE ET EN EUROPE



1 INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES
Déclaration obligatoire pour tous les effets indésirables

2 PROFESSIONNELS DE SANTÉ
Déclaration obligatoire par les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes. Déclaration fortement conseillée par les autres professionnels de santé

3 EUDRAVIGILANCE
Base européenne de pharmacovigilance

4 CRPV
Centres régionaux de pharmacovigilance

5 BNPV
Base nationale de pharmacovigilance

6 EMA
Organise et coordonne le système de pharmacovigilance européen

7 ANSM
Autorité compétente en France en matière de pharmacovigilance

* Les déclarations peuvent également être effectuées par téléphone, courrier ou message électronique auprès des CRPV.

LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

Les professionnels de santé et les usagers du système de santé déclarent les effets indésirables dont ils ont connaissance.

Depuis 2017, un portail de déclaration en ligne des événements sanitaires indésirables **www.signalement-sante.gouv.fr** a été mis en place par le ministère chargé de la Santé, en partenariat avec les agences de santé, et en particulier l'ANSM.

Ce portail, destiné à renforcer les vigilances en matière de sécurité sanitaire tout en simplifiant les démarches de signalement, est accessible à tous, professionnels de santé et usagers.

Les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) recueillent les déclarations des professionnels de santé et des usagers. Ils les enregistrent dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les analysent.

Les CRPV portent à la connaissance de l'ANSM les déclarations qui constituent des signaux potentiels, sous la forme de cas marquants, et réalisent des travaux d'expertise. Ces expertises permettent de confirmer/infirmer et caractériser le cas échéant un signal ou un risque.

Les laboratoires pharmaceutiques doivent mettre en place un système de pharmacovigilance placé sous la responsabilité d'un référent. Il incombe à ce référent d'installer, de gérer le système de pharmacovigilance de l'exploitant et de veiller au respect des obligations de pharmacovigilance.

Les exploitants transmettent directement les déclarations d'effets indésirables médicamenteux qu'ils recueillent à la base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance).

L'ANSM centralise et traite les informations relatives aux bénéfices et aux risques des médicaments ainsi qu'à leur utilisation.

L'ANSM veille, recueille et centralise toutes les informations relatives aux risques et utilisations susceptibles d'influer sur le rapport entre les bénéfices et les risques des médicaments. Elle les analyse en vue d'identifier tout nouveau risque ou évolution d'un risque connu.

Pour cela, elle échange toute information utile et coopère avec l'EMA et les autres États membres.

L'ANSM transmet à la base européenne EudraVigilance les déclarations d'effets indésirables enregistrées par les CRPV dans la BNPV et surveille les informations enregistrées dans ces 2 bases.

L'ANSM peut mettre en œuvre des études de pharmaco-épidémiologie afin de disposer d'une vision globale du profil d'utilisation des produits de santé en vie réelle, confirmer un signal ou quantifier un risque[1]. Elle incite et favorise également la réalisation d'études sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché par des structures académiques.

L'ANSM examine et prend les mesures destinées à prévenir ou réduire les risques afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments[2].

Pour en savoir plus
sur l'organisation de la pharmacovigilance en France, rendez-vous sur le site de l'ANSM.

(1) Pour en savoir plus, consultez le site Internet d'EPI-PHARE, GIS (groupement d'intérêt scientifique) créé fin 2018 par l'ANSM et la Cnam. EPI-PHARE réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS), pour éclairer les pouvoirs publics dans leur prise de décision (https://www.epi-phare.fr/).
(2) Voir "Les mesures de réduction du risque", page 79.

FAITS MARQUANTS

L'ANSM publie un rapport qui confirme la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans

Afin de réduire les cas de maladies infectieuses, d'éviter des épidémies et d'augmenter la couverture vaccinale, la loi de 30 décembre 2017 a étendu le nombre de vaccinations obligatoires chez le nourrisson. Les enfants nés depuis le 1er janvier 2018 doivent ainsi être obligatoirement vaccinés aux âges précisés dans le calendrier vaccinal contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, le virus de l'hépatite B, les infections invasives à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque C, la rougeole, la rubéole et les oreillons.

Pour répondre au plus près aux attentes des professionnels de santé et du grand public sur la sécurité des vaccins obligatoires, l'ANSM a mis en place en juillet 2018 une consultation publique des parties prenantes concernées sous la forme d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) qui a permis de formuler des avis sur le type d'informations et de présentation à mettre à disposition.



FAITS MARQUANTS [Rapport vaccins]

L'ANSM a publié en juin 2019 un premier rapport sur la sécurité de ces vaccins. L'ensemble des déclarations d'événements ou effets indésirables notifiés au réseau national des CRPV sur la période 2012-2017 précédant l'extension de l'obligation vaccinale et sur les 6 premiers mois de sa mise en œuvre ont été analysées. Une analyse des cas français d'évènements indésirables notifiés aux laboratoires pharmaceutiques a également été réalisée.

Une présentation aux parties prenantes en amont de la publication et une communication relayée par les médias ont accompagné la diffusion de ces informations.

Au total, entre 2012 et 2017, pour près de 38 millions de doses de vaccins administrées, 962 nourrissons vaccinés entre 0 et 23 mois ayant manifesté un ou plusieurs effets ou événements indésirables ont fait l'objet d'une notification au système national de pharmacovigilance. Le nombre était de 75 enfants pour des vaccinations réalisées au 1er semestre 2018.

Les effets indésirables signalés étaient principalement des effets indésirables connus, transitoires et décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différents vaccins concernés. En complément de ces données, une analyse spécifique de certains effets et évènements d'intérêt particulier dont certains dits "sensibles" en raison de préoccupations émanant des professionnels de santé ou des usagers, n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité.

Une actualisation de ces données pour les enfants vaccinés sur toute l'année 2018 puis en 2019 permettra de consolider ces observations.

Et encore

- **Angiœdème bradykinique**
  Suite à des signalements d'angiœdèmes bradykiniques chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et des gliptines, l'ANSM invite les professionnels de santé et les patients à être particulièrement attentifs aux signes évocateurs de ce type d'angiœdème lors de la prise de ces médicaments.

- **Ifosfamide : une étude demandée par l'ANSM montre un risque d'encéphalopathie plus important avec la forme en solution (Ifosfamide EG)**
  D'après une étude de pharmacovigilance réalisée à la demande de l'ANSM par les CRPV de Montpellier et Clermont-Ferrand, le risque d'encéphalopathie sous ifosfamide apparaît plus important avec la spécialité en solution (Ifosfamide EG), en comparaison avec la spécialité en poudre (Holoxan). De ce fait, l'ANSM a décidé de saisir l'EMA(1) afin que ce risque connu soit réévalué. Dans l'attente des conclusions, l'ANSM recommande aux médecins de prendre en compte ce sur-risque lors de la prise en charge de leurs patients et de la gestion des encéphalopathies éventuelles.

- **Dompéridone (Motilium et génériques) : ne plus l'utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans**
  Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice-risque de la dompéridone conduite par l'EMA en 2014, une étude d'efficacité chez l'enfant de moins de 12 ans avait été demandée. Les résultats de cette étude, présentés cette année, n'ont pas montré de différence d'efficacité par rapport au placebo. En raison de ce manque d'efficacité et de ses effets indésirables, l'utilisation de la dompéridone est donc désormais restreinte aux adultes et adolescents de plus de 12 ans et pesant plus de 35kg.

- **Suspension d'AMM et rappel des médicaments Pneumorel**
  Suite à l'identification d'un potentiel effet du principe actif, le fenspiride, sur la survenue de troubles du rythme cardiaque, l'ANSM a décidé de suspendre les AMM des médicaments Pneumorel (comprimé et sirop), utilisés dans le traitement de la toux et de l'expectoration au cours des bronchopneumopathies, après échanges avec les autorités européennes et le laboratoire Servier qui commercialise le médicament en France.

- **Daratumumab (Darzalex) et risque de réactivation du virus de l'hépatite B**
  Suite à des cas rapportés au cours des 6 premiers mois de traitement par cette thérapie ciblée dans l'indication myélome multiple (dont plusieurs avec une issue fatale), il est désormais demandé à ce que tous les patients chez qui ce traitement est prescrit, bénéficient d'un dépistage d'infection par le VHB (dépistage également à réaliser chez les patients actuellement en cours de traitement). En cas de sérologie positive au VHB, une surveillance clinique et biologique de signes de réactivation doit être réalisée pendant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt. En cas de réactivation du VHB, le traitement par daratumumab doit être interrompu et un médecin spécialisé dans le traitement de ce type d'infections doit être consulté.

- **Suivi de pharmacovigilance Lévothyrox**
  L'année 2019 a été marquée par le suivi de pharmacovigilance des effets indésirables liés à la nouvelle formule du Lévothyrox et à la diversification de l'offre thérapeutique sur le marché français. La nouvelle formule est distribuée dans plus de 18 pays de l'Union européenne sans effet notable rapporté. Le PSUSA lévothyroxine de 2019 a confirmé ces données de sécurité. Par ailleurs, l'ANSM, en collaboration avec la DGS, a travaillé à la préparation et à la diffusion d'un livret pour accompagner la fin de la mise à disposition d'Euthyrox en septembre 2020 et aider au changement vers d'autres alternatives.

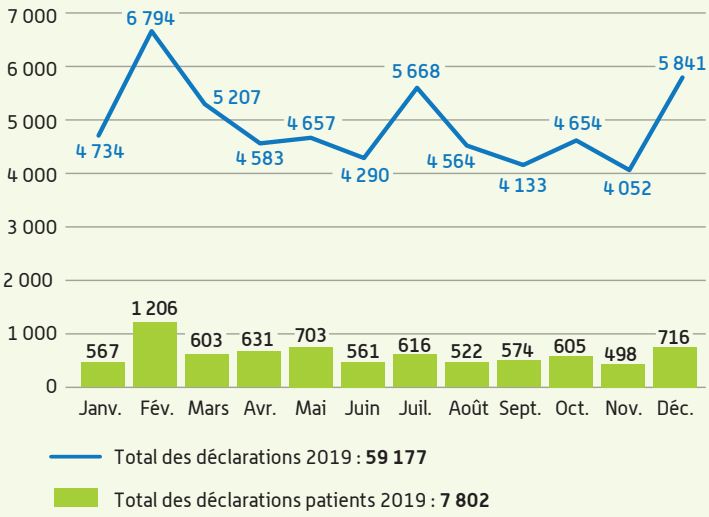
(1) Lire aussi "Ifosfamide : l'ANSM alerte les autres États membres sur un risque augmenté d'encéphalopathie avec la forme pharmaceutique en solution", page 70.

DONNÉES 2019

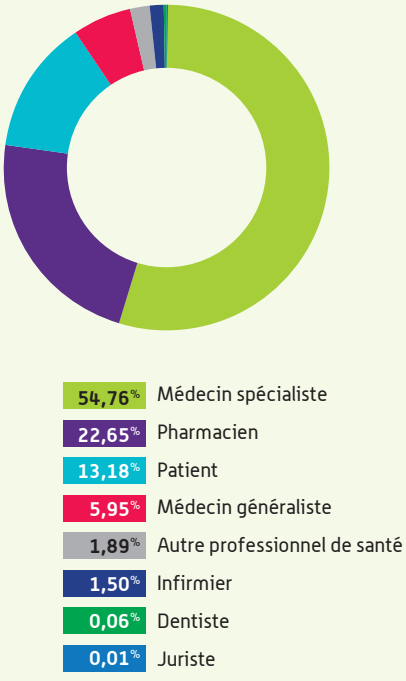
ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES DÉCLARÉS AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV[1]	47 089	55 761	82 077[2]	71 130	**59 177**
• dont cas d'effets indésirables graves	30 412	35 622	42 715	34 387	**34 237**
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	2 331	3 061	31 798	20 192	**7 802**
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques[3]	-	-	-	59 371	**51 807**
• dont cas d'effets indésirables graves	15 411	17 109	23 433	18 436	**17 192**

DÉCLARATIONS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE



PROFIL DES DÉCLARANTS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES ENREGISTRÉS DANS LA BNPV



(1) Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis. **(2)** La tendance est à une hausse régulière du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables. En 2017 et 2018, la forte hausse constatée est essentiellement due aux nombreuses déclarations rapportées avec la nouvelle formule du Levothyrox.
(3) Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux.

ENQUÊTES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

Les enquêtes nationales de pharmacovigilance permettent, par l'analyse de l'ensemble des données disponibles en termes de pharmacovigilance (déclarations, littérature, étude statistique…), de confirmer un signal potentiel, de caractériser un signal avéré ou le profil de sécurité global d'emploi d'un médicament. Elles peuvent s'inscrire dans le cadre plus large d'une enquête européenne.

L'ouverture de l'enquête nationale est décidée par le Directeur général de l'ANSM. Il désigne, dans le respect des règles générales de déontologie et de gestion des conflits d'intérêt et selon le domaine d'expertise nécessaire, un ou des experts rapporteurs et un expert relecteur au sein des CRPV.

FAITS MARQUANTS

Enquête de pharmacovigilance portant sur le profil de sécurité des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL

Les médicaments à base de vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL (sympathomimétiques indirects et directs) sont des médicaments utilisés dans le traitement des symptômes du rhume. Ceux utilisés par voie orale contiennent de la pseudoéphédrine, en association avec du paracétamol, de l'ibuprofène ou de la cétirizine. Ils ne sont pas soumis à prescription médicale obligatoire contrairement à ceux utilisés par voie nasale (liste II).

Les effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires associés à la prise de vasoconstricteurs ont été identifiés et sont suivis par des enquêtes présentées régulièrement aux CTPV depuis 2001.



En 2016, une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée par l'AFIPA n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre l'utilisation de ces médicaments chez les individus sans antécédents cardiovasculaires et la survenue d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Toutefois, la méthode utilisée ne permettait pas de répondre à la question du risque de ces produits dans la population spécifiquement à risque cardiovasculaire ni d'un risque rare et/ou d'événement invalidant voire létal dans la population sans comorbidité cardiovasculaire.

En décembre 2017, la publicité à destination du grand public a été interdite par l'ANSM.

En mars 2019, une nouvelle enquête nationale de phamacovigilance portant sur les effets neurologiques centraux et cardiovasculaires a été présentée au CTPV. Elle avait pour but d'actualiser les données de la précédente enquête datant de 2012.

Cette enquête a permis de montrer **la persistance des effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques** (AVC, infarctus du myocarde, convulsions, syndromes de vasoconstriction cérébrale) **associés à la prise de vasoconstricteurs par voie orale et nasale, chez les patients présentant ou non des facteurs de risque associés. D'autres effets indésirables ischémiques ont été identifiés** au travers de cette analyse (colites ischémiques, neuropathies optiques ischémiques). Par ailleurs, **un mésusage important a été retrouvé** (utilisation prolongée au-delà de 5 jours, association avec un autre vasoconstricteur par voie orale ou nasale, ou non-respect des contre-indications), en particulier avec les formes nasales, s'expliquant en partie par la large banalisation présence au sein des pharmacies familiales.

L'ANSM a mis en place différentes actions afin de réduire les risques identifiés liés à la prise de ces produits. Les différents acteurs concernés (patients et professionnels de santé, industriels) ont été sollicités afin d'engager des réflexions sur le sujet. Ainsi, une **fiche d'aide à la dispensation** ainsi qu'une **fiche**

Le ou les industriels pharmaceutiques concernés par une enquête sont informés par l'ANSM dès lors que des données doivent être fournies par leurs soins, selon des délais et des modalités d'envoi fixés par l'Agence.

L'expert rapporteur rassemble, valide et analyse quantitativement et qualitativement toutes les données disponibles et rédige un rapport. L'expert relecteur s'assure de la cohérence et de la pertinence des conclusions émises sur la base des données présentées.

Les conclusions de l'enquête peuvent être présentées à la demande de l'ANSM, pour avis ou pour information, devant l'une de ses instances consultatives.

Le Directeur général de l'ANSM, au regard des conclusions de l'enquête, peut décider la clôture de l'enquête ou sa poursuite. Il prend, si nécessaire, les mesures appropriées visant à prévenir et réduire le(s) risque(s) identifié(s).

d'information de bon usage ont été mises en place et diffusées mi-février 2020 à destination respectivement des pharmaciens d'officine et des patients. De plus, plusieurs communications ont été réalisées sur le site de l'Agence pour alerter sur ce risque d'effets indésirables et de mésusage. **Une diminution importante des ventes de ces spécialités a été observée** depuis les différentes mesures prises par l'ANSM entre 2012 et 2020 (baisse d'un tiers des ventes).

Par ailleurs, l'ANSM a porté l'avis du CRPV rapporteur de l'enquête (le CRPV de Toulouse) auprès de l'EMA, afin de mentionner dans l'information produit des spécialités à base de pseudoéphédrine le risque de neuropathie optique ischémique.

Enquête de pharmacovigilance sur le risque de migration dans l'artère pulmonaire de l'implant contraceptif Nexplanon (etonorgestrel)

Nexplanon est un médicament contraceptif contenant de l'étonogestrel qui se présente sous la forme d'un petit bâtonnet inséré juste sous la peau vers l'intérieur du bras. Chaque année, environ 200 000 femmes ont recours à Nexplanon. Il a initialement été commercialisé en 2001, sous le nom d'Implanon (non radio-Opaque) puis est devenu radio-opaque en 2011 et commercialisé sous le nom de Nexplanon. Il est le seul implant contraceptif commercialisé en France.

Dès 2016, les premiers signalements de pharmacovigilance sur la migration de cet implant, notamment dans l'artère pulmonaire, avaient conduit à la mise en place de plusieurs mesures de réduction de ce risque aux plans national et européen. Une lettre d'information avait été à l'époque envoyée aux professionnels de santé pour les informer du risque et leur rappeler l'obligation de se former à la pose et au retrait de ce type d'implant, en privilégiant la formation en présentiel qui permet de s'exercer en pratique.

En février 2019, deux enquêtes de pharmacovigilance, conduites par le CRPV de Tours, portant sur le risque de migration dans l'artère pulmonaire et de lésions neuro-vasculaires au site d'insertion ont montré qu'en dépit de ces mesures, le nombre de signalements de migration dans l'artère pulmonaire en 2017 était d'environ 3,17 pour 100 000 insertions (environ 30 cas depuis le début de la commercialisation). Par ailleurs il apparaissait que le risque de migration de l'implant restait peu connu des professionnels concernés et des femmes. Ces cas de migration dans l'artère pulmonaire sont certes rares mais peuvent avoir des conséquences lourdes. Dans la plupart des cas, l'implant a pu être retiré par voie endovasculaire après examens complémentaires (imagerie), mais chez environ 20% des patientes (6/27) une thoracoscopie ou une thoracotomie, dont certaines compliquées, ont été nécessaires. Ainsi, la prise en charge peut s'avérer complexe, ce d'autant que l'implant est retrouvé tardivement. Il est donc primordial de l'extraire rapidement après la migration.

Sur la base de ces rapports, **l'ANSM a initié une procédure d'arbitrage européen** en juillet 2019, finalisée en octobre 2019. Les conclusions de cette discussion européenne ont conduit au **renforcement des mesures de réduction de ce risque notamment l'information des professionnels de santé** sur la procédure d'insertion/retrait de l'implant et des femmes déjà porteuses, ou pour lesquelles la pose est envisagée.

Ainsi en janvier 2020, une lettre a été adressée aux professionnels de santé pour rappeler l'existence d'un risque de lésions neuro-vasculaires au site d'insertion (pouvant se manifester par des fourmillements ou des troubles de la sensibilité dans la main) et de migration de l'implant notamment dans l'artère pulmonaire, potentiellement liés à une insertion profonde ou incorrecte de Nexplanon.

Cette lettre précise que le site d'insertion a été modifié avec une plus grande précision anatomique. Par ailleurs, il est demandé aux médecins d'informer les patientes de ce risque avant et au moment de la pose. Les femmes se verront remettre au moment de la pose de l'implant, une carte patiente complémentaire à la notice, les invitant à vérifier une à deux fois par mois la présence de l'implant par palpation délicate et à contacter rapidement leur médecin ou leur sage-femme si elles ne le repèrent plus au toucher.

DONNÉES 2019

86 enquêtes nationales de pharmacovigilance en cours

dont **6** nouvelles enquêtes ouvertes

8 réunions du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) avec discussion collégiale de 36 enquêtes nationales de pharmacovigilance

NOMBRE DE NOUVELLES ENQUÊTES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

2015	2016	2017	2018	2019
14	21	8	17	**6**

FAITS MARQUANTS (Enquête Nexplanon)

Par ailleurs, l'ANSM recommande vivement aux professionnels de santé de se former en présentiel à la pose de ces implants.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et Santé Publique France (SPF) ont été informées du risque de migration de l'implant et la fiche mémo sur la contraception a été mise à jour par la HAS sur ce risque.

La cause exacte de ces migrations n'est pour l'instant pas identifiée. Une des causes pourrait être une insertion trop profonde au moment de la pose, conduisant au positionnement de l'implant directement dans un vaisseau sanguin. Une autre hypothèse serait que la migration survient à distance de la pose, à la suite d'un choc ou à la répétition de certains mouvements. Une particularité anatomique n'est pas non plus exclue.

L'ANSM maintient donc une surveillance accrue de l'implant Nexplanon notamment par rapport au risque de migration et à l'efficacité des mesures de réduction du risque prises fin 2019.

En juin 2019, l'ANSM a cosigné un article sur Nexplanon dans la revue médicale "Contraception" avec le CRPV en charge du dossier[1].

Et encore

- **Enquête de pharmacovigilance par le CRPV de Fernand Widal sur le risque de méningiome associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques)**[2]
- **Enquête de pharmacovigilance par les CRPV de Tours et Marseille - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves**[3]
- **Suivi du profil de sécurité des spécialités à base de docétaxel et paclitaxel par les CRPV de Rouen et Grenoble, Toulouse et Lille**

  Suite à la survenue de cas d'entérocolite sur un terrain neutropénique chez des patientes traitées par docétaxel, une enquête nationale avait été ouverte en septembre 2016. Les premiers résultats avaient été présentés lors du CTPV de mars 2017.

  Bien qu'il avait été conclu que le profil des taxanes était connu (pas de nouveau signal identifié), une augmentation récente des taux de notification des effets graves pour les 2 substances avait conduit à un travail collaboratif entre l'INCA et l'ANSM afin de proposer des recommandations à destination des professionnels de santé et des patients (octobre 2017). Les conclusions de cette enquête présentées lors du CTPV de mars 2019 suggèrent une diminution de l'incidence du taux de notification des effets d'intérêts probablement suite au pic de signalements de l'alerte de pharmacovigilance précédente et aux recommandations de l'ANSM et de l'INCa entrainant peut-être aussi une meilleure prévention et surveillance. Le suivi est désormais clos.

(1) Publication dans le journal Contraception : C. Simon, A. Maurier, L. Gaboriau, L. Vrignaud, P. Dayani, T. Vaillant, M. Andrée Bos-thompson, A. Pierre Jonville-bera, Incidence and characteristics of intravascular pulmonary migration of etonogestrel implants: a French nationwide study, Contraception (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.05.006.
(2) Lire aussi "Androcur (acétate de cyprotérone) et risque de méningiome : la France publie une étude de pharmaco-épidémiologie et déclenche un arbitrage", page 72.
(3) Lire aussi "Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves : l'ANSM partage une enquête nationale et lance un signal européen", page 69.

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE EUROPÉENNE

Le système national de pharmacovigilance s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance. Ainsi, la France travaille en étroite collaboration avec l'EMA et les autres États membres pour assurer la surveillance et la sécurité des médicaments en France et dans le reste de l'Union européenne. L'ANSM participe activement aux groupes de travail européens compétents en matière de pharmacovigilance, en particulier au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)[1].

Au quotidien, l'ANSM s'implique dans les procédures d'évaluation commune européenne permettant de suivre et de répondre aux évolutions du rapport bénéfice-risque des médicaments : arbitrages, signaux, PSUSA, PGR, études de sécurité post-AMM, etc. Cette participation se fait notamment en produisant des rapports (lorsque la France est rapporteur) ou en commentant les rapports des autres pays. L'ANSM participe également activement à l'évolution des bonnes pratiques de pharmacovigilance touchant de nombreux aspects de la sécurité des médicaments.

(1) Lire aussi "Les échanges européens et internationaux", page 45.

Par ailleurs, le système national de pharmacovigilance alimente quotidiennement la base de données de l'Agence européenne des médicaments (EMA), appelée EudraVigilance. Cette base de données est le point de collecte unique en Europe de tous les effets indésirables graves et, depuis novembre 2017, des effets indésirables non graves survenus en Europe, provenant des autorités compétentes nationales ou des laboratoires pharmaceutiques. 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, que l'ANSM transmet quotidiennement à EudraVigilance,
- les laboratoires pharmaceutiques et transmises directement à EudraVigilance.

Pour en savoir plus
sur l'organisation de la pharmacovigilance européenne, rendez-vous sur le site de l'ANSM.

FAITS MARQUANTS

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves : l'ANSM partage une enquête nationale et lance un signal européen

Suite à des signalements de complications infectieuses graves avec les AINS utilisés dans la fièvre ou la douleur, l'ANSM a confié, en juin 2018, aux centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille, une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les deux AINS les plus utilisés dans ces indications : l'ibuprofène et le kétoprofène. L'objectif de cette enquête était de déterminer si ces complications infectieuses graves étaient favorisées par la prise de l'AINS ou si elles traduisaient l'évolution naturelle de la pathologie infectieuse initiale.

À partir des conclusions de l'enquête en faveur d'un rôle aggravant de ces AINS en cas d'infection, le PRAC a analysé, à la demande de l'ANSM, l'ensemble des données disponibles sur le risque de complications infectieuses et la prise de ces deux AINS. Le PRAC a confirmé en avril 2020 que la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène pouvait entrainer, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection. Le PRAC a également conclu que ce risque a été observé pour des infections bactériennes dans un contexte de varicelle et de pneumonie.

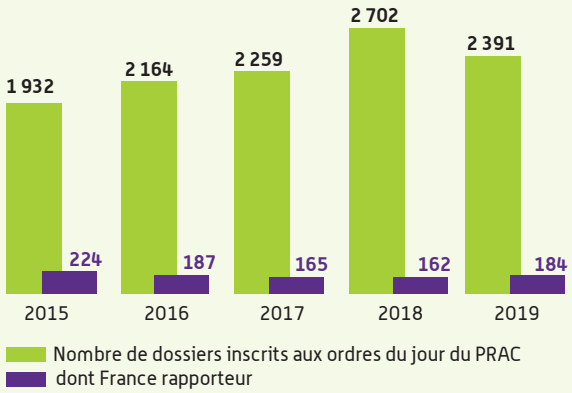
Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé que l'information de toutes les spécialités contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène soit renforcée dans les notices destinées aux patients et/ou les résumés des caractéristiques du produit.

DONNÉES 2019

+de 2M de cas d'effets indésirables (2 002 814), dont environ 160 000 (159 860) en provenance de patients (-7% par rapport à 2018), ont été rapportés à la base de données européenne (EudraVigilance), soit une très légère diminution (-0,7%) par rapport à l'année précédente

18% des notifications par les États membres en provenance de l'UE proviennent des CRPV français, soit 59 177 sur 327 889, alors que la population française représente 13% de la population de l'UE

NOMBRE DE DOSSIERS INSCRITS AUX ORDRES DU JOUR DU PRAC



FAITS MARQUANTS

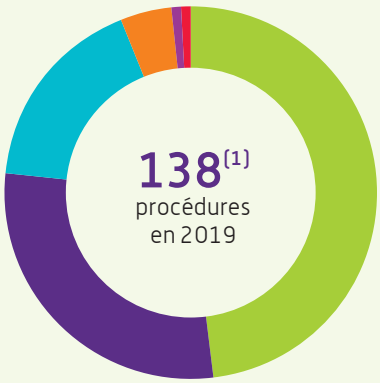
Ifosfamide : l'ANSM alerte les autres États membres sur un risque augmenté d'encéphalopathie avec la forme pharmaceutique en solution

L'ifosfamide est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers chez l'adulte et l'enfant, notamment des sarcomes des tissus mous et des lymphomes. En France, deux spécialités à base d'ifosfamide sont disponibles : Ifosfamide EG 40 mg/ml en solution à diluer pour perfusion et Holoxan, poudre à reconstituer, pour solution injectable (1 000 mg et 2 000 mg).

La survenue d'encéphalopathies sous ifosfamide est connue depuis 1993 et figure dans les documents d'information du médicament (notice, RCP). En 2015, des données de pharmacovigilance ont suggéré une augmentation des cas d'encéphalopathie dans la population pédiatrique avec la spécialité Ifosfamide EG commercialisée en France depuis 2012. Une hypothèse était la formation d'impuretés neurotoxiques par dégradation du produit durant la période de conservation. L'ANSM avait alors décidé, par mesure conservatoire, de réduire la durée de conservation d'ifosfamide EG de 18 mois à 7 mois. Afin d'évaluer l'efficacité de cette mesure, l'ANSM avait demandé la mise en place d'une étude de pharmacovigilance aux centres régionaux de pharmacovigilance de Montpellier et Clermont-Ferrand.

Cette étude a conclu que le risque d'encéphalopathie sous Ifosfamide apparaît plus important avec la spécialité en solution (Ifosfamide EG), en comparaison avec la spécialité en poudre (Holoxan) malgré la diminution de la durée de conservation. L'ANSM a donc saisi l'EMA pour qu'une ré-évaluation de l'ensemble des données disponibles soit réalisée. Cette revue a été initiée au PRAC en décembre 2019.

RÉPARTITION PAR TYPE DE PROCÉDURE (FRANCE RAPPORTEUR)



- 64 Rapport Périodique de Sécurité (PSUR)
- 38 Plan de Gestion des Risques (PGR)
- 23 Étude de Sécurité Post-Autorisation (PASS)
- 6 Renouvellement d'AMM
- 1 Signaux
- 1 Arbitrage

Plans de gestion de risques

12% des PGR évalués étaient des PGR soumis dans le cadre d'une procédure initiale d'AMM. Les autres étaient évalués dans le cadre d'une procédure post-AMM.

Rapports périodiques de sécurité

44% des PSURs portaient sur des substances actives présentes dans des produits autorisés uniquement en procédure centralisée. Les autres étant également (14%) ou exclusivement (42%) autorisés en procédures nationales.

Études de sécurité post-autorisation

26% des évaluations ont porté sur les protocoles d'études et **56%** sur les résultats des études.

Et encore

- **Rédaction des bonnes pratiques de pharmacovigilance pour les femmes enceintes et allaitantes**[2]
- **Gilenya (fingolimod 0,25 mg et 0,5 mg gélule) : nouvelle contre-indication chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace**[3]
- **Modafinil (Modiodal et génériques) : ne pas l'utiliser au cours de la grossesse**

  Après évaluation du risque chez les enfants exposés pendant la grossesse au modafinil, l'EMA a demandé que le risque de malformations congénitales soit ajouté dans la notice du médicament et il est dorénavant précisé que le modafinil ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. De même, les femmes en âge d'avoir des enfants et traitées par modafinil doivent utiliser une contraception efficace.
- **Nitrosamines : évaluation du risque de présence d'impuretés dans les médicaments chimiques**[4]
- **Sécurité des opioïdes : mise en place d'un groupe de travail pan-européen**

  Dans le contexte de la crise sanitaire en Amérique du Nord due à l'augmentation des décès liés à la consommation d'opioïdes, l'EMA a décidé de créer un groupe de travail pan-européen visant notamment à surveiller la situation, échanger les informations et coordonner les actions visant à prévenir les risques d'abus, de mésusage, de surdosage et de dépendance. L'ANSM s'est fortement impliquée dans la création de ce groupe de travail et y participe activement[5].

(1) Inférieur au nombre de dossiers inscrits à l'ordre du jour du PRAC en 2019 (184) car une procédure peut être programmée à plusieurs sessions du PRAC.
(2) Voir "Rédaction des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance spécifiques à la grossesse", page 94.
(3) Voir "Contre-indication de l'utilisation du fingolimod au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace", page 93.
(4) Voir "Évaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques", page 130.
(5) Lire aussi "La place de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives et les interactions avec les autres institutions", page 95.

BILAN DES PROCÉDURES D'ARBITRAGE

Les procédures d'arbitrage servent à répondre aux préoccupations majeures concernant la sécurité ou le rapport bénéfice-risque d'un médicament ou encore à régler un désaccord entre États membres sur l'usage d'un médicament.

Lors d'un arbitrage, des rapporteurs appartenant aux autorités compétentes (dont l'ANSM) mènent, pour le compte de l'Union européenne, une évaluation scientifique sur un médicament particulier ou une classe de médicaments, en vue d'apporter une recommandation harmonisée pour l'ensemble des pays. Les États membres qui ne sont pas rapporteurs participent en commentant les rapports des rapporteurs et en participant aux discussions dans les groupes de travail européens.

La recommandation devient juridiquement contraignante une fois la décision émise par la Commission européenne ou le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh).

FAITS MARQUANTS

Androcur (acétate de cyprotérone) et risque de méningiome : la France publie une étude de pharmaco-épidémiologie et déclenche un arbitrage

Le risque de méningiome associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone est connu depuis 2009 et mentionné dans le RCP/notice suite à l'évaluation d'un signal européen lancé par la France.

Une étude pharmaco-épidémiologique menée par l'ANSM/CNAMTS, en collaboration avec l'équipe de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière, a montré une augmentation significative du risque de méningiome chez les patients exposés de façon prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone. Cette étude a permis de quantifier ce risque et de démontrer la force du lien entre le traitement par l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome.

Suite à la publication de ces résultats et en complément des actions de réduction de risque menées par l'ANSM, une enquête de pharmacovigilance a été mise en place sous la responsabilité du CRPV de Fernand-Widal. L'objectif de cette enquête était de mieux caractériser le risque de méningiome associé à l'utilisation des spécialités à base d'acétate de cyprotérone à partir des déclarations spontanées d'effets indésirables recueillies et documentées par le réseau des CRPV.

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance ont été confirmés et complétés par ceux de l'étude épidémiologique. Elles mettent notamment en évidence une importante prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les indications acné et/ou contraception, une localisation préférentielle des méningiomes sur la base du crâne et une longue durée d'exposition de 14,7 ans en moyenne.

Cette enquête permet également de mieux caractériser certains aspects : évolution, taux de prise en charge chirurgicale, spécificité liée à la grossesse.

Une réévaluation bénéfice-risque européenne a alors été déclenchée par l'ANSM en juillet 2019, en complément du renforcement de l'information produit, des communications visant à promouvoir le bon usage et à réduire le risque (telle que la surveillance par IRM) ainsi que de la mise en place d'une attestation d'information conditionnant la prescription et la délivrance d'Androcur et de ses génériques.

À l'issue de la réévaluation, **le PRAC a notamment recommandé de restreindre les indications des spécialités contenant de fortes doses d'acétate de cyprotérone à une utilisation uniquement après échec des alternatives, et de contre-indiquer les faibles doses (en association à un estrogène) en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.**

Les RCP/notice des spécialités à base d'ACP ont été modifiés en conséquence.

Les travaux se poursuivront en 2020 avec la quantification du risque de méningiome lié aux macroprogestatifs (luténYl/lutéran).

DONNÉES 2019



4 **procédures d'arbitrage**
concernaient la pharmacovigilance (selon les articles 31, 20 ou 107i de la législation en matière de pharmacovigilance)

8 **procédures d'arbitrage**
ont été engagées pour répondre, soit à des préoccupations concernant l'efficacité ou la qualité de certains médicaments, soit à un besoin d'harmonisation européenne des mentions légales des médicaments, soit pour régler des incohérences entre différents États membres lors des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée

(1) Source EMA, Annual Report 2019, page 72. Tableau complet des procédures d'arbitrage en annexe 4, page 199.

Fluoropyrimidines et déficit en DPD : la France publie une étude de pharmaco-épidémiologie et déclenche un arbitrage

Le fluorouracile (administré par voie injectable), la capécitabine et le tégafur sont des médicaments anticancéreux, tandis que le fluorouracile topique (appliqué sur la peau) est utilisé pour diverses affections cutanées et que la flucytosine est un médicament utilisé pour des infections fongiques graves.

Des toxicités sévères, parfois d'évolution fatale, ont été rapportées en lien avec une surexposition au médicament dont le métabolisme et la dégradation dans l'organisme dépendent d'une enzyme appelée : dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD). En effet, certains patients présentent un déficit enzymatique en DPD qui peut être partiel ou total (le pourcentage est estimé respectivement entre 3 et 10% et 0,1 et 0,5% au sein de la population caucasienne).

Constatant l'absence de consensus sur les modalités de dépistage, l'ANSM a partagé avec les autres autorités européennes les recommandations nationales établies dans le cadre des travaux initiés conjointement avec la Haute autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa) et portant sur les modalités de recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) dans le cadre de chimiothérapies comportant des fluoropyrimidines. Sur cette base, **l'ANSM a déclenché un arbitrage afin de compléter l'information des RCP et des notices sur les risques de toxicité sévère et parfois fatale liés au déficit en DPD.**

Afin de réduire ce risque, **le PRAC a recommandé une contre-indication chez les patients présentant un déficit complet en DPD connu et une dose initiale ajustée chez les patients présentant un déficit partiel. Des tests de déficience en DPD sont également recommandés avant le début du traitement.** Le PRAC a considéré le génotypage et le phénotypage (et dosage de l'uracilémie) comme étant les méthodes de dépistage les plus appropriées au vu des connaissances actuelles. Les RCP des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafur devront donc contenir des informations sur ces deux méthodes de dépistage en tenant compte des recommandations cliniques applicables.

FAITS MARQUANTS

Et encore

- **Restriction d'utilisation du Xeljanz (tofacitinib)**

  Suite à l'observation d'un risque accru d'embolie pulmonaire et de décès chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par la spécialité Xeljanz (tofacitinib) à des doses élevées (10 mg, deux fois par jour) dans le cadre d'un essai clinique, le PRAC a conclu que Xeljanz doit être utilisé avec prudence chez les patients à haut risque de thrombose (caillot sanguin). Chez les patients de plus de 65 ans, Xeljanz ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. En traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique, la posologie de 10 mg deux fois par jour n'est pas recommandée chez les patients à haut risque, sauf en l'absence d'alternative adéquate.

- **Lemtrada (alemtuzumab) : nouvelles mesures pour réduire les risques de troubles cardiaques graves et d'affections auto-immunes**

  Suite à l'observation de nouveaux cas (y compris mortels) d'atteintes liées à des réactions immunitaires et cardiovasculaires, le PRAC a restreint les indications, introduit de nouvelles contre-indications, mis en place de nouvelles mesures afin d'identifier et de traiter rapidement les effets indésirables, et mis à jour le "guide à destination du médecin" et le "dossier d'information pour le patient".

- **Picato (mébutate d'ingénol) : démarrage d'une procédure de réévaluation européenne**

  Suite à de nouvelles données suggérant un sur-risque de cancers cutanés chez les patients traités par mébutate d'ingénol comparé à des patients traités par placebo ou par d'autres médicaments, en particulier chez des patients ayant des antécédents de cancers cutanés, un arbitrage a été déclenché par la Commission européenne, pour lequel la France était co-rapporteur.

- **Méthotrexate : nouvelles mesures de réduction du risque d'erreurs médicamenteuses**

  Depuis 2007, des erreurs de prise du méthotrexate par voie orale (prise quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire) ont été rapportées, la plupart associées à des effets indésirables graves d'évolution parfois fatale.

  Bien que ce risque d'erreur médicamenteuse soit connu avec le méthotrexate depuis de nombreuses années et malgré les mesures prises pour réduire ce risque dans certains pays (dont la France), des cas de surdosage sont toujours notifiés.

  De ce fait, une procédure d'arbitrage de sécurité (selon l'article 31 de la directive européenne 2001/83/EC) a été initiée au niveau européen en avril 2018 afin d'analyser les raisons de ces erreurs et de discuter de la mise en place de mesures pour réduire le risque.

  Le PRAC a achevé son évaluation et a conclu, au cours de sa séance de juillet 2019, à la nécessité de mettre en place de nouvelles mesures de réduction de risque.

  Les mesures de réduction des risques prévoient notamment la restriction de prescription de ces médicaments à des professionnels de santé expérimentés, le renforcement des mises en garde sur les conditionnements, la mise à disposition de matériel pédagogique à destination des patients/aidants et des professionnels de santé, une carte patient qui sera attachée aux conditionnements et la généralisation des conditionnements blisters (plaquettes thermoformées).

- **Pneumorel (fenspiride) : révocation des AMM en Europe suite à l'alerte de l'ANSM**

  En février, l'ANSM avait suspendu l'AMM de Pneumorel. Cette suspension avait déclenché un arbitrage européen, pour lequel la France était co-Rapporteur. Le PRAC a recommandé par consensus la révocation de toutes les AMM des médicaments contenant du fenspiride, considérant que ces médicaments, utilisés pour traiter des toux bénignes, peuvent entrainer des troubles du rythme cardiaque graves et imprévisibles, et qu'en pratique les patients à risques ne peuvent être identifiés à l'avance.

- **Leuproréline : démarrage d'une procédure de réévaluation européenne**

  Une procédure d'arbitrage a été initiée suite à des notifications d'erreurs de manipulation au cours de la préparation du produit qui peuvent être à l'origine de situations au cours desquelles certains patients reçoivent une quantité insuffisante du médicament pouvant ainsi réduire le bénéfice du traitement.

DONNÉES 2019

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

VigiBase est une base de données internationale de pharmacovigilance mise en place en 1968 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Elle est la banque de données la plus importante et complète dans le monde. Elle est maintenue par le centre de surveillance d'Uppsala (UMC) sous mandat de l'OMS.

Plus de 150 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance. La France participe au programme depuis 1986.

La France est le 6ème pays contributeur, avec environ 4% du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

ICSR(1) CUMULÉES PAR PAYS CONTRIBUTEURS DANS VIGIBASE

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR cumulées au 31/12/2019
États-Unis	10 159 968
Corée	1 603 253
Chine	1 111 302
Royaume-Uni	1 014 278
Allemagne	856 580
France	**856 346**
Canada	710 422
Italie	548 611
Japon	468 072
Inde	414 885
Autres	3 940 683
Total	21 684 400

(1) ICSR : individual case safety report (déclaration de cas d'effet indésirable).



La surveillance de l'usage des médicaments

La surveillance de l'usage des médicaments a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle et de détecter, quantifier et évaluer les conséquences potentielles de tout usage non conforme (mésusage) aux termes de l'AMM ou d'une RTU afin notamment de prévenir toute pratique qui pourrait exposer l'usager à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés.

Les signaux d'usages médicamenteux non conformes émanent de sources multiples :

- le réseau des CRPV qui recueille des informations sur les pratiques de terrain auprès des professionnels de santé et des patients,
- les associations de patients ou d'usagers du système de santé, ainsi que les organisations représentatives de professionnels de santé (sociétés savantes, ordres…), sources d'informations privilégiées sur les pratiques en vie réelle,
- les échanges que l'ANSM entretient avec ses partenaires institutionnels et notamment avec l'Assurance maladie,
- les activités de surveillance et d'évaluation de l'ANSM,
- les industriels, qui doivent surveiller et collecter des informations sur l'usage des médicaments dont ils sont responsables, notamment au travers des activités de pharmacovigilance et d'information médicale, et en informer l'ANSM.

Pour les industriels, la législation stipule que l'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière et doit prendre toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité. Elle doit également en aviser sans délai l'ANSM.

L'ANSM recueille et analyse les signalements d'usage non conforme déclarés par les exploitants de spécialités pharmaceutiques. Un guide a été publié afin de faciliter leur démarche.

Flashez ce code pour consulter le guide

L'objectif est d'identifier les situations d'usage non conforme et de recueillir les informations nécessaires à l'évaluation de l'impact en termes de santé publique, afin de mettre en place, si nécessaire, les mesures adaptées pour prévenir ou réduire l'usage non conforme[1].

Les usages non conformes sont un sujet majeur de préoccupation de l'ANSM, à la fois parce qu'ils sont une source importante d'effets secondaires, mais aussi parce que les modalités d'intervention sont complexes et souvent difficiles à mettre en œuvre.

(1) Voir "Les mesures de réduction du risque", page 79.

DONNÉES 2019

40 SITUATIONS D'USAGE NON CONFORME AUX TERMES DE L'AMM ET EXPOSANT À UN RISQUE AVÉRÉ OU POTENTIEL IDENTIFIÉES



75% des situations ont fait l'objet de mesures de réduction des risques ou d'actions au cours de l'année

25% des situations sont en cours d'évaluation au 31 décembre 2019



COP 2019 2023

Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°9

90 % des crédits d'intervention affectés à la pharmacoépidémiologie consommés *[socle 50% - cible 100%]*

Indicateur n°10

Mise en place du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs

FAITS MARQUANTS

Le nifuroxazide (Ercefuryl et ses génériques) ne doit plus être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans et est désormais délivré uniquement sur ordonnance

En raison des risques liés au nifuroxazide, essentiellement d'ordre immuno-allergique, et d'un mésusage important, cet anti-infectieux intestinal indiqué dans le traitement de la diarrhée aigüe présumée d'origine bactérienne, est désormais uniquement délivré sur prescription médicale. De plus, il ne doit plus être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Et encore

- **Mise à jour du RCP d'Ondansetron**[2]

(2) Voir "Mise à jour du RCP d'Ondansetron", page 93.

Les médicaments en procédure de révision et de réévaluation du rapport bénéfice-risque

La réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments commercialisés est un processus récurrent tout au long de leur cycle de vie. Elle est essentielle pour vérifier que les données d'efficacité présentées au moment de l'autorisation de mise sur le marché et les données de sécurité initialement rapportées lors des essais cliniques sont toujours valables en vie réelle, lorsque le médicament est utilisé à grande échelle. 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 nationale de révision ou de réévaluation du rapport bénéfice-risque peut survenir dans différents contextes de gestion de risque :

- suite à un signal de risque d'effets indésirables,
- suite à un signal de perte de bénéfice,
- à l'issue d'une évaluation de données actualisées, notamment à l'occasion d'un renouvellement quinquennal de l'AMM.

Le programme systématique de révision/réévaluation nationale du BR basé sur des critères de sélection définis en 2011 est à présent terminé.

La réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments est continue et passe par les modalités de surveillance/vigilance "classiques" nationales et européennes, amenant à la prise de mesures de réduction des risques[1].

(1) Voir "Les mesures de réduction du risque", page 79.

DONNÉES 2019

Sur l'année 2019, le rapport bénéfice-risque a été revu dans le cadre d'une procédure nationale de révision ou de réévaluation pour les substances actives suivantes :

- **Lumirelax** 500 mg comprimé et 10% crème (méthocarbamol)
- **Stresam gélule** (chlorhydrate d'étifoxine)
- **Estracyt** 140 mg gélule (estramustine phosphate)

FAITS MARQUANTS

Décontractyl (méphénésine) : retrait des autorisations de mise sur le marché

Une réévaluation du rapport entre les bénéfices et les risques des spécialités contenant de la méphénésine a été initiée par l'ANSM à la suite de la déclaration de plusieurs cas d'effets indésirables.

Concernant Décontractyl 500 mg comprimé, une augmentation des cas d'abus et de dépendance a été observée ces dernières années. Par ailleurs, des malaises, des sensations vertigineuses et des réactions anaphylactiques ont été signalés. Concernant Décontractyl Baume, des sensations de brûlures et érythèmes ont été rapportés. Certains de ces évènements sont survenus chez des enfants par transfert peau à peau du médicament appliqué chez l'adulte.

Les données disponibles sur l'efficacité de ces traitements restent limitées. Des alternatives thérapeutiques, médicamenteuses ou non, sont par ailleurs disponibles.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, l'ANSM a considéré que le rapport bénéfice-risque des spécialités Décontractyl 500 mg comprimé et Décontractyl Baume était désormais défavorable et a décidé de retirer leur autorisation de mise sur le marché à compter du 28 juin 2019.

Les mesures de réduction du risque

Des mesures systématiques encadrent le bon usage du médicament dès sa mise sur le marché. Il s'agit des informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (pour les professionnels de santé) ou dans la notice (pour les patients) ainsi que le conditionnement du médicament ou encore l'instauration de conditions de prescription et de délivrance particulières.

Lorsque ces mesures semblent insuffisantes pour assurer un usage sûr et efficace du médicament, des mesures de réduction du risque complémentaires peuvent être mises en œuvre :

- les lettres aux professionnels de santé,
- les documents d'information pour les professionnels de santé et/ou patients sur divers supports (lettres, guides, check-lists, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation…),
- les programmes d'accès restreint : l'accès au produit est soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, de dispensation ou d'utilisation (distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses…).

Ces mesures peuvent se combiner entre elles.

Cas particulier : les MARR (Mesures additionnelles de réduction du risque)

Les MARR sont destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient.

Leur mise en œuvre repose sur le titulaire de l'AMM sous le contrôle de l'ANSM qui s'assure que les documents sont adaptés aux problèmes de sécurité et aux conditions d'utilisation du produit. Leur finalité n'est pas promotionnelle et leur présentation se distingue de la publicité des médicaments.

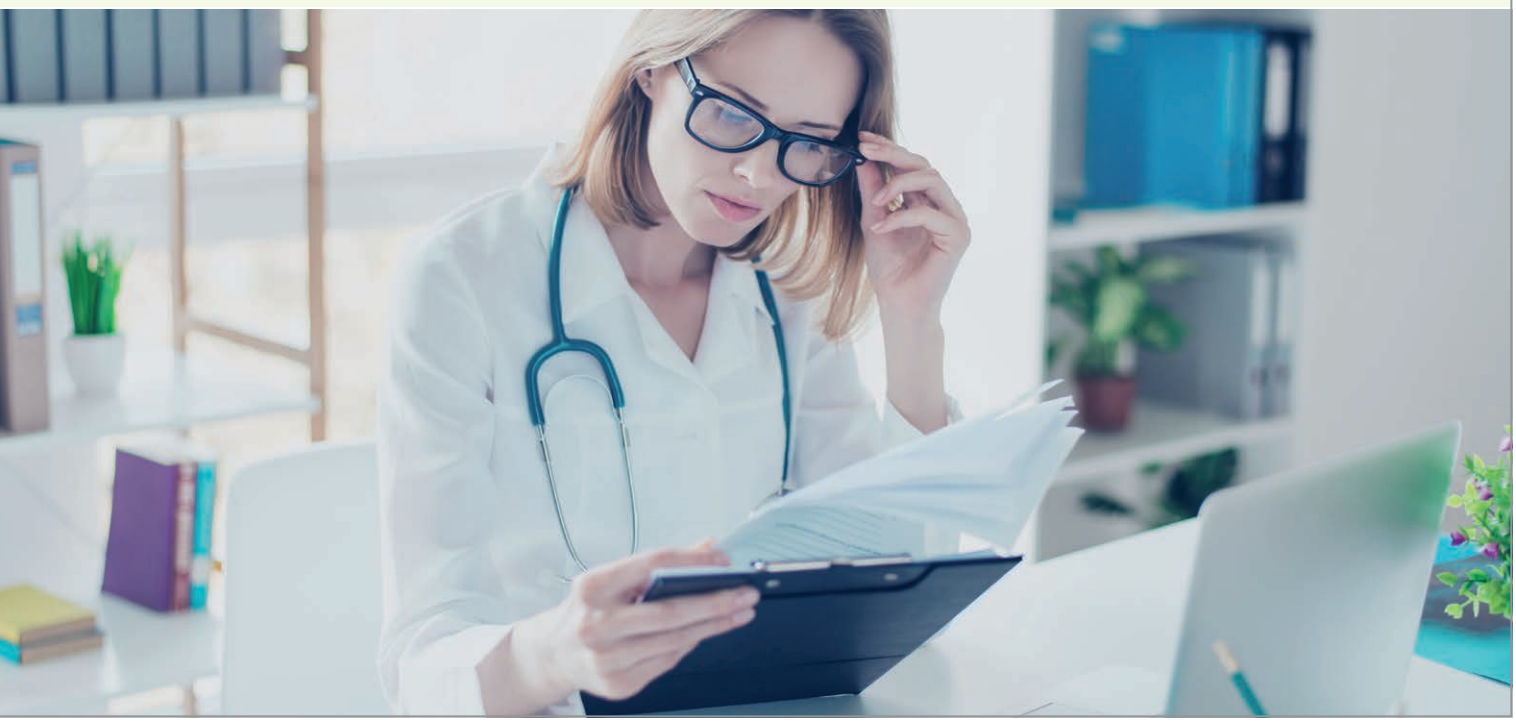
En savoir plus sur les MARR

DONNÉES 2019

44 lettres aux professionnels de santé diffusées

21 substances actives ont fait l'objet de nouvelles mesures (52 documents)

65 substances actives mises à jour (152 documents)



FAITS MARQUANTS

Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne peuvent plus être présentés en libre accès

Le paracétamol et certains AINS (ibuprofène et aspirine) sont les médicaments les plus utilisés en automédication comme antalgiques ou antipyrétiques chez les adultes et les enfants.

Ces médicaments sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate. En effet, le paracétamol peut entraîner des lésions graves du foie dans certains cas de surdosage, pouvant conduire à des greffes du foie (1ère cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France). Les AINS sont notamment susceptibles d'être à l'origine de complications rénales, de complications infectieuses graves et sont toxiques pour le fœtus en cas d'exposition à partir du début du 6ème mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée).

Toutefois, certains d'entre eux, disponibles sans ordonnance, pouvaient être placés en libre accès dans la pharmacie.

Aussi, **afin de favoriser le bon usage et de sécuriser l'utilisation de ces médicaments d'utilisation courante contenant du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ANSM a souhaité qu'ils ne soient plus en libre accès et soient tous placés derrière le comptoir du pharmacien,** renforçant ainsi, au moment de la délivrance, son rôle de conseil auprès des patients qui souhaitent en disposer, en particulier sans ordonnance.

Cette mesure a été mise en place le 15 janvier 2020, date à partir de laquelle ces médicaments ne peuvent plus être présentés en libre accès dans les pharmacies, c'est-à-dire "devant le comptoir", mais restent disponibles sans ordonnance.

Cette mesure s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'Agence pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments, notamment la mise en place d'un message sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol afin d'alerter sur le risque pour le foie en cas de surdosage.

L'ANSM renforce l'information sur le finastéride 1 mg utilisé contre la chute de cheveux

L'ANSM a informé à plusieurs reprises les patients et les professionnels de santé sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle lors d'un traitement par finastéride ainsi que de la conduite à tenir en cas de survenue de ces effets indésirables. Ce médicament, utilisé contre la chute des cheveux, fait d'ailleurs l'objet d'une surveillance étroite tant aux niveaux européen que national.

En octobre 2019, l'ANSM a réuni des représentants des patients et des professionnels de santé en vue **d'élaborer un document d'information à destination des hommes qui prennent actuellement du finastéride** pour traiter la chute de leurs cheveux ou pour lesquels une prescription est envisagée.


ansm

INFORMATION POUR LES PATIENTS

FINASTERIDE 1 mg (Propecia® et génériques)

Pour la chute des cheveux

Information générale

QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES DU FINASTERIDE

LES TROUBLES DE LA SEXUALITE

Cette fiche, en complément de la notice contenue dans les boîtes de finastéride 1 mg, rappelle :

- les bénéfices escomptés au regard des risques associés à la prise de ce médicament, tels que des troubles psychiatriques et/ou de la fonction sexuelle,
- l'intérêt de s'accorder un délai de réflexion avant de commencer ce traitement de longue durée,
- la conduite à tenir en cas d'effets indésirables, et notamment l'arrêt du traitement en cas de modification de l'humeur.

Destinée à être remise par le médecin lors de la consultation et par le pharmacien au moment de la délivrance, cette fiche représente un outil de dialogue entre le patient et les professionnels de santé.

Cette fiche d'information a été adressée par courrier à l'ensemble des dermatologues, médecins généralistes et pharmaciens d'officine en France. Elle est également téléchargeable sur le site internet de l'ANSM. En parallèle, l'ANSM a également informé les CRPV ainsi que les organisations professionnelles / sociétés savantes d'urologie, andrologie, sexologie / médecine sexuelle, endocrinologie, neurologie, psychiatrie et dermatologie, l'Ordre des pharmaciens (CNOP) et le Collège de la Médecine Générale (CMG).

L'ANSM poursuit par ailleurs ses investigations dans le double objectif d'améliorer les connaissances sur les effets indésirables du finastéride et de renforcer la sécurité d'utilisation de ce médicament.

Et encore

- **Renforcement de l'information sur les risques liés aux vasoconstricteurs[1]**
- **Médicaments à base d'alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020**

  Afin de sécuriser l'utilisation des médicaments contenant de l'alpha-amylase qui présentent un risque connu de réactions allergiques, très rares mais pouvant être graves, l'ANSM a retiré ces spécialités pharmaceutiques de la liste des médicaments en accès libre dans les pharmacies à compter du 15 janvier 2020. L'ANSM souhaite ainsi renforcer le rôle de conseil du pharmacien, et donc l'information des patients, au moment de la délivrance de ces médicaments accessibles sans ordonnance.
- **Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie**

  Les conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies, à savoir les spécialités composées d'adalimumab, d'étanercept, de golimumab, de certolizumabpegol et d'anakinra ont été modifiées. Désormais, bien que l'initiation d'un traitement par ces spécialités demeure réservée à un médecin hospitalier spécialiste de la pathologie concernée, il n'apparaît plus nécessaire que le traitement soit réévalué annuellement en milieu hospitalier par ce même spécialiste. Cette mesure a pour but de faciliter le parcours de soins des patients en permettant leur prise en charge au long cours en ville après instauration du traitement en milieu hospitalier pour certaines spécialités de biothérapie. En favorisant la collégialité dans la décision, elle permet en outre de renforcer le bon usage des traitements, de limiter les risques inhérents à leur utilisation et d'inclure les patients dans des parcours d'éducation thérapeutique.
- **Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques) : mesures pour renforcer l'information sur le risque de méningiome[2]**
- **Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement[3]**
- **Alemtuzumab : mise en place de mesures de restriction**

  Suite à des notifications de réactions cardiovasculaires graves, d'hépatites auto-immunes nouvellement identifiées et de lymphohistiocytoses hémophagocytaires, des mesures de restrictions d'utilisation ont été mises en place jusqu'à la finalisation de la réexamination européenne du rapport bénéfice-risque de Lemtrada pour le traitement de la sclérose en plaques.
- **Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant : restriction d'utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans**

  Les médicaments à base d'argiles extraites du sol, comme le Smecta (diosmeticte) peuvent contenir une infime quantité de plomb. Par mesure de précaution, l'ANSM a restreint l'utilisation de ces médicaments chez l'enfant de moins de 2 ans, même si le traitement est de courte durée.

  Dans le cadre de la diffusion de cette mesure, l'ANSM a rappelé que la prise en charge de la diarrhée aiguë repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques et que si les symptômes persistent chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans, le traitement de référence est l'administration de soluté de réhydratation orale.

(1) Voir "Enquête de pharmacovigilance portant sur le profil de sécurité des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL", page 66. **(2)** Voir "Androcur (acétate de cyprotérone) et risque de méningiome : la France publie une étude de pharmaco-épidémiologie et déclenche un arbitrage", page 72.
(3) Voir "Fluoropyrimidines et déficit en DPD : la France publie une étude de pharmaco-épidémiologie et déclenche un arbitrage", page 73.

La gestion des erreurs médicamenteuses

Depuis 2005, l'ANSM organise avec le réseau des CRPV le recueil et le traitement des signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs en lien direct avec un médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), de sa dénomination ou de toute autre information qui lui est relative (notice, RCP, document accompagnant).

Cette activité porte sur les erreurs sans effets indésirables (les erreurs potentielles et les risques d'erreurs médicamenteuses ou erreurs latentes) ainsi que sur les erreurs médicamenteuses donnant lieu à des effets indésirables (en coordination avec la pharmacovigilance).

En 2019, la gestion des signalements d'erreurs a connu deux évolutions majeures. Désormais, les CRPV réceptionnent et traitent les erreurs sans effets indésirables qui leur sont déclarées, à l'instar des erreurs avec effets indésirables. Puis, les CRPV portent à la connaissance de l'ANSM les signalements qui constituent des signaux potentiels, sous la forme d'erreurs médicamenteuses marquantes. L'Agence les évalue et analyse en tant que signaux potentiels.

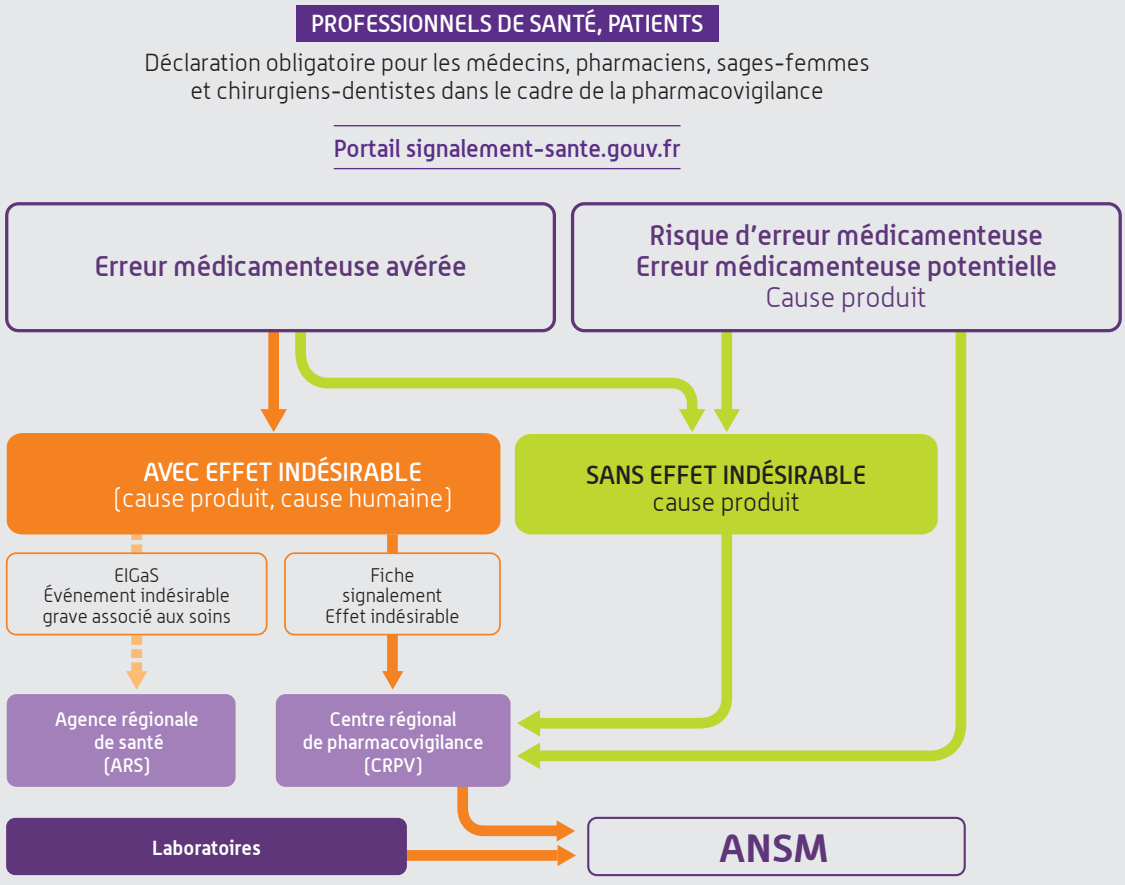
Elle peut mettre en place des mesures pour que l'erreur ne se reproduise pas :

- 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 et/ou du public…
- un traitement dans le cadre d'une réflexion plus globale sur les médicaments (par exemple : amélioration et harmonisation des étiquetages des solutions injectables de petits volumes, recommandations et campagne d'information concernant les dispositifs d'administration des solutions buvables…).

Par ailleurs, face au nombre croissant de médicaments en rupture de stock et aux risques d'erreurs médicamenteuses qui en découlent, l'ANSM a souhaité renforcer la procédure existante de gestion des ruptures de stock par la mise en place d'une grille d'analyse du risque d'erreur médicamenteuse dans le contexte de rupture de stock nécessitant une substitution, notamment dans le cadre d'importation de spécialités.

Pour en savoir plus :
consultez la page "Déclarer un effet indésirable" et notre vidéographie "Qu'est-ce qu'une erreur médicamenteuse ?"

CIRCUIT DE SIGNALEMENT DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES



FAITS MARQUANTS

Décès par surdosage en lomustine dans un contexte de rupture de stock de la spécialité Belustine

Suite à une rupture de stock de la spécialité Belustine (lomustine : flacon de 5 gélules à 40 mg), cette spécialité a été remplacée par la spécialité allemande Cecenu (lomustine : flacon de 20 gélules à 40 mg). Une information sur cette substitution a été adressée aux pharmaciens hospitaliers par le laboratoire à la demande de l'ANSM qui l'a relayée sur son site internet.

Une patiente, traitée par Lomustine pour la prise en charge d'un glioblastome, est décédée suite à un surdosage après avoir déjà reçu plusieurs cures de Belustine[1]. Dans le contexte de rupture de stock de la spécialité Belustine conditionnée en flacon de 5 gélules à 40 mg, un flacon de Cecenu contenant 20 gélules de 40 mg lui a été délivré en rétrocession. En dépit de l'information délivrée par les médecins, infirmiers et à la pharmacie, la patiente a pris à son domicile l'ensemble du flacon de 20 gélules et a reçu une dose de 800 mg au lieu des 160 mg prescrits. Le décès de la patiente est survenu dans le cadre d'une défaillance multiviscérale après une hospitalisation.

L'analyse des bases de données de pharmacovigilance et des erreurs médicamenteuses a mis en évidence trois cas graves de surdosage en lomustine avec pancytopénie sévère survenus après administration de la spécialité Cecenu importée en remplacement de Belustine en rupture de stock.

L'ANSM a alors demandé :

- au laboratoire d'envoyer un courrier aux PUI alertant sur :
  - la survenue de cas graves dont un mortel,
  - la nécessité pour les pharmaciens d'observer une vigilance particulière lors de la délivrance (inscription du nombre de gélules à prendre sur la boîte, informations claires aux patients…)
  - la nécessité pour les prescripteurs de traduire sur l'ordonnance le dosage en mg en nombre de gélules par prise.
- aux PUI de reconditionner les boîtes de Cecenu de 20 gélules, en 4 boîtes de 5 gélules, avec mise à leur disposition par le laboratoire, pour chaque boîte de Cecenu livrée, de 4 boîtes avec ouverture sécurisée, 4 stickers et 4 notices.

Cette situation particulièrement grave a confirmé la nécessité pour l'Agence de renforcer la procédure existante de gestion des ruptures de stock par la mise en place d'une grille d'analyse de risque d'erreur médicamenteuse dans le contexte de rupture de stock nécessitant une substitution, notamment dans le cadre d'importation de spécialités. Cette procédure est en cours de finalisation.

Confusion Siklos 100 mg – Siklos 1000 mg

Un cas d'erreur médicamenteuse de délivrance entre la spécialité Siklos 100 mg et Siklos 1000 mg a été signalé chez une enfant atteinte d'un syndrome drépanocytaire majeur sans déficit en G6PD sous 400 mg/jour de Siklos (prescription claire et sans ambiguïté). Des comprimés à 1000 mg au lieu de 100 mg lui ont été délivrés en officine de ville. Durant quinze jours, ses parents lui ont administré 4 comprimés par jour soit 4000 mg/jour au lieu de 400 mg/jour. L'enfant ne se sentant pas bien (douleurs gastriques, fatigue..) les parents ont arrêté le traitement. L'erreur de dosage a été détectée à l'hôpital et l'enfant a été hospitalisée en aplasie.

D'autres signalements avec la même problématique ont été retrouvés dans la base des erreurs médicamenteuses.

L'ANSM a alors mis en place un plan de communication comprenant :

- un point d'information publié sur son site internet,
- une lettre adressée aux pharmaciens d'officine rappelant la nécessité d'être vigilants lors de la délivrance de la spécialité Siklos,
- un rappel des documents de réduction des risques existants (guide pour le médecin, guide pour le patient, fiche d'aide à la prescription).

(1) À noter que la posologie est d'une prise unique toutes les 6 semaines.

DONNÉES 2019

SIGNALEMENTS RAPPORTÉS À L'ANSM



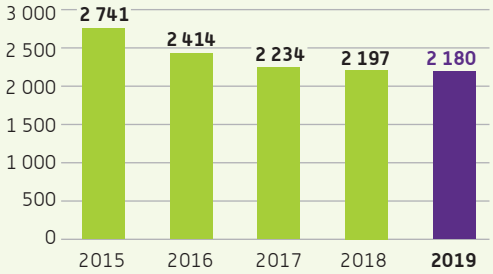
- **1 993** **erreurs avérées**
- **113** **risques d'erreurs médicamenteuses** (ou erreurs latentes)
- **74** **erreurs potentielles**

PROPORTION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUITE AUX SIGNALEMENTS D'ERREURS AVÉRÉES



- **62%** des signalements d'erreurs avérées **ont entraîné un effet indésirable** (dont la moitié considérée comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance)
- **34%** des signalements d'erreurs avérées **n'ont pas entraîné d'effet indésirable**
- **4%** des signalements d'erreurs avérées pour lesquelles **le descriptif n'a pas permis de préciser si elles ont entraîné un effet indésirable**

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES



FAITS MARQUANTS

Et encore

- **Zymaduo gouttes (Vitamine D) et Objectif Zeroverrue (verrucide) : risque de confusion**

  Suite à plusieurs signalements de cas d'erreurs médicamenteuses liées à une confusion entre les flacons d'Objectif Zeroverrue (verrucide en gouttes) et de Vitamine D ZymaD lors de l'administration, avec des conséquences médicales graves chez le nourrisson, l'ANSM a demandé un changement de couleur du bouchon d'Objectif Zeroverrue (passant de blanc à orange) avec rappel de lot des anciens flacons.

- **Organisation d'un hackathon sur les erreurs médicamenteuses par l'ANSM, le Collège de la médecine générale et l'Université Paris-Est Créteil**[1]

- **Lytos (clodronate de sodium tétrahydraté) et Lithos (citrate de potassium et de magnésium) : risque de confusion**

  Suite au signalement d'un nouveau cas de confusion entre le médicament Lytos et le complément alimentaire Lithos, l'ANSM a rappelé ses recommandations du 25/07/2017 à l'attention des professionnels de santé et des patients.

- **Sinemet (lévodopa/carbidopa) : modification des comprimés 100 mg/10 mg et 250 mg/25 mg**

  À la suite d'un changement d'usine de fabrication, la composition et l'apparence des comprimés de Sinemet 100 mg / 10 mg et de Sinemet 250 mg / 25 mg ont été modifiées. Un document d'information à destination des patients a été élaboré par l'ANSM, en lien avec les représentants de patients et les professionnels de santé, et remis par les pharmaciens lors de la dispensation des nouvelles boites de Sinemet.

(1) Voir "Organisation d'un hackathon sur les erreurs médicamenteuses par l'ANSM, le Collège de la médecine générale et l'Université Paris-Est Créteil", page 41.

La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients

LA SÉCURISATION DE L'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE MAJEUR

Dans le cadre des risques de rupture et des ruptures de stock de médicaments, l'action de l'ANSM est concentrée sur les médicaments "essentiels" appelés MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) et sur ceux dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique.

Les missions de l'ANSM sont d'évaluer, de valider et de coordonner, si nécessaire, les actions qui doivent être menées par les laboratoires pharmaceutiques afin de sécuriser l'accès à ces médicaments pour les patients. En effet, les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent.

L'ANSM associe les professionnels de santé et les patients en amont des situations de tensions et de ruptures de stock notamment en :

- diffusant une information régulière sur la situation de l'approvisionnement de certaines spécialités indispensables,
- généralisant les échanges avec les représentants des professionnels de santé et des patients,
- organisant des réunions d'échanges avec les représentants des professionnels de santé, des patients et des industriels, sur certaines situations de tension et de ruptures.

Pour en savoir plus :
Consultez la liste des MITM (régulièrement mise à jour) faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement

FAITS MARQUANTS

Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France – Feuille de route ministérielle

Le 8 juillet 2019, la ministre des Solidarités et de la Santé a présenté **28 mesures pour lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France.** Cette feuille de route est structurée autour de 4 grands axes :

- promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs, du professionnel de santé au patient,
- lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament,
- renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments,
- mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

L'ANSM est engagée pleinement dans la mise en œuvre de cette feuille de route avec la Direction générale de la santé et en partenariat avec l'ensemble des acteurs. Elle participe dans ce cadre aux différents groupes de travail. L'ANSM est en particulier active dans les groupes "Transparence et qualité de l'information vers les professionnels de santé et les patients" et "Prévention et régulation des pénuries" qu'elle pilote ou copilote avec la Direction générale de la santé ou encore dans le groupe "Renforcement de la coopération européenne".

Mitomycine C : le médicament importé doit être réservé aux indications jugées prioritaires

Le 11 avril 2019, le laboratoire Kyowa Kirin Pharma France a déclaré une rupture de stock de la spécialité Ametycine 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale, pour une durée de 2 mois. Le 7 mai 2019, le laboratoire annonce une rupture totale. Le laboratoire est alors convoqué par l'ANSM et des solutions sont mises en œuvre pour approvisionner le marché français qui reste en tension.

Le 30 septembre 2019, le laboratoire Kyowa Kirin informe l'ANSM d'un problème qualité sur leur site de production de la substance active de Mitomycine C au Japon. Un rappel de lots est effectué. Les spécialités Ametycine 10 mg poudre pour solution injectable et Ametycine 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale (Mitomycine C) sont en rupture de stock pour une durée indéterminée.

Des unités initialement destinées aux marchés scandinaves sont alors importées.

Fin octobre, afin de faire face à cette tension d'approvisionnement, l'ANSM, en concertation avec les sociétés savantes d'urologie, d'ophtalmologie et la Direction générale de la santé, recommande de réserver les différentes spécialités importées à des indications prioritaires.

Ces recommandations ont été régulièrement mises à jour les mois suivants en fonction de la disponibilité des produits et le suivi de ce dossier se poursuit sur le premier semestre 2020.

Et encore

- **Tensions d'approvisionnement des spécialités Dépamide et Dépakote**

  L'ANSM a recommandé de ne pas initier de traitement à base de valproate chez les patients adultes présentant des épisodes maniaques du trouble bipolaire et d'avoir recours au lithium (sauf contre-indication) voire à la carbamazépine ou aux antipsychotiques indiqués dans cette situation pour les initiations de traitement.

- **Rupture de stock prolongée des spécialités Spironolactone Altizide 25 mg/15 mg (Aldactazine et certains génériques)**

  À la suite de la prolongation de plusieurs mois de la rupture de stock des spécialités contenant de la spironolactone et de l'altizide (médicaments diurétiques utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et les œdèmes d'origines rénale, cardiaque et hépatique), l'ANSM a rappelé les modalités de modification de traitement.

- **Tumeurs de la vessie : point sur les recommandations de prise en charge par BCG Medac / Oncotice**

  À la suite des tensions d'approvisionnement des spécialités BCG Medac et Oncotice (spécialité importée), l'ANSM, en concertation avec le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), a actualisé les recommandations de prise en charge des patients.

- **Cellcept (Mycophénolatemofétil) 500 mg et 250 mg : informations sur des difficultés d'approvisionnement localisées**

  Suite à des tensions d'approvisionnement rencontrées localement sur les spécialités Cellcept 500 mg comprimé pelliculé et Cellcept 250 mg gélule, l'ANSM a échangé régulièrement avec les représentants d'associations de patients et les professionnels de santé pour partager les informations à sa disposition.

- **Tensions d'approvisionnement sur les spécialités à base de prednisone et de prednisolone par voie orale**[1]

(1) Voir "Tensions d'approvisionnement sur les spécialités à base de prednisone et de prednisolone par voie orale", page 58.

DONNÉES 2019

COP 2019 2023

Sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur

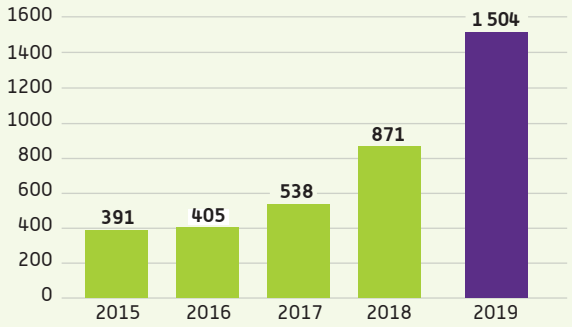
Indicateur n°7

80 % : taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais *(socle 70% - cible 80%)*

Indicateur n°8

50 % : progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence *(cible ≥ 10%)*

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RISQUES DE RUPTURES ET DE RUPTURES DE STOCK



ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RISQUES DE RUPTURES ET DE RUPTURES DE STOCK PAR CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Classe Thérapeutique	Proportion		Nombre de signalements		Part de la classe thérapeutique
	2018	2019	2018	2019	
Système digestif et métabolisme	3,89%	7,38%	34	111	12,64%
Sang et organes hématopoiétiques	12,69%	6,58%	111	99	5,33%
Système cardio-vasculaire	21,71%	22,61%	190	340	15,47%
Dermatologie	1,71%	0,73%	15	11	3,57%
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2,40%	2,86%	21	43	3,89%
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	3,09%	5,72%	27	86	1,55%
Anti-infectieux (usage systémique)	13,49%	15,29%	118	230	10,87%
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	8,23%	9,38%	72	141	5,30%
Système musculo-squelettique	3,20%	3,26%	28	49	3,94%
Système nerveux	18,97%	18,28%	166	275	19,19%
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	1,14%	0,80%	10	12	0,53%
Système respiratoire	2,74%	1,46%	24	22	6,65%
Organes sensoriels	4,23%	3,59%	37	54	2,23%
Divers	2,51%	2,06%	22	31	8,83%

LA GESTION DES DÉFAUTS QUALITÉ

L'ANSM réalise le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques. Ces défauts qualité peuvent notamment survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives.

En fonction de différents critères et en prenant toujours en considération le risque patient associé, un traitement adapté à chaque signalement est réalisé.

Plusieurs mesures peuvent être mises en œuvre :

- **Rappel de lots :** dans les cas notamment de défauts de stabilité, de contaminations croisées ou de non-conformités aux spécifications des produits.

  Le rappel de lots est alors réalisé par le laboratoire, en concertation avec l'ANSM.
- **Mise en quarantaine :** lorsque des lots non encore distribués sont concernés par un défaut qualité, leur mise en quarantaine peut être demandée en attendant les résultats des investigations.
- **Alertes aux utilisateurs potentiels :** en cas de nécessité, l'ANSM peut diffuser une alerte aux patients et aux professionnels de santé.
- ***"RapidAlerts"* Défauts Qualité :** l'ANSM peut émettre des *"RapidAlerts"* Défauts Qualité pour informer les autorités compétentes des autres pays des évaluations et des décisions prises sur un signalement.

Pour en savoir plus
sur le signalement des défauts qualité

DONNÉES 2019

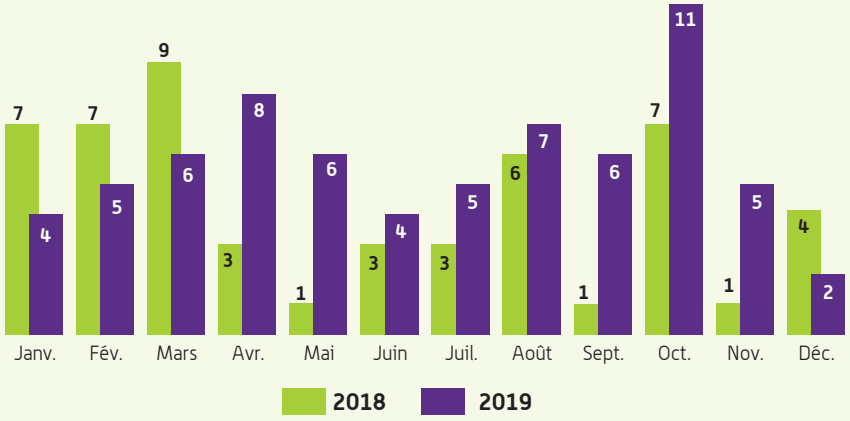
2 102 signalements de défauts qualité en 2019, en augmentation chaque année

641 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie

70 rappels de lots réalisés

NOMBRE DE RAPPELS SUITE À UN DÉFAUT QUALITÉ

Comparaison des données 2018 vs 2019



ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SIGNALEMENTS DE DÉFAUTS QUALITÉ (2004-2019)

	Nombre de signalements	Nombre de rappels
2004	624	45
2005	824	61
2006	948	38
2007	930	46
2008	937	57
2009	1 095	37
2010	1 223	49
2011	1 395	129
2012	1 518	87
2013	1 595	76
2014	1 699	76
2015	1 703	56
2016	1 790	76
2017	1 930	68
2018	1 987	52
2019	**2 102**	**70**

FAITS MARQUANTS

Stylos d'adrénaline injectable Emerade

L'ANSM a été informée à la fin du mois d'août de deux défauts qualités touchant des stylos d'adrénaline injectable Emerade (auto-injecteurs) :

- **un risque de défaut d'activation :** des patients ont observé un blocage de l'aiguille dans le stylo au moment de l'utilisation,
- **un résultat hors spécification** sur un lot en stabilité pour lequel deux particules dans la solution après activation du stylo (particules de corrosion) ont été observées.

À la suite de ces signalements, le laboratoire a décidé de suspendre la production d'Emerade afin d'investiguer la cause du dysfonctionnement de certains stylos. Les pharmacies n'ont donc plus été livrées en stylos Emerade durant plusieurs mois, le temps de l'investigation du laboratoire.

Les alternatives n'étant pas disponibles en quantité suffisante pour pouvoir être échangées contre les stylos Emerade déjà en possession des patients, **l'ANSM a pris la décision de ne pas rappeler les lots d'Emerade déjà commercialisés afin d'éviter que des patients se retrouvent sans stylo d'adrénaline.**

L'ANSM, en concertation avec les associations de patients et les sociétés savantes, a alors réalisé plusieurs communications à destination :

- des patients et des parents afin de donner les consignes d'utilisation de ces stylos potentiellement défectueux (les investigations du laboratoire ayant montré que tous les stylos s'activaient mais pouvaient nécessiter une pression plus importante que la normale),
- des professionnels de santé afin de demander :
  - d'arrêter les prescriptions d'Emerade et de se reporter sur les alternatives,
  - de réserver l'utilisation des stylos d'adrénaline en général (les autres spécialités étant Anapen, Epipen et Jext) pour l'usage par le patient lui-même en raison de leur facilité d'administration.

L'investigation du laboratoire a permis d'identifier les causes de ces défauts, plusieurs actions correctives ont alors été proposées et des variations seront déposées au cours de l'année 2020.

Depamide (valpromide) 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant

Fin juin 2019, le laboratoire Sanofi-Aventis a informé l'ANSM d'un défaut qualité lié à un problème de dissolution des comprimés Depamide (valpromide) 300 mg concernant 12 lots produits sur un nouveau site de fabrication. Le risque patient était un risque potentiel de diminution de l'efficacité du produit en relation avec une réduction de la biodisponibilité.

En réponse à ce signalement, plusieurs mesures ont été mises en œuvre notamment :

- le **rappel des lots** concernés,
- une communication à destination des professionnels de santé préconisant en particulier **de ne plus initier de traitement et indiquant des alternatives,**
- une **information des associations de patients,**
- la mise en œuvre d'un **suivi rapproché des stocks** de médicaments à base de valproate ou de ses dérivés.

L'ANSM a effectué un suivi rapproché des actions correctives proposées par le laboratoire et a examiné les différentes modifications du procédé de fabrication. Compte tenu des difficultés rencontrées par le laboratoire pour produire des lots conformes en quantité suffisante, il a été demandé au laboratoire de recommencer la production sur l'ancien site de fabrication.

L'ANSM continue de suivre la situation de ces spécialités et l'avancée des actions correctives au cours de l'année 2020.

FAITS MARQUANTS

Et encore

- **Remplacement, par mesure de précaution, des flacons d'eau pour préparations injectables (PPI) utilisés pour la reconstitution de Tégéline 2,5 g et d'Alfalastin 1 g**

  En raison de la présence aléatoire de particules visibles et translucides à l'intérieur des flacons, les flacons d'eau pour préparations injectables fournis avec les lyophilisats (poudre de reconstitution) de Tégéline 2,5 g et Alfalastin 1 g ne peuvent plus être utilisés.

- **Rappel des médicaments à base de ranitidine en comprimé (Azantac et génériques)**

  À la suite de la présence d'une impureté (NDMA) dans certains lots de ranitidine, un rappel des médicaments contenant de la ranitidine sous forme de comprimés a été organisé par mesure de précaution auprès des pharmacies.

- **Rappel du lot n° PW00369 de Losartan Accord 50 mg, comprimé pelliculé sécable**

  Dans le cadre d'investigations en cours concernant le défaut qualité de certains médicaments de la classe des sartans, une impureté, la NMBA, a été identifiée dans un lot de Losartan Accord 50 mg, comprimé pelliculé sécable. Ce lot a fait l'objet d'un rappel.

- **Rappel des lots n° T3829 et T9703 de la spécialité UPFEN 200 mg (ibuprofène)**

  Une erreur a été repérée dans la notice de certaines boites au niveau de la posologie pour la population pédiatrique (enfants pesant de 20 à 30 kg) : la dose maximale indiquée en mg par jour (1 200 mg) correspondait au double de ce qui est normalement autorisé (600 mg). Cette erreur pouvant conduire à un risque de surdosage, un rappel des lots a été effectué.

- **Rappel du lot n° 5430717 de la spécialité Pecfent 400 µg / pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale (fentanyl)**

  À la suite de l'identification d'un défaut de fermeture des flacons, la spécialité Pecfent 400 µg / pulvérisation a fait l'objet d'un rappel de lot.

- **Rappel du lot n° 013097 de Dépakine 200 mg / ml et de Valproate de sodium Zentiva 200 mg / ml**

  En raison de la découverte dans une boite d'une pipette destinée à un autre dosage (300 mg / ml au lieu de 200 mg / ml), un rappel d'un lot commun aux spécialités Dépakine 200 mg / ml solution buvable et Valproate de sodium Zentiva 200 mg / ml, solution buvable, a été réalisé.

- **Rappel de lots de spécialités amoxicilline / acide clavulanique Sandoz poudre pour suspension buvable dosage nourrissons et dosage enfants en raison d'une incohérence dans la notice**

- **Rappel de lots de médicaments à base d'Irbésartan**

  Du fait de l'identification de NDEA à des taux supérieurs aux limites fixées par l'EMA dans des lots d'Irbésartan, le rappel des lots concernés a été organisé.

Le contrôle de la publicité

L'ensemble des documents promotionnels destinés aux professionnels de santé et au public est soumis à un contrôle *a priori* par l'ANSM. 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.

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.

Concernant la publicité destinée aux professionnels de santé, le destinataire de la publicité doit pouvoir identifier clairement la population-cible du médicament et comprendre le rapport bénéfice-risque attendu avec le produit.

La publicité professionnelle est soumise à des périodes de dépôts (4 par an) et les dossiers sont traités sous 2 mois (délai réglementaire).

Concernant la publicité auprès du public (pour les produits d'automédication et certains vaccins), l'objectif est que le patient puisse comprendre dans quelle situation il peut recourir au traitement, sur les conseils de son pharmacien et en tenant compte de certains messages de sécurité pour les médicaments ou classes thérapeutiques qui nécessitent une attention particulière (par exemple : paracétamol, médicaments contre-indiqués chez la femme enceinte…).

La publicité grand public est soumise à des périodes de dépôts (8 par an) et les dossiers sont traités sous 2 mois (délai réglementaire).

Pour en savoir plus
sur les modalités de contrôle de la publicité

FAITS MARQUANTS

Mise en demeure de la campagne d'information sur la vaccination de GSK

Ce projet de campagne d'information du public, réalisé par GSK sur les vaccins contre la méningite à méningocoque, était axé sur le déficit d'information sur la pathologie. Il présentait la pathologie, les symptômes et incitait à protéger les enfants contre l'ensemble des sérotypes de méningocoques. Il ne citait pas de nom commercial de vaccin.

Cependant, cette campagne utilisait des termes tels que "vaccination", "vaccins" et visait à promouvoir la vaccination contre des sérotypes de méningocoques pour lesquels la publicité pour la vaccination auprès du grand public n'est pas autorisée (non-inscrits sur la liste des vaccins mentionnés à l'article L5122-6 du CSP).

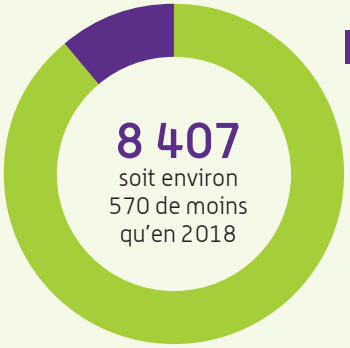
Ainsi, la campagne visait à promouvoir indirectement les vaccins commercialisés par le laboratoire, répondant ainsi à la définition de la publicité pour les médicaments telle que définie par l'article L5122-1 du Code de la santé publique.

Ce projet a donc été considéré comme une publicité pour les vaccins par l'Agence, publicité n'ayant pas fait l'objet d'une demande de visa et pour des vaccins dont la publicité grand public n'est pas autorisée.

L'ANSM a donc pris la décision d'une mise en demeure de la campagne, décision confirmée par la Direction générale de la santé. L'Agence a donc refusé ce projet.

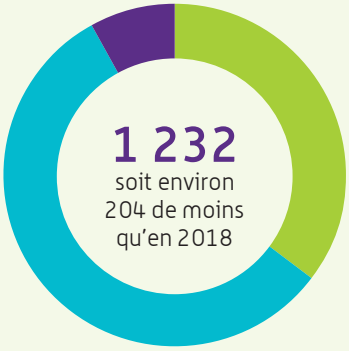
DONNÉES 2019

DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (VISA PM)



10,9% de ces demandes ont fait l'objet d'un refus

DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AU GRAND PUBLIC (VISA GP)



56,7% de ces demandes ont fait l'objet de demandes de corrections

7,8% de ces demandes ont fait l'objet d'un refus

FAITS MARQUANTS

Et encore

- **Mise en demeure suite à la diffusion sans autorisation du site www.stoplameningite.fr**

  Cette campagne sur la méningite, menée par le laboratoire Pzifer sur ce site internet, appelait à la vaccination. Elle a été mise en demeure mais n'a pas engendré de sanction financière.

- **Interdiction des publicités natives**

  Le caractère publicitaire de ce type de présentation n'étant pas mis en évidence, les publicités natives ne sont pas compatibles avec les dispositions de l'article R.5122-3 1° du Code de la santé publique.

- **Interdiction d'un onglet "échantillons médicaments" sur le site internet Abbvie pro**

Il s'agit d'un site internet sur lequel le laboratoire fait la publicité de ses médicaments. La présence d'un onglet spécifique "échantillons médicaments" avec un formulaire de demande d'échantillons, malgré le rappel des principes réglementaires sur le site, peut être considérée comme une incitation à la demande. Cet onglet a donc été refusé par l'ANSM.

Médicaments et grossesse

Les activités de surveillance et d'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments lors de la grossesse, de l'allaitement et sur la reproduction reposent sur la cellule "Reproduction - Grossesse - Allaitement" (RGA), en appui des directions produits de l'Agence.

Cette entité multidisciplinaire, mise en place en 2017 au sein de la direction de la surveillance, a pour mission d'apporter une expertise spécifique en préclinique, en clinique et en pharmaco-épidémiologie.

L'activité de la cellule RGA repose principalement sur :

- une activité d'évaluation des nouvelles AMM, des demandes de modifications de l'information des AMM, des rapports périodiques de sécurité, des signaux tant aux niveaux national qu'européen,
- une surveillance des produits susceptibles de présenter des risques tératogènes ou fœtotoxiques au travers notamment d'une cartographie des risques régulièrement mise à jour, une harmonisation des informations relatives à la grossesse, l'allaitement et la fertilité des RCP et des notices, une veille bibliographique et la réalisation de méta-analyses et une revue systématique des données de la littérature scientifique sur les risques liés à une utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement en lien avec des réseaux spécifiquement dédiés à la grossesse,
- une activité transverse pour répondre à des problématiques plus globales telles que la communication "médicaments et grossesse", la mise à disposition de documents généraux à destination des professionnels de santé et des patients, la rédaction de rapports scientifiques donnant un état des connaissances sur une classe médicamenteuse, le pilotage de réseaux et/ou partenaires spécialisés en RGA.

FAITS MARQUANTS

Mise à jour du RCP d'Ondansetron

L'ondansétron est un antiémétique indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies et radiothérapies, utilisé hors AMM dans le traitement des nausées et vomissements incoercibles pendant la grossesse (ou hyperémèse gravidique).

En décembre 2018, un signal européen a été lancé par le Royaume-Uni sur la base de deux publications de grande envergure montrant un risque augmenté de malformations congénitales suite à une exposition à l'ondansétron durant la grossesse.

L'ANSM a activement participé à l'évaluation du signal en fournissant notamment les résultats d'une méta-analyse montrant un risque augmenté de fentes orales et de malformations cardiaques.

En juillet 2019, le PRAC a décidé de mettre à jour la rubrique 4.6 des RCP des spécialités à base d'ondansétron. Ceux-ci indiquent désormais que l'ondansétron est susceptible de provoquer des malformations orofaciales au cours du premier trimestre de la grossesse et que les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques révèlent des résultats contradictoires.

Par conséquent, l'ondansétron ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'ANSM a également échangé avec des sociétés savantes et rencontré des associations de patientes de lutte contre l'hyperémèse gravidique pour discuter avec elles des implications de cette décision européenne

Contre-indication de l'utilisation du fingolimod au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace

Le fingolimod est indiqué comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittentes-récurrentes. Le récepteur cible du fingolimod (récepteur à la sphingosine 1-phosphate) est impliqué dans la formation du système vasculaire au cours de l'embryogenèse.

La France, à travers l'ANSM, est le pays nommé rapporteur par le PRAC pour évaluer les données post-autorisation du fingolimod.

À l'issue de l'évaluation des données de 2018, l'ANSM a partagé avec les autres États membres ses conclusions, à savoir que les données rapportées chez l'homme après commercialisation suggèrent que **l'utilisation du fingolimod pendant la grossesse est associée à un risque de malformation congénitale deux fois plus élevé en comparaison au taux observé dans la population générale.**

Au vu de ces données, **le PRAC a recommandé de contre-indiquer l'utilisation du fingolimod au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.** Ces mesures renforcent les recommandations qui existaient jusqu'à présent.

Les RCP des spécialités contenant du fingolimod ont été mis à jour pour prévenir le risque de grossesse moins de 2 mois avant l'arrêt du traitement.

DONNÉES 2019

108 évaluations portant sur la modification de la rubrique 4.6 (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - reprotoxicité) des RCP et notices

33 signaux transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance dont 1/3 (n=12) avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures

21 signaux issus de la littérature ont été reçus et traités dont 19% concernaient des signaux ayant des actions déjà finalisées (n=2) ou en cours de traitement (n=2)

19 analyses de plans d'investigation pédiatrique

19 dossiers d'AMM étudiés

9 participations aux réunions ICH S5 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Safety Reproductive toxicology)

9 participations aux réunions du PDCO (Pediatric Committee)

6 participations aux réunions du SWP (Safety Working Party)

FAITS MARQUANTS

Rédaction des Bonnes pratiques de pharmacovigilance spécifiques à la grossesse

L'EMA a entamé en 2019 la rédaction de bonnes pratiques de pharmacovigilance spécifiques à la grossesse afin de mieux prendre en compte les spécificités liées à l'évaluation des risques pendant cette période particulière (y compris ceux liés à la fertilité et l'allaitement).

La cellule Reproduction-Grossesse-Allaitement de l'ANSM a activement participé à la rédaction de ces bonnes pratiques via de nombreux échanges avec l'EMA et les États membres. Elle a diffusé auprès de son réseau le document mis en consultation publique sur le site de l'EMA.

De très nombreux commentaires ont été reçus lors de la phase de consultation publique et sont en cours d'analyse par l'EMA. Les travaux vont se poursuivre en 2020.

Et encore

- **Modafinil (Modiodal et génériques) : ne pas l'utiliser au cours de la grossesse**
  Après évaluation du risque chez les enfants exposés pendant la grossesse au modafinil, l'EMA a demandé que le risque de malformations congénitales soit ajouté dans la notice du médicament. Il est dorénavant précisé que le modafinil ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. De même, les femmes en âge d'avoir des enfants et traitées par modafinil doivent utiliser une contraception efficace.
- **Publication de l'avis du comité d'experts sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse**
- **Publication du rapport "Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux"**
- **Aubagio (tériflunomide) : rappel de la contre-indication pendant la grossesse**

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

L'ANSM est l'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits psychoactifs, qu'il s'agisse de médicaments ou non.

L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France. Sur le plan réglementaire, elle 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 (OICS). Elle utilise dans ce cadre le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'ONUDC (Organisation des Nations Unies contre la Drogue et le Crime). À noter que la France est l'un des principaux pays producteurs licites d'opiacés au niveau mondial.

En 2019, plus de 12 500 autorisations d'importation et d'exportation et environ 1 150 autorisations d'activité relatives aux stupéfiants et psychotropes ont été délivrées aux différents opérateurs.

L'ANSM surveille et évalue le potentiel d'abus et de dépendance et les risques de santé publique liés à l'utilisation des substances psychoactives, qu'elles soient licites ou illicites, contenues dans des médicaments ou non (à l'exclusion de l'alcool et du tabac) en vue d'assurer le bon usage des médicaments et, le cas échéant, d'inscrire par exemple des substances sur la liste des stupéfiants. Elle évalue les demandes d'autorisation de mise sur le marché et surveille les médicaments contenant des substances psychoactives notamment ceux indiqués dans le traitement de substitution aux opiacés (TSO). Elle pilote le système national d'addictovigilance avec le concours du réseau des 13 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) implantés en régions dans les Centres hospitalo-universitaires.

Pour repérer et évaluer l'abus, la pharmacodépendance ou l'usage détourné des médicaments ou des substances psychoactives, l'ANSM et les CEIP-A ont mis en place des enquêtes spécifiques de recueil et d'évaluation. Ainsi, outre le recueil des notifications spontanées des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné notifiés par les professionnels de santé (déclaration obligatoire pour les cas d'abus et de dépendance graves par les professionnels de santé), des enquêtes sont conduites annuellement auprès de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions (OPPIDUM[1]), de pharmaciens d'officine (OSIAP[2] et ASOS[3]) ou d'experts toxicologues analystes (DRAMES[4], DTA[5] et Enquête nationale sur la soumission chimique). L'ANSM veille également à informer les professionnels de santé et les patients de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances.

L'ANSM participe également à la mise en œuvre de la politique de lutte contre les drogues et les conduites addictives, coordonnée par la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives) et travaille en partenariat avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Les travaux de l'ANSM sont également transmis à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT/EMCDDA), en particulier les données sur les décès par overdose dans un contexte d'usage de drogues.

LES TRAVAUX D'EXPERTISE

En septembre 2019, la Commission des stupéfiants et psychotropes a été remplacée par le Comité scientifique permanent "Psychotropes, stupéfiants et addictions", composé de professionnels de santé, de représentants du réseau d'addictovigilance et enrichi par la présence de deux représentants de patients et d'usagers[6]. Ses missions sont notamment :

- d'évaluer les risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs, et la prise en charge des addictions (excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool),
- de proposer au Directeur général de l'ANSM les enquêtes et travaux qu'il estime utiles à l'accomplissement de ses missions,
- de donner au Directeur général des avis sur les mesures visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits.

Ce comité peut être consulté et rendre des avis sur les dossiers des substances et médicaments psychoactifs pour :

- proposer leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes,
- déterminer (au moment de la demande de l'AMM) ou modifier des conditions de prescription et de délivrance (après la mise sur le marché),
- réévaluer le 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.

Pour en savoir plus
sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance

(1) OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. **(2)** OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible.
(3) ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. **(4)** DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. **(5)** DTA : Décès Toxiques par Antalgiques.
(6) Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 24.

DONNÉES 2019

En 2019, la Commission des stupéfiants et psychotropes s'est réunie à 3 reprises et le Comité scientifique permanent "Psychotropes, stupéfiants et addictions" à 1 reprise.

Des avis ont été rendus sur les sujets suivants :

- inscription sur la liste des psychotropes du Kratom, mitragynine et 7-hydroxymitragynine,
- limitation de la durée maximale de la prescription du tramadol à 12 semaines,
- limitation de la durée maximale de la prescription de la prégabaline à 12 semaines,
- conditions de prescription et de délivrance du premier médicament injectable de substitution aux opioïdes de longue durée d'action (Buvidal, buprénorphine).

BILAN GLOBAL DES TRAVAUX DE LA COMMISSION DES STUPÉFIANTS ET PSYCHOTROPES 2016-2019

Compétences de la Commission des stupéfiants et psychotropes (CSP)	**Nombre de dossiers** (avis et info)				**Nombre de dossiers avec avis rendus**				
	2016	2017	2018	2019	2016	2017	2018	2019	**Total**
Évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (notamment substances, plantes ou médicaments) et des mesures à prendre pour préserver la santé publique (notamment concernant les conditions de prescription et de délivrance (CPD))	3	9	7	4	1	6	4	2	**13**
Évaluation des produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes	2	5	0	1	1	4	0	1	**6**
Médicaments entrant dans le champ de la prise en charge des addictions	0	1	2	0	0	1	1	0	**2**
Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits	0	3	3	4	0	0	0	1	**1**
TOTAL	**5**	**18**	**12**	**9**	**2**	**11**	**5**	**4**	**22**
Nb. de séances /année	2	5	4	3	2	5	4	3	**14**
Journée d'échange partenarial de la Commission des stupéfiants et psychotropes	0	1	1	0	0	0	0	0	**2**

FAITS MARQUANTS



Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France

En France, l'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue une priorité de santé publique, avec des plans d'action qui se sont succédés depuis 1998. La mise à disposition et une utilisation plus larges des médicaments opioïdes ont grandement contribué à l'amélioration de cette prise en charge. **Mais ces médicaments, s'ils sont la plupart du temps bien utilisés, font, de par leur potentiel élevé d'abus et de dépendance, l'objet de mésusages associés à des dommages sanitaires importants.**

Ainsi, l'Amérique du Nord est confrontée depuis 1990 à une crise sanitaire sans précédent avec une épidémie d'overdoses mortelles dues à la surconsommation des médicaments antalgiques opioïdes.

Dans ce contexte, l'ANSM a organisé le 11 mai 2017, une journée d'échange partenarial avec les professionnels de santé, les associations de patients et les instances de santé afin d'avoir une vision complète des données de consommation en France et des problématiques soulevées. Le rapport "Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques"a ensuite été publié par l'ANSM en février 2019.

Bien que la situation ne soit pas comparable à celle des États-Unis, un certain nombre d'indicateurs incitent à une vigilance accrue de la part des autorités sanitaires. Ainsi, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'opioïdes obtenus par prescription médicale augmente : entre 2000 et 2017, ce nombre est passé de 15 à 40 par million d'habitants. Le taux de notification des cas d'intoxication aux opioïdes enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a doublé en 10 ans et les cas d'abus et de dépendance recensés par le réseau d'addictovigilance ont doublé également. Les décès impliquant des opioïdes ont également augmenté, passant de 1,3 par million d'habitants en 2000 à 3,4 par million d'habitants en 2015.

Aux États-Unis, ce sont les opioïdes forts qui sont les responsables de la crise, et en particulier l'oxycodone. En France, ils ne représentent que 2% de la consommation des antalgiques. Cependant leur consommation a considérablement augmenté en 10 ans : + 738% pour l'oxycodone, et + 338% pour le fentanyl. La croissance est donc spectaculaire, même si le nombre absolu reste modéré car on part de très bas. En France, ce sont les opioïdes dits faibles qui sont les plus consommés. Ils représentent 20% de la consommation des antalgiques (derrière le paracétamol et l'ibuprofène) et c'est le tramadol qui est le plus prescrit. C'est également le tramadol qui fait le plus l'objet d'un mésusage, qui croît alors que sa consommation se stabilise depuis 2013. Des syndromes de sevrage qui surviennent très rapidement sont également de plus en plus fréquemment rapportés. Enfin, le tramadol est le premier antalgique impliqué dans les décès liés aux antalgiques. La codéine est également très consommée, mais sa consommation a chuté de 30% entre 2016 et 2017 suite à sa prescription rendue obligatoire en réponse à l'augmentation de cas d'abus par les adolescents qui avait entrainé des décès.

Depuis la publication de ce rapport, un certain nombre de mesures ont été prises afin d'améliorer le bon usage des antalgiques opioïdes :

- **La feuille de route 2019-2022 "Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes" a été publiée** par le ministère de la Santé, suite à un travail conjoint avec les différents acteurs impliqués. Cette feuille de route prône notamment l'utilisation la plus large possible de la naloxone prête à l'emploi pour les patients traités par opioïdes.
- L'EMA vient de créer officiellement en avril, avec l'aide active de la France, **un groupe de travail spécifiquement dédié à la surveillance des opioïdes[1].**
- Sur proposition de l'ANSM, il a été décidé de **limiter la validité d'une ordonnance comportant des médicaments à base de tramadol.** Une ordonnance ne sera désormais valable que 12 semaines (contre un an auparavant)[2].

La surveillance de ces médicaments sera maintenue par l'ensemble des réseaux de vigilances de l'ANSM.

(1) Lire aussi "Sécurité des opioïdes : mise en place d'un groupe de travail pan-européen", page 71.
(2) Arrêté du 13 janvier 2020, entrée en vigueur le 15 avril 2020.

FAITS MARQUANTS

Modification des conditions de prescription et de délivrance du tramadol

Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus consommé en France, Plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance (CEIP-A) ont montré un mésusage croissant du tramadol ces dernières années :

- 1er antalgique opioïde cité dans une enquête de 2018 sur les usages problématiques à la fois chez les usagers de drogue mais également dans la population générale pour le traitement de la douleur. Sont notamment observés une dépendance avec des signes de sevrage survenant même lors de prises à doses recommandées et sur une courte période, entraînant une prise persistante par des patients qui ne présentent plus de douleur.
- 1er antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques, devant la morphine (enquête DTA).
- 2ème antalgique le plus fréquemment retrouvé sur les ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, derrière la codéine (enquête OSIAP).

Sur proposition du Directeur général de l'ANSM, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol (voie orale) est réduite de 12 à 3 mois, pour limiter leur mésusage ainsi que les risques de dépendance. Cette mesure sera applicable à compter du 15 avril 2020. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par tramadol (voie orale) nécessitera une nouvelle ordonnance.

Usage en hausse et augmentation du nombre de cas graves liés à la consommation de protoxyde d'azote notamment chez les jeunes adultes

Le protoxyde d'azote a longtemps été uniquement consommé à des fins festives. Cependant, le réseau d'addictovigilance rapporte à présent des cas de consommation quotidienne de centaines de cartouches de protoxyde d'azote pendant plusieurs mois (cartouches destinées normalement aux siphons à crème chantilly).

C'est en 2016 que les premières utilisations détournées de protoxyde d'azote avec conséquences graves sur la santé ont été constatées, avec deux cas de dépendance et un décès (dans un contexte de polyconsommation). Début 2018, un cas grave de myélite cervicale aiguë a été notifié à la suite d'une consommation quotidienne de protoxyde d'azote pur. Depuis 2019, des cas graves avec complications neurologiques sont rapportés.

L'enquête d'addictovigilance portant sur le protoxyde d'azote (médical et non médical) est maintenue.

Augmentation du nombre de cas de consommation de kratom

Le kratom est une plante originaire d'Asie du Sud-Est qui renferme de nombreux alcaloïdes ayant des propriétés opioïdergiques. Son usage, à des fins dites récréatives, se répand, notamment auprès des usagers de drogues, en particulier aux États-Unis et en France. Les motivations de ces consommations sont la substitution à l'alcool ou aux opiacés, la recherche d'un effet antidépresseur (2 cas) ou d'un stimulant (1 cas).

20 cas d'effets indésirables ont été rapportés en France depuis 2007 au réseau d'addictovigilance, avec une augmentation depuis 2016.

Les cas rapportés sont une dépendance, la survenue d'un syndrome de sevrage, l'anorexie/perte de poids ou encore la décompensation psychotique. Un cas grave d'hépatite toxique et un décès dans un contexte de polyconsommation ont également été rapportés.

Dans ce contexte, sur proposition de l'ANSM, le kratom, la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine ont été classés sur la liste des psychotropes par arrêté du 23 décembre 2019.

Et encore

- **Publication d'un point d'information alertant les patients, les parents d'enfants souffrant d'épilepsie et les professionnels de santé, sur les dangers liés à l'utilisation de produits contenant du cannabidiol vendus notamment sur Internet**
- **Mise en place d'un dispositif spécifique de signalement et d'investigation des pneumopathies graves survenant chez des vapoteurs par la Direction générale de la santé, en lien avec les agences de santé, dont l'ANSM.** Cela fait suite à une alerte sanitaire aux États-Unis sur des cas de pneumopathies sévères chez des personnes ayant vapoté.

La surveillance des produits sanguins

L'ANSM intervient dans le recueil, le suivi et l'analyse :

- des effets indésirables pouvant survenir à la fois chez les donneurs de sang et chez les receveurs de produits sanguins labiles (PSL),
- des incidents de la chaîne transfusionnelle,
- des informations post-don,
- des données d'activité transfusionnelle.

L'hémovigilance rassemble l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des effets indésirables survenant chez les receveurs de PSL, des effets indésirables graves survenant chez les donneurs de sang, des incidents graves de la chaîne transfusionnelle et des informations post-don susceptibles de compromettre la qualité ou la sécurité des produits sanguins issus de ces dons ou des dons antérieurs. Elle concerne donc toute la chaîne transfusionnelle, allant de la collecte de sang et de ses composants - y compris la surveillance épidémiologique des donneurs - jusqu'à la transfusion des PSL aux receveurs.

L'hémovigilance s'appuie sur le réseau des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (CRH-ST) et des correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (CHV-ST) des établissements de santé (ES) et de transfusion sanguine (ETS) et le système national de télé-déclaration e-FIT[1].

Cette base de données permet aux membres du réseau (CRH-ST, CHV-ST, pôle des vigilances de l'Établissement français du Sang (EFS), hémovigilance du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) et ANSM) d'intervenir rapidement et de communiquer sur tout événement pouvant avoir un impact sur la sécurité transfusionnelle, celle des PSL et celle des donneurs de sang.

En complément, l'ANSM a géré jusqu'en mars 2019, la Cellule d'aide à la décision (CAD), structure interinstitutionnelle chargée d'émettre des recommandations sur les mesures préventives à mettre en place pour éviter la transmission, par la transfusion ou la greffe, d'agents infectieux (principalement des arbovirus : virus West Nile, chikungunya, dengue, zika) suite à des alertes épidémiologiques en France et à l'étranger.

Cette activité a été transférée en mars 2019 au Haut conseil de santé publique (HCSP). Dès lors, l'ANSM contribue à cette activité au sein du groupe "Sécurité des produits du corps humain" (SECPROCH) du HCSP.

Pour en savoir plus
sur l'hémovigilance et son organisation

DONNÉES 2019

DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DONNEURS EN HÉMOVIGILANCE

données cumulées 2019

	Nombre d'effets indésirables graves donneurs	Dont sévères
Janvier	451	104
Février	969	225
Mars	1 585	369
Avril	2 205	520
Mai	2 713	649
Juin	3 334	801
Juillet	4 069	1 038
Août	4 625	1 199
Septembre	5 144	1 348
Octobre	5 773	1 510
Novembre	6 314	1 665
Décembre	6 838	1 801

DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES RECEVEURS EN HÉMOVIGILANCE

données cumulées 2019

	Nombre d'effets indésirables receveurs	Dont sévères
Janvier	727	20
Février	1 317	26
Mars	1 924	37
Avril	2 577	47
Mai	3 172	53
Juin	3 705	68
Juillet	4 474	82
Août	5 074	91
Septembre	5 565	101
Octobre	6 195	108
Novembre	6 777	118
Décembre	7 700	128

Les bilans présentés concernent les déclarations en hémovigilance avec une imputabilité possible, probable ou certaine.

Le nombre de déclarations d'effets indésirables graves chez des donneurs de sang continue d'augmenter. Cependant, on constate que **près de 75% des effets indésirables déclarés sont de gravité modérée.** Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des malaises vagaux sur le lieu de prélèvement ou un hématome au point de prélèvement.

(1) e-Fit est la base de données sur la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle, des effets indésirables graves survenus chez le donneur de sang, des informations post-don de sang et des effets indésirables survenus chez le receveur ainsi que des données d'activité transfusionnelle.

FAITS MARQUANTS

- **Publication du 16e rapport d'activité hémovigilance 2018**

  L'analyse des déclarations montre que la majorité des effets indésirables survenus chez les receveurs ou chez les donneurs sont de gravité non sévère. Par ailleurs, de nouvelles actions de prévention des effets indésirables visant à sécuriser la transfusion ainsi que d'en mesurer leur impact, ont été mises en place.

- **Levée de l'injonction prononcée à l'encontre du LFB[1]**

  Le 19 novembre 2019, l'ANSM a levé l'injonction qu'elle avait prononcée en mai 2018 à l'encontre du groupe pharmaceutique LFB. Les dernières inspections ont en effet permis d'établir la conformité réglementaire du laboratoire.

- **Fibrinogène humain : l'ANSM a élaboré un guide pratique pour favoriser le bon usage des produits disponibles**

  Suite à des périodes de difficultés d'approvisionnement et de ruptures de stock répétées, l'ANSM a élaboré un guide pratique à destination des professionnels de santé qui ont recours à 3 spécialités à base de fibrinogène humain.

- **Présentation du bilan de la CAD pour les années 2015-2018 au Congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine**

  Cette cellule a permis, pendant plusieurs années, de réagir de manière rapide aux différentes alertes, d'impliquer et de tenir informées toutes les institutions sanitaires françaises et européennes parties prenantes dans la protection des receveurs de produits sanguins labiles et de greffons.

- **Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de tensions d'approvisionnement : point sur les actions mises en œuvre et actualisation de la hiérarchisation en vigueur**

  La mise en place de solutions alternatives par l'ANSM et la priorisation des indications appliquée sur le terrain avec l'implication de l'ensemble des parties prenantes ont permis le retour d'un approvisionnement en Ig plus satisfaisant. Toutefois, la disponibilité des Ig demeure préoccupante et la liste de priorisation reste toujours en vigueur.

- **Recommandation à l'ABM de sensibiliser les équipes de prélèvement d'organes, tissus, cellules au risque "chikungunya" pour les donneurs de retour de Thaïlande**

  En effet, suite à l'épidémie de Chikungunya sévissant en Thaïlande depuis fin 2018 et au nombre inhabituel de cas importés concernant des voyageurs de retour de Thaïlande, la CAD avait été saisie.

- **Dispositifs d'aphérèse Haemonetics : point d'étape sur les investigations en cours[2]**

  Dans le cadre des investigations menées sur les dispositifs d'aphérèse Haemonetics, l'ANSM a poursuivi ses inspections de plusieurs sites de l'EFS et du CTSA.

(1) Voir "Levée de l'injonction prononcée à l'encontre du LFB", page 125.
(2) Voir "Dispositifs médicaux d'aphérèse utilisés lors du prélèvement de certains composants du sang d'un donneur" page 109.



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

Le dispositif médical (DM) est un instrument, une matière, un appareil, un équipement, un implant ou encore un logiciel utilisé à des fins médicales chez l'homme et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

Le marché des DM est très vaste et le secteur très innovant. La nomenclature internationale GMDN[1] recense plus de 20 000 types de produits, des consommables à usage unique ou réutilisables aux implants, en passant par les équipements de biologie médicale, conçus et commercialisés par des industriels variés, des grandes multinationales aux TPE.

Les DM sont répertoriés en quatre classes selon le niveau de risque de leur utilisation : classe I, classe IIa, classe IIb et classe III.

MISE SUR LE MARCHÉ

Les conditions de mise sur le marché des DM et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) sont identiques.

L'ANSM n'autorise pas la mise sur le marché : elle est régie par trois directives européennes, dites de "nouvelle approche".

Ces directives fixent les "exigences essentielles" de santé et de sécurité auxquelles doivent répondre la conception et l'utilisation des DM et imposent aux fabricants d'y apposer, avant leur commercialisation, un marquage CE, garant de la conformité du DM.

Pour pouvoir marquer son dispositif et le mettre sur le marché européen, le fabricant doit avoir reçu un certificat de conformité, délivré par un organisme habilité (dit "notifié").

Celui-ci évalue, selon les procédures décrites dans les directives, le système qualité du fabricant et la conformité de tous les dispositifs, exceptés ceux de la classe I (classe I non stérile et sans fonction de mesurage).

Pour les dispositifs de classe III ou pour les dispositifs médicaux implantables actifs, un examen du dossier de conception est également systématique.

Tous les autres produits mis ensuite sur le marché devront être conformes à celui qui a obtenu le certificat de conformité permettant l'apposition du marquage CE.

Une fois sur le marché, le DM est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise. Il doit le contrôler pour vérifier qu'aucun problème ne survient à l'utilisation et prendre des mesures préventives ou correctives le cas échéant.

Le marquage CE fait l'objet d'un renouvellement périodique.

L'organisme notifié réalise régulièrement des audits : ses décisions ont une validité maximale de cinq ans et sont reconductibles par périodes de cinq ans maximum.

(1) Global Medical Device Nomenclature.

Consultez nos 3 vidéographies



Qu'est-ce-qu'un dispositif médical ?

La mise sur le marché du dispositif médical

Le rôle de l'ANSM dans le cycle de vie des dispositifs médicaux

LE RÔLE DE L'ANSM DANS LE CYCLE DE VIE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

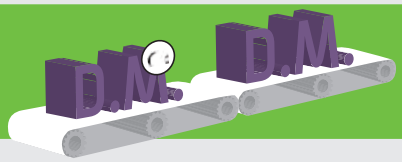
L'Agence assure la surveillance efficace et active du marché en France
et intervient à plusieurs niveaux de la chaîne de contrôle.

1 AUTORISER LES ESSAIS CLINIQUES



Pour les dispositifs médicaux non encore pourvus du marquage CE ou pour des dispositifs médicaux déjà pourvus mais utilisés dans une nouvelle indication.

2 DÉSIGNER ET SURVEILLER LES ORGANISMES NOTIFIÉS EN CHARGE DU MARQUAGE CE



3 SURVEILLER LE MARCHÉ

Évaluation des incidents de vigilance :
- matériovigilance pour les dispositifs médicaux
- réactovigilance pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Contrôle du marché pour vérifier la conformité des dispositifs médicaux (réalisation de contrôles ponctuels ou de campagnes programmées)

Inspection des sites industriels (fabricants et distributeurs)

Contrôle de la qualité en laboratoire



L'ANSM peut être amenée à prendre des mesures de police sanitaire lorsque nécessaire.

4 CONTRÔLER LA PUBLICITÉ

5 ÉCHANGER ET COOPÉRER AVEC LES AUTORITÉS COMPÉTENTES EUROPÉENNES

Pour en savoir plus sur les dispositifs médicaux

Pour en savoir plus sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

FAITS MARQUANTS

Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché

Depuis l'apparition en 2011 des premiers cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM), **l'ANSM a mené de nombreuses investigations afin d'étudier le lien entre la survenue de cas de LAGC-AIM et la texture des implants mammaires.**

Plusieurs comités d'experts se sont tenus à l'ANSM depuis 2015 mettant en avant la prédominance des cas de LAGC avec des implants mammaires à enveloppe texturée.

L'ANSM a également poursuivi une surveillance renforcée sur les cas de matériovigilance en coordination avec les autres autorités de santé notamment européennes.

La déclaration de cas de LAGC-AIM en lien avec des implants mammaires à surface texturée ayant persistée depuis, **l'ANSM a réuni un CSST les 7 et 8 février 2019. Ce groupe a auditionné des patientes, des professionnels de santé, des autorités sanitaires européennes et internationales et des fabricants.** L'objectif était d'émettre un avis sur la place des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice dans le cadre de la survenue de LAGC-AIM.

Les auditions des parties prenantes étaient accessibles au public *via* une diffusion en direct sur internet.

Le groupe d'experts a rendu son avis le 8 février 2019 préconisant notamment : "Dans le contexte de la recommandation faite par l'ANSM d'utiliser préférentiellement des implants lisses et compte tenu des doutes émis par les professionnels de santé, il convient d'interdire le recours à la texture Biocell d'Allergan. La plus grande prudence doit être réservée aux implants mammaires de textures équivalentes et aux implants polyuréthane. Le comité ne recommande toutefois pas d'explantation préventive de ces implants texturés."

Au regard de cet avis et de l'ensemble des informations dont elle disposait sur l'utilisation des implants mammaires en France, **l'ANSM a considéré que plus l'implant est texturé et rugueux, plus le risque de survenue de LAGC-AIM est important.**

Par mesure de précaution et afin de réduire l'exposition des femmes au risque de LAGC-AIM, l'ANSM a pris la décision le 2 avril 2019 de **retirer du marché certains implants macrotexturés** de texture équivalente aux implants de marque Allergan ayant une enveloppe de type Biocell **et les implants à enveloppe en polyuréthane.** L'ANSM n'a pas recommandé l'explantation préventive pour les femmes déjà porteuses de ce type d'implants.

Plusieurs autorités de santé internationales ont également pris des décisions similaires.

En complément de cette décision, des documents d'information synthétiques ont été rédigés à l'attention des femmes souhaitant avoir recours à la pose d'implants mammaires en reconstruction ou à visée esthétique synthétique.

Pour la prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), l'utilisation de dispositifs médicaux au Paclitaxel (stents ou ballons) doit être réservée aux patients les plus sévères

Une méta-analyse[1] publiée en décembre 2018 a suggéré une possible surmortalité des patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) traités avec un dispositif médical au paclitaxel (ballon ou stent) à partir de deux ans après la pose de ce dispositif médical *versus* la mortalité des patients traités avec des dispositifs dépourvus de cette substance (ballons non enduits ou stents en métal nu).

Afin de fournir des conseils aux professionnels de santé concernés, **l'ANSM a mobilisé en février 2019 un groupe d'experts et auditionné plusieurs sociétés savantes impliquées dans le traitement de l'AOMI** (notamment en cardiologie, médecine et chirurgie vasculaires, radiologie vasculaire interventionnelle,...) afin d'établir s'il existe ou non des risques à long terme associés à l'utilisation de ces dispositifs au paclitaxel.

S'appuyant sur l'avis rendu par les experts, l'ANSM a considéré que le risque possible de surmortalité à long terme devait être pris en compte lors du choix du traitement de l'AOMI et a recommandé en mai 2019 aux professionnels de santé de :

- Utiliser de préférence les options thérapeutiques alternatives aux ballons recouverts de paclitaxel et aux stents à élution de paclitaxel.

(1) Katsanos et al. "Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials" (J Am Heart Assoc. 2018).

FAITS MARQUANTS (Utilisation des DM au Paclitaxel)

- Réserver l'utilisation de ces dispositifs aux patients présentant un risque particulièrement élevé de resténose pour lesquels le praticien peut estimer que les bénéfices d'utilisation d'un produit enrobé de paclitaxel sont supérieurs au risque à moyen terme soulevé par la méta-analyse. Dans ce cas, le patient doit être préalablement informé des avantages de ce choix par rapport à l'augmentation du risque de décès observé dans l'étude et être systématiquement associé à la prise de décision.
- Maintenir une surveillance des patients traités avec des dispositifs au paclitaxel. En l'absence de données sur l'origine du risque possible de surmortalité et dans l'attente de données complémentaires, cette surveillance doit se focaliser particulièrement sur un suivi cardiovasculaire.

L'ANSM a également travaillé en lien avec les autorités compétentes européennes et internationales sur ce sujet. Une nouvelle réunion rassemblant des représentants de patients, des professionnels de santé ainsi que des partenaires institutionnels (DGS, HAS, DGOS) s'est tenue en mars 2020 afin de dresser un état des lieux de l'ensemble des données disponibles. À la lumière de ce nouveau bilan, les recommandations publiées en mai 2019 ont été confirmées.

Et encore

- **Réunions d'échange et investigations sur l'utilisation de dialysat au citrate chez les patients hémodialysés**
  L'ANSM a réuni à cinq reprises, entre 2018 et 2019, l'ensemble des parties prenantes (professionnels de santé, sociétés savantes, associations de patients, INSERM, ABM), afin d'étudier un possible impact des dialysats au citrate sur la mortalité des patients en hémodialyse en France[1].
- **Retrait des défibrillateurs automatisés externes (DAE) Telefunken et HeartReset de la société néerlandaise GGT Holding B.V**
  Ces produits avaient été mis sur le marché entre 2014 et 2019 sans certificat de conformité CE valide.
- **Contamination de plusieurs dispositifs médicaux utilisés comme désinfectants de dispositifs médicaux[2]**
- **Interférence avec le maltose en cas de dialyse péritonéale à l'Icodextrine : contrôle de marché des systèmes de surveillance de la glycémie**
- **Organisation d'une première réunion institutionnelle avec l'ensemble des parties prenantes concernées par l'arrêt de fabrication de la pompe à insuline implantable Medtronic MiniMed (MIP)[3]**
- **Interférence de la Biotine sur certains dosages biologiques : contrôle du marché des DMDIV impactés**
- **Interdiction d'un dispositif d'autodiagnostic de ménopause**
  Les données fournies par le fabricant en termes de démonstration de performances du dispositif étaient insuffisantes pour certifier de son efficacité.
- **Interdiction et retrait du marché d'implants dentaires de la société française Cortical**
  Suite à une inspection par l'ANSM, il est apparu que les implants de ce distributeur ne disposaient pas d'un certificat CE valide.
- **Retrait de dispositifs médicaux de stents vasculaires périphériques et de cathéters à ballonnet de la société Pan Medical**
  Ils ne disposaient pas de certificat de conformité valide.
- **Interdiction de préservatifs féminins de la société Tianjin CondomBao Medical Polyurethane Tech.co, distribué par la société Bong France**
  Des manquements aux dispositions législatives et réglementaires ont été mis en évidence.
- **Réunion d'information sur les dispositifs médicaux de traitement des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire[4]**
- **Retrait de lots de stents périphériques "Andrastent L, XL et XXL" de la société Andramed GmbH**
  Ce retrait fait suite à l'absence de certificat CE de conformité pour le modèle XXL depuis le 26 septembre 2017.

(1) Voir "Réunions d'échanges et investigations sur l'utilisation de dialysat au citrate chez les patients hémodialysés", page 36. **(2)** Voir "Surveillance de plusieurs dispositifs médicaux utilisés comme désinfectants de dispositifs médicaux", page 59. **(3)** Voir : "Organisation d'une première réunion institutionnelle avec l'ensemble des parties prenantes concernées par l'arrêt de fabrication de la pompe à insuline implantable Medtronic MiniMed", page 37. **(4)** Voir "Implants de renfort pour le traitement de l'incontinence urinaire et pour le traitement des prolapsus pelviens", page 108.

La surveillance des incidents et risques d'incident

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 (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 à l'ANSM les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

LA RÉACTOVIGILANCE

La réactovigilance évalue les incidents et les risques d'incident liés à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Le système de réactovigilance repose sur un échelon national (ANSM) et un échelon local confié à des correspondants locaux de réactovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, à des professionnels de santé et aux fabricants, tous tenus de signaler à l'ANSM les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

Depuis 5 ans, l'ANSM finance un échelon régional de matério/réacto vigilance dans un cadre expérimental qui va être pérennisé dans le cadre de la réforme ministérielle des vigilances (décret du 6 décembre 2019). Les principaux objectifs de cette organisation régionale visent à :

- renforcer le système de matériovigilance et réactovigilance en consolidant l'organisation des réseaux de vigilance,
- favoriser la remontée et la qualité des déclarations,
- développer l'expertise régionale en termes de dispositifs médicaux et mettre en place une pré-évaluation du niveau de risque des signalements au plus près du terrain,
- faciliter le partage d'informations entre professionnels de santé,
- animer le réseau local des correspondants,
- faciliter les échanges d'informations ascendants et descendants entre l'échelon local, le niveau régional et le niveau national,
- participer à la réponse aux besoins de formation et d'information des correspondants locaux.

Pour en savoir plus sur la matériovigilance

Pour en savoir plus sur la réactovigilance

FAITS MARQUANTS

Interdiction et retrait du marché des dispositifs intra-utérins Ancora et Novaplus

L'ANSM a pris une décision de police sanitaire afin que les dispositifs intra-utérins (DIU) Ancora et Novaplus du fabricant Eurogine (DIU également inclus dans certains sets Sethygyn de la société Euromedial lorsqu'ils sont livrés avec un kit de pose) ne soient plus utilisés en France. **Cette décision fait suite à l'augmentation du nombre d'incidents de rupture lors du retrait de ces stérilets par des professionnels de santé et à des signalements de cas d'expulsions spontanées d'une partie ou de la totalité de ces stérilets.**

En effet, depuis fin 2018, de nombreux incidents ont été rapportés par les professionnels de santé ou directement par des porteuses des DIU Ancora et Novaplus. Le fabricant avait informé courant 2018 du risque de rupture lors du retrait de ces DIU. Cette information avait alors été accompagnée d'une recommandation de suivi des femmes utilisant ces DUI et du rappel des lots des DIU Ancora et Novaplus concernés et déjà mis sur le marché.

Plus d'un tiers des signalements de vigilance reçus par l'ANSM portaient sur une expulsion spontanée du stérilet.

Compte tenu des éléments apportés par le fabricant et des travaux réalisés par l'ANSM, des manquements ont été identifiés, en particulier concernant la démonstration de la stabilité des stérilets dans le temps et l'information disponible pour les femmes porteuses.

En conséquence, l'ANSM a pris le 28 novembre 2019 une décision de police sanitaire afin que les DIU Ancora et Novaplus du fabricant Eurogine (DIU également inclus dans certains sets Sethygyn de la société Euromedial) ne soient plus posés en France.

Cette décision a été accompagnée de deux recommandations, validées par plusieurs organisations de professionnels de santé : l'une destinée aux professionnels de santé et l'autre aux femmes porteuses de ces stérilets. Elles sont invitées à prendre connaissance des symptômes pouvant suggérer une expulsion de stérilet et de la conduite à tenir dans ce cas (consultation d'un professionnel de santé) ainsi qu'à vérifier régulièrement la présence des fils de leur stérilet.

Suspension de l'utilisation d'un logiciel utilisé en radiothérapie

Par décision du 9 juillet 2019, l'ANSM a suspendu la mise sur le marché, la mise en service et la distribution de trois modules "prescription", "positionnement" et "fiche de suivi patient" des logiciels Onchronos/Oncorus, fabriqués par la société Deuxtec, jusqu'à leur mise en conformité avec la réglementation applicable.

Ces logiciels sont utilisés dans les centres de radiothérapie où ils permettent le transfert et l'archivage de données administratives et relatives à la prescription. Ils doivent permettre un accès centralisé aux données du patient et ainsi faciliter la prescription des traitements.

L'ANSM a reçu une déclaration de matériovigilance en lien avec ces logiciels, faisant état d'un risque d'incident. Il s'agissait d'une erreur de prescription qui avait été détectée avant administration au patient. Aucun incident avéré n'a été porté à la connaissance de l'ANSM.

L'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), dans le cadre de ses missions d'inspection des centres de radiothérapie, a constaté que la sécurité du logiciel ne reposait en définitive que sur la vigilance de ses utilisateurs, le logiciel n'offrant en lui-même pas de garantie démontrée dans son fonctionnement.

La suspension décidée par l'ANSM vise à mettre un terme à l'utilisation des modules du logiciel dotés de fonctions à dimension médicale, alors qu'ils n'ont pas été développés dans le respect des exigences qui s'imposent aux dispositifs médicaux. L'utilisation de l'équipement de radiothérapie reste possible sans ces logiciels, qui n'interagissent pas directement sur son fonctionnement. Une adaptation des procédures et des pratiques sera, le cas échéant, nécessaire dans les centres utilisateurs.

Et encore

- **Interdiction de deux produits anti-verrue "Expert 1.2.3 Verrues Cutafilm" et "Steripan Traitement Verrues" et rappel de flacons en raison du risque de brûlure accidentelle au 2ème degré**

  Après investigation, il a été constaté que le conditionnement en flacon de ces solutions corrosives ne permettait pas de prévenir du risque de renversement.

  Par ailleurs, en raison du risque de confusion avec d'autres produits, les flacons d'"Objectif ZeroVerrue Original" ayant un bouchon blanc ont fait l'objet d'un rappel auprès des patients et ont dû également être rapportés en pharmacie, parapharmacie ou supermarché.

- **Rappel de lots de canne anglaise bi-matière de la société Advance – Herdegen suite au signalement de plusieurs incidents**

- **Surveillance des dispositifs FreeStyle Libre après la mise à disposition de capteurs modifiés Abbott**

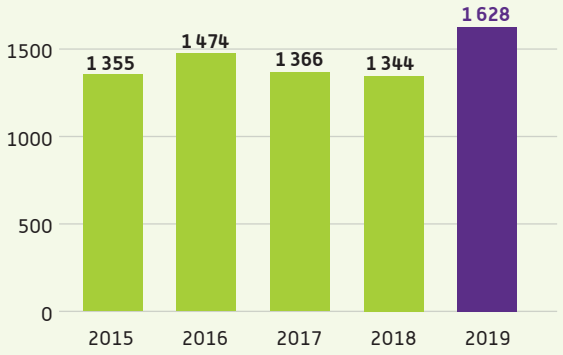
  Au vu des nombreuses déclarations relatives à des réactions cutanées (réactions allergiques, irritations, rougeurs, lésions, plaies purulentes,…) survenues chez des patients utilisant FreeStyle Libre, certaines ayant nécessité une prise en charge médicale, le fabricant a procédé à la modification d'un composant interne des capteurs. Les capteurs modifiés ont été mis sur le marché en mai 2019. L'ANSM suit attentivement ce dossier et analyse régulièrement les rapports de sécurité transmis par le fabricant. Une baisse des déclarations, en France et dans le monde concernant ces réactions cutanées est observée depuis août 2019.

DONNÉES 2019

SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE

Matériovigilance	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de signalements	15 783	15 961	18 208	18 838	**18 994**
• Dont graves	825	749	1 015	1 133	**1 206**
• Dont reçus de patients et associations de patients	34	129	1 432	682	**553**

SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE



47% **Fabricants**

36% **Etablissements de santé**

17% **Autres acteurs** (associations distribuant des dispositifs à domicile, particuliers, professionnels de santé non hospitaliers, institutionnels français et européens)

ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



47% **Fabricants**

36% **Etablissements de santé**

17% **Autres acteurs**

Une surveillance renforcée pour certaines catégories de dispositifs médicaux

IMPLANTS DE RENFORT POUR LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE ET POUR LE TRAITEMENT DES PROLAPSUS PELVIENS

Les dispositifs médicaux pour le traitement du prolapsus (descente d'organes) et de l'incontinence urinaire, aussi appelés "mesh", se présentent sous la forme de bandelettes et d'implants de renfort pelvien implantables.

L'ANSM surveille depuis plusieurs années ces dispositifs implantables. Sa surveillance renforcée se décline sous différents axes :

Surveillance du marché

- Un état du marché en France sur la période 2014-2017, publié sur le site internet de l'ANSM en 2018, a permis d'identifier les implants vendus en France ainsi que la réalisation d'une évaluation clinique sur ces implants. Environ 50 000 implants, répartis sur une centaine de gammes commerciales, sont vendus annuellement en France. Sur cette période, les volumes de ventes sont en expansion. L'investigation sur la qualité de l'évaluation clinique va se poursuivre pour certains dispositifs.
- L'ANSM participe également avec ses homologues européens à une task-force de contrôle de ces dispositifs. L'objectif est de s'assurer que les fabricants remplissent leur devoir de surveillance après la mise sur le marché.

Matériovigilance

- Un suivi rapproché des incidents reçus dans le cadre de la matériovigilance est réalisé.
- Les résultats de l'enquête de matériovigilance réalisée par l'ANSM en 2016 ont été publiés en 2018 : le taux de complications observé sur la période du 1er octobre au 31 décembre 2016 est de 1,43 %.

Inspection

Une campagne d'inspection des fabricants mettant sur le marché ce type de dispositifs en France a été initiée en 2018 afin de vérifier la conformité des processus de fabrication et des produits.

Etude clinique

À la suite d'un appel à projet, l'ANSM a financé l'étude clinique Vigi-mesh coordonnée par le CHU de Poitiers. Il s'agit d'un observatoire pour recenser dans plusieurs établissements de santé les complications à court et long termes après chirurgie, avec ou sans pose d'implants. Les premières inclusions ont débuté en février 2017. L'étude a été prolongée de 3 ans et le recrutement des patients se poursuit jusqu'à février 2022. L'augmentation du nombre de patients permettra de faire des analyses plus poussées, notamment en fonction du type de chirurgie, du type de complication, voire des implants posés.

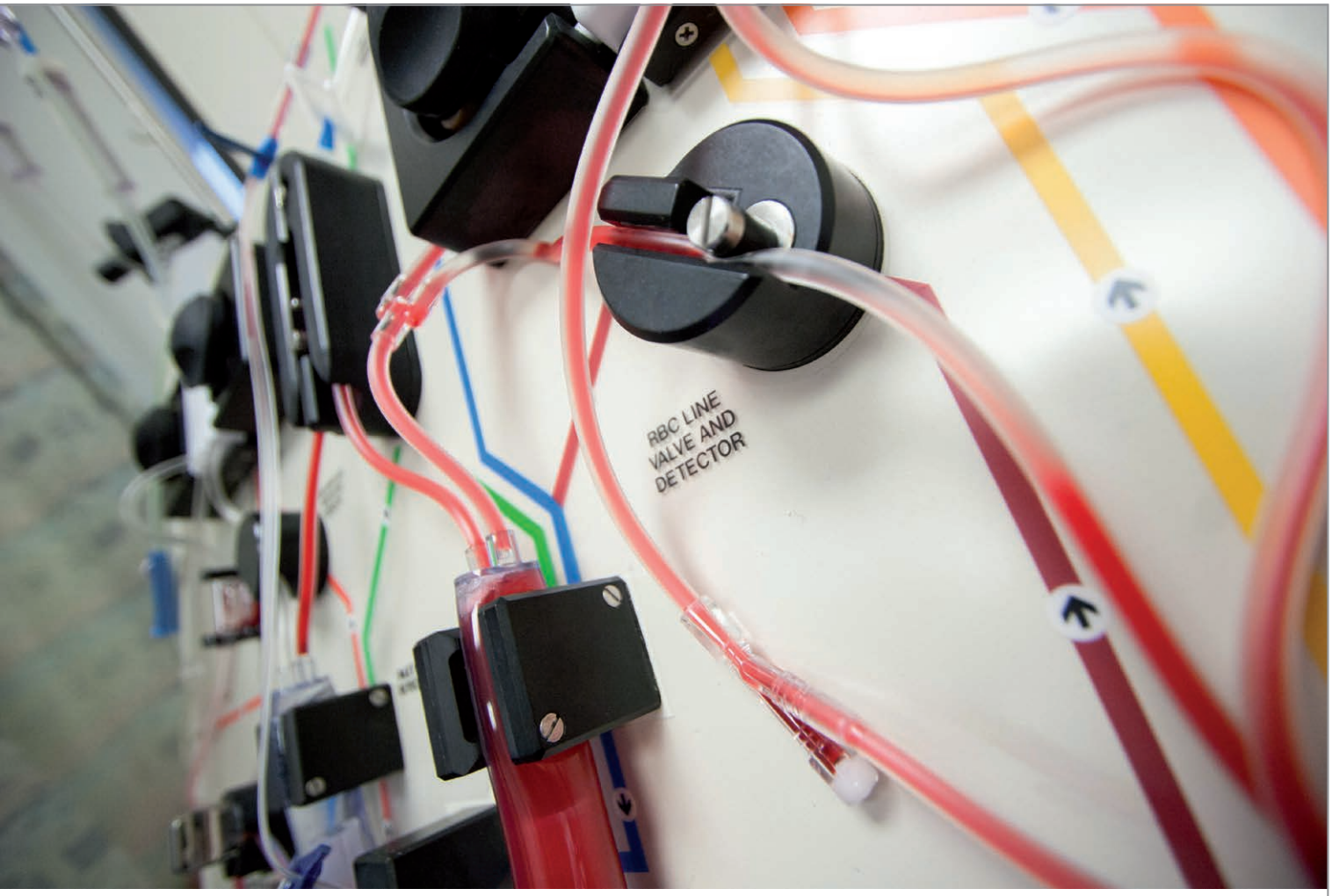
Au vu de ces éléments, l'ANSM a organisé le 22 janvier 2019 une réunion de concertation sur le traitement des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire entre les patients, les professionnels de santé (urologues, gynécologues, médecins généralistes, infirmiers, sages-femmes ...) et les autorités de santé (Direction générale de la santé, Haute autorité de santé, Direction générale de l'offre de soin). L'objectif était d'échanger sur l'intérêt de ces dispositifs médicaux et les risques liés à leur utilisation. Cette rencontre a permis d'élaborer un plan d'action adapté à la situation en France afin de mieux cadrer l'utilisation de ces dispositifs médicaux implantables et, plus globalement, la prise en charge des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire, et garantir ainsi la sécurité des patients à chaque étape du parcours de soin.

Une des pistes d'action qui a émergé lors de cette réunion est la poursuite de l'étude Vigi-mesh, coordonnée par le CHU de Poitiers (Pr Xavier Fritel). L'objectif de cette étude est de recenser dans plusieurs centres hospitaliers les complications à court et long termes après chirurgie de renfort pelvien avec ou sans pose d'implants. L'ANSM a donc décidé de renouveler son financement, le premier arrivant à échéance en décembre 2019. Ce prolongement de l'étude pour 3 ans permettra notamment de collecter plus d'informations cliniques, y compris à long terme, et de comparer le devenir des femmes après chirurgie de traitement de l'incontinence urinaire et/ou des prolapsus pelviens, avec ou sans la pose d'un implant de renfort.

Une autre piste d'action identifiée est l'évaluation individuelle de ces catégories de dispositifs par la Haute autorité de santé. Conformément aux arrêtés du 22 février 2019 et du 26 novembre 2019, cette évaluation a commencé par les dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus des organes pelviens. L'ANSM a répondu aux sollicitations de la HAS pour mener à bien son action.

De plus, le suivi des incidents reçus dans le cadre de la matériovigilance à l'ANSM se poursuit.

Au niveau européen, l'ANSM participe activement à une task-force de contrôle de ces dispositifs médicaux, dont l'objectif est de s'assurer que les fabricants remplissent leur devoir de surveillance après la mise sur le marché. Dans ce cadre, une revue d'une partie de la documentation technique des dispositifs (évaluation clinique, surveillance après mise sur le marché, management des risques, notice d'utilisation...) a été initiée par les autorités compétentes européennes. L'ANSM a procédé à l'évaluation de plusieurs dispositifs. Lorsque des manquements ont été identifiés dans les dossiers évalués, ceux-ci ont été partagés avec les fabricants et leur organisme notifié. Il leur a été demandé de les prendre en compte pour mise à jour de la documentation technique. La mise en commun du résultat des évaluations au niveau de la task-force européenne a conduit à rédiger des recommandations sur les attendus en termes d'évaluation clinique et de surveillance après mise sur le marché de ces dispositifs. Ces recommandations ont été diffusées à tous les organismes notifiés européens qui ont également été incités à programmer au plus vite une réévaluation des dossiers techniques des fabricants.



Outre-Atlantique, le FDA a publié sur son site internet en avril 2019 un communiqué demandant à tous les fabricants d'implants pour le traitement du prolapsus par voie vaginale d'arrêter la vente et la distribution de ces produits. Les deux seuls fabricants concernés aux Etats-Unis, Boston Scientific et Coloplast, ont pris la décision d'arrêter la commercialisation de ces dispositifs en Europe également, même s'ils étaient bien marqués CE.

Pour en savoir plus
sur la surveillance des implants de renfort pelvien

DISPOSITIFS MÉDICAUX D'APHÉRÈSE UTILISÉS LORS DU PRÉLÈVEMENT DE CERTAINS COMPOSANTS DU SANG D'UN DONNEUR

Dans la continuité de la réévaluation du bénéfice-risque des procédés d'aphérèse qu'elle a engagée en 2017, l'ANSM a recommandé un certain nombre de mesures visant d'une part, à poursuivre la surveillance renforcée des dispositifs médicaux utilisés pour prélever et séparer les composants du sang d'un donneur et, d'autre part, à compléter l'information générale des donneurs sur l'aphérèse en y intégrant les risques liés à la présence de particules.

L'ANSM veille à garantir la sécurité des donneurs de plasma ou de plaquettes lors de l'utilisation des machines d'aphérèse et elle met en place tous les moyens pour que les patients receveurs disposent des produits sanguins dont ils ont besoin.

L'ANSM réalise ainsi un suivi périodique des signalements de matériovigilance sur la présence de particules dans les circuits d'aphérèse.

Les fabricants de dispositifs d'aphérèse se sont engagés à mener des actions d'amélioration sur leurs machines et à compléter leurs études comme demandé par l'ANSM.

Enfin, sous l'égide de la DGS, plusieurs réunions avec les parties prenantes (l'EFS, le CTSA, l'ANSM et les associations de donneurs de sang et de patients) ont eu lieu afin de suivre l'état d'avancement de l'ensemble des mesures préconisées.

Dans le cadre de cette surveillance renforcée, plusieurs incidents de matériovigilance ont été déclarés à l'ANSM fin août 2018 impliquant des machines d'aphérèse de la société Haemonetics.

Un incident survenu à l'EFS de Tarbes fin août 2018 a révélé pour la première fois la présence en grande quantité de particules à l'intérieur du séparateur d'aphérèse et également à l'intérieur de la poche de plasma. Cet incident n'a pas eu de conséquences pour le donneur, les dispositifs étant munis de filtres lorsque les globules rouges sont retournés au donneur et ils sont à usage unique. Une première mesure de suspension sur le lot de matériels concernés par cet incident de Tarbes a été prise le 30 août 2018 par l'ANSM et une inspection a été diligentée auprès de l'EFS Occitanie.

Le 11 septembre 2018, un autre incident, sur le site EFS d'Annonay, de nature proche de celui de Tarbes concernant les mêmes dispositifs d'aphérèse Haemonetics a été déclaré à l'ANSM. Cet incident a également été sans conséquence pour le donneur et a donné lieu à une nouvelle inspection de l'ANSM.

Face à ces incidents et à l'absence d'explication du fabricant Haemonetics quant à leurs causes possibles, l'ANSM a décidé le 12 septembre 2018 de suspendre la mise sur le marché en France des dispositifs médicaux à usage unique d'aphérèse de référence 782HS-P-SL fabriqués et mis sur le marché par la société Haemonetics ainsi que l'utilisation de ses séparateurs MCS + et PCS2.

L'ANSM a poursuivi ses investigations sur les dispositifs Haemonetics notamment par d'autres inspections et, en lien avec le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), par des analyses des produits d'aphérèse concernés par ces incidents afin de déterminer l'origine des particules retrouvées. L'objectif de ces analyses était d'identifier et de qualifier les particules présentes et prélevées lors des incidents.

Le CEA a réalisé des analyses destinées à obtenir des informations sur les tailles et morphologies des particules retrouvées lors de ces incidents. Des analyses élémentaires qualitatives ont aussi été faites ainsi que des analyses moléculaires par spectrométrie de masse pour une comparaison avec les parties du joint d'un DMU de référence 782HS-P-SL.

Une origine organique des particules générées au cours de ces incidents, sans doute en lien avec les différents éléments sanguins contenus dans le dispositif, est probable selon l'ensemble des analyses réalisées par les laboratoires de l'ANSM et du CEA.

Aucune particule issue d'un joint du dispositif ou d'un autre élément du dispositif n'a été mise en évidence. Ces rapports sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Par ailleurs, l'ANSM a consulté l'ensemble des autorités compétentes européennes afin notamment de déterminer si des signalements de matériovigilance mettant en cause des dysfonctionnements des machines d'aphérèse Haemonetics avec libération de particules leur avaient été signalés. Les différentes réponses reçues à ce jour ne font état d'aucun dysfonctionnement de cette nature.

À ce stade des investigations, il n'existe pas de risque avéré pour les donneurs de plasma et de plaquettes prélevés par un dispositif d'aphérèse en France, ni pour les patients qui reçoivent ces produits ou les professionnels qui manipulent les machines.

Pour autant, l'ANSM poursuit ses investigations sur les dispositifs Haemonetics afin de déterminer l'origine des dysfonctionnements constatés. Ceux-ci sont probablement d'origine multifactorielle incluant notamment des sujets de maintenance et de fréquence d'utilisation des machines. L'ANSM poursuit également le suivi des actions correctives engagées par la société Haemonetics sur les procédés de fabrication et de contrôle de ces dispositifs et ce dans le cadre de la décision de police sanitaire du 12 septembre 2018.

DISPOSITIF DE CONTRACEPTION DÉFINITIVE ESSURE

Bien que le dispositif médical de stérilisation tubaire Essure ne soit plus commercialisé en France depuis août 2017, l'ANSM maintient la surveillance renforcée qu'elle avait mise en place pour ce dispositif au moyen de :

- un suivi de tendance mensuel des incidents rapportés en matériovigilance. Ainsi entre janvier 2013 et décembre 2019, l'ANSM a reçu un total de 3 323 signalements relatifs à Essure. Parmi ces signalements, 2 234 décrivaient la survenue de symptômes multiples.
- une veille de la littérature scientifique et des medias et réseaux sociaux sur le sujet afin d'évaluer la qualité de vie des femmes après explantation de l'implant Essure et de disposer des analyses histologiques des tissus après explantation en vue d'obtenir des données sur l'évolution dans le temps de l'implant Essure.
- un maintien du lien important avec les associations représentant les femmes porteuses ou anciennes porteuses de l'implant Essure pour être à l'écoute de leurs préoccupations et prendre en compte leurs demandes.

IMPLANTS MAMMAIRES

Une surveillance renforcée est maintenue notamment sur le risque de survenue de lymphomes anaplasique à grandes cellules (LAGC-AIM)[1].

(1) Voir "Des implants mammaires à enveloppe texturée sont retirés du marché" page 103.



L'activité du contrôle du marché

Les opérations d'évaluation et de contrôle des produits ont pour but de vérifier la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité des directives européennes.

Elles sont conduites sur les dispositifs mis sur le marché en France et s'appuient notamment sur la déclaration CE de conformité et sur la documentation technique établies par le fabricant.

Elles sont mises en œuvre suite à l'analyse :

- des données issues des déclarations et communications obligatoires réalisées par les fabricants, mandataires et distributeurs,
- des saisines reçues de tiers (institution, fabricant, professionnel de santé, autres autorités sanitaires…) par l'ANSM.

Ces opérations de contrôle du marché concernent soit :

- un dispositif particulier,
- un ensemble de dispositifs du marché relevant d'une problématique précise

Pour en savoir plus
les opérations d'évaluation et de contrôle du marché




IDENTIFICATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* SUR LE MARCHÉ

L'ANSM recense chaque année l'arrivée sur le marché des nouveaux 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.

CAMPAGNES THÉMATIQUES PAR GAMME DE PRODUITS ENGAGÉES ET/OU POURSUIVIES EN 2019

L'ANSM peut procéder, de façon proactive, à tout moment de la vie d'un dispositif médical, à une évaluation de la conformité réglementaire et du rapport bénéfice-risque dans le cadre de la surveillance du marché, en complément de la gestion des signalements de vigilance.

Pour cela, elle mène 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.

LE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ÉMETTEURS DE RAYONNEMENTS

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux a pour objet de s'assurer du maintien des performances des dispositifs médicaux tout au long de la durée de leur exploitation.

Ce contrôle peut s'appliquer à tous les dispositifs médicaux dès l'instant où ils sont inscrits sur une liste arrêtée par le Directeur général de l'ANSM.

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 actuellement sur 13 organismes indépendants agréés chargés de vérifier sur site la conformité aux référentiels de contrôle établis par l'ANSM. 70 agréments sont en vigueur fin 2019.

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.

En 2019, 923 signalements de non-conformités ont été reçus et traités par l'ANSM.

LE CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ DES EXAMENS DE BIOLOGIE MÉDICALE

Le contrôle national de qualité (CNQ) des examens de biologie médicale est une évaluation externe de la qualité des examens exécutés par chacun des 800 laboratoires de biologie médicale (LBM) exerçant en France.

Ce contrôle 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 de contrôler les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés dans les laboratoires.



Pour en savoir plus
sur le CNQ

FAITS MARQUANTS

Consultation publique sur un projet de recommandations pour la cybersécurité des dispositifs médicaux

L'ANSM a lancé en juillet 2019 une consultation publique sur un projet de recommandations pour la cybersécurité des dispositifs médicaux.

L'objectif est d'établir des recommandations à destination des fabricants de dispositifs médicaux intégrant un logiciel pour que la cybersécurité soit prise en compte lors du développement et ainsi réduire au maximum le risque d'attaque informatique.

C'est la première fois en Europe que des recommandations dans ce domaine sont élaborées. L'ANSM a partagé ses travaux avec la Commission européenne afin que la réglementation relative aux dispositifs médicaux évolue pour intégrer cette problématique de sécurité.

Cette consultation publique s'est inscrite dans la continuité des travaux menés par l'Agence sur la cybersécurité des dispositifs médicaux qui ont abouti en 2017 à la création d'un comité d'experts spécialisé sur ce sujet.

Si la mise sur le marché des dispositifs médicaux est bien encadrée d'un point de vue réglementaire, la culture de la cybersécurité reste très hétérogène au sein des fabricants de dispositifs médicaux. Les problématiques de cybersécurité restent globalement méconnues, peu prises en compte dans le processus de conception et de développement des dispositifs médicaux, et peu encadrées par des textes réglementaires ou des recommandations spécifiques.

Or, si les dispositifs médicaux intégrant un logiciel sont de plus en plus connectés (wifi, radiofréquence, bluetooth…), ils devront faire face aux nouvelles menaces engendrées par les progrès technologiques notamment les malveillances informatiques.

À l'issue des travaux de son comité d'experts, l'ANSM proposera des recommandations à l'attention des fabricants de dispositifs médicaux de manière à ce qu'ils puissent prendre les mesures nécessaires pour prévenir toute attaque malveillante à l'encontre de leurs dispositifs médicaux et ainsi empêcher la compromission des données et leur utilisation détournée.

Tests rapides de dépistage des angines à streptocoque (TROD) : publication d'informations pratiques à destination des pharmaciens

Dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, l'ANSM a publié en novembre 2019 un rapport sur les tests rapides oro-pharyngés de dépistage des angines à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. Disponibles en pharmacie, ces dispositifs médicaux et leurs caractéristiques ont été listés dans ce rapport afin de permettre aux pharmaciens de réaliser leur choix de manière éclairée.

La lutte contre l'antibiorésistance est un des enjeux mondiaux de santé publique. Elle est directement liée à la surconsommation et au mésusage des antibiotiques. L'OMS la considère comme l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale.

Dans le cadre de la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance lancée en France en 2016, le recours aux tests rapides a été encouragé, notamment pour le Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) angine qui permet de différencier angines virales et bactériennes.

Ce test permet de dépister les angines à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A qui peuvent relever d'une antibiothérapie. La plupart des angines (environ 80%) sont virales et l'antibiothérapie est dans ce cas inutile. L'utilisation d'un TROD angine permet ainsi de diminuer le recours à une antibiothérapie inutile.

Le rapport publié par l'ANSM présente ainsi un état des lieux des dispositifs qui sont disponibles en France et conformes à la réglementation en vigueur.

Une étude sur les performances effectives de ces TROD, notamment sur la sensibilité analytique de l'ensemble des tests présents dans cet état des lieux, sera réalisée d'ici la fin du 1er trimestre 2020. Un rapport présentant le protocole d'étude et les résultats viendra compléter cet état des lieux.

Les TROD angine sont pris en charge depuis janvier 2020 par l'Assurance Maladie dès lors qu'ils ont été réalisés en pharmacie.

Publication de guides pour la gestion des alarmes des dispositifs médicaux dans les établissements de santé

Dans le cadre de ses activités de matériovigilance, l'ANSM est destinataire d'un nombre important de signalements d'incidents ou risques d'incidents liés à des dysfonctionnements d'alarmes de dispositifs médicaux. Ces signalements concernent principalement les moniteurs de surveillance cardio-respiratoire, les centrales de surveillance et les ventilateurs de réanimation. Ils rapportent des situations générant un risque important et parfois mettant en jeu le pronostic vital du patient.

La bonne gestion des alarmes, dans le cadre de la surveillance des patients, est de la responsabilité des professionnels de santé.

Le travail de l'ANSM, en collaboration avec des experts, a consisté en :

- une analyse des données de matériovigilance, et plus particulièrement des signalements de décès liés à des dysfonctionnements d'alarme, et de l'analyse des rapports périodiques de sécurité semestriels transmis par les fabricants de dispositifs de monitorage,
- une enquête auprès de 631 services hospitaliers en collaboration avec le réseau régional de matériovigilance,
- une étude de la bibliographie normative et scientifique et un recueil d'information auprès d'industriels.

L'analyse des signalements sur les dispositifs de monitorage montre qu'une part importante de ces cas est liée aux conditions d'utilisation et non à une défaillance technique du matériel. Ainsi, la compréhension par les utilisateurs du mode de fonctionnement des alarmes, mais également des précautions à prendre pourraient réduire le nombre d'incidents.

Suite aux recommandations faites en 2005 par l'Afssaps et la publication depuis d'études et articles sur le sujet, l'ANSM a publié le 28 novembre 2019 :

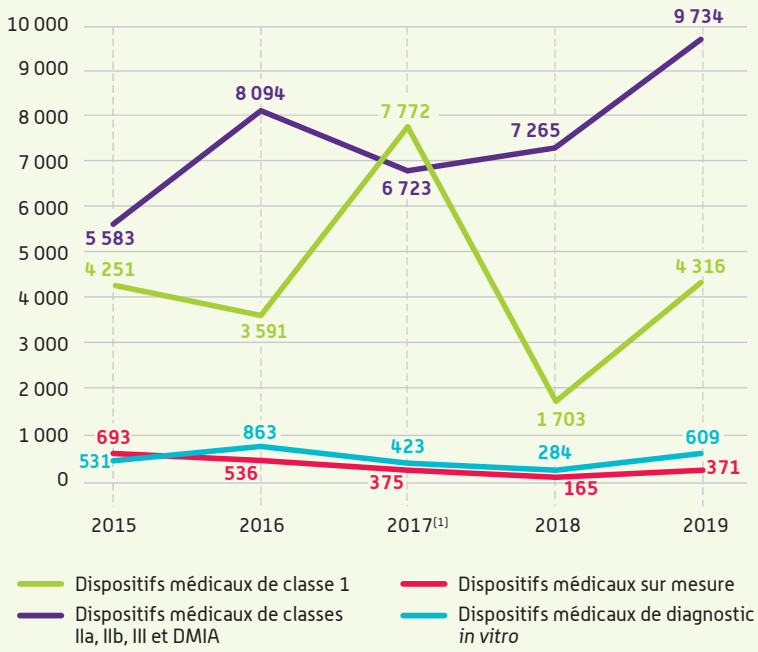
- un document d'audit de la gestion des alarmes les plus importantes,
- un guide pour la formation d'un utilisateur aux alarmes,
- un guide pour les nouvelles acquisitions.

Ces guide et annexes ont pour objectif de donner aux exploitants des pistes d'amélioration de la gestion des alarmes, applicables à tous les dispositifs médicaux et services hospitaliers le nécessitant, en intégrant les risques qui découlent du développement des solutions de report et de concentration des alarmes.



DONNÉES 2019

ENREGISTREMENT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX



CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de nouveaux référentiels	2	2	0	0	**1**
Nombre d'agréments délivrés	25	12	14	9	**0**[2]
Nombre de non-conformités déclarées	1 335	1 176	726	730	**923**

NOMBRE DE LABORATOIRES AYANT PARTICIPÉ À CHAQUE OPÉRATION

Discipline	Opération	Mois	Examen contrôlé	Nombre maximum de laboratoires / experts contrôlés par opération
Identification par empreintes génétiques	19IEG1	Avril	- **IEGAS1, IEGAS2, IEGAS3, IEGAS4 :** profil génétique	**88**
Dépistage néonatal	19DNN1	Mai	- **T191-T192 :** TSH - **H191-H192 :** 17 OH-progestérone - **P191-P192 :** Phénylalanine - **M191-192 :** Trypsine IR - **D191-D192 :** Dépistage néonatal de la drépanocytose	**20**
Dosage de la Plombémie	19PLO1	Juillet	- **PLO-19-01, PLO-19-02, PLO-19-03, PLO-19-04, PLO-19-05 :** Plombémie	**25**
Dépistage de la Trisomie 21	19T21	Juillet	- **19TA-2T : dépistage MSM2T** (AFP, hCG, hCGB, Estriol libre) - **19TB-1 :** dépistage combiné MSM1T (PAPP-A, hCGB)	**88**
Identification par empreintes génétiques	19IEG2	Octobre	- **IEGAT1, IEGAT2, IEGAT3, IEGAT4 :** profil génétique	**94**

(1) Une déclaration importante d'environ 4 000 DM a été reçue en 2017. Dans cette déclaration, toutes les déclinaisons de gamme ont été saisies de manière individuelle ce qui a contribué à augmenter fortement les chiffres d'enregistrement. Désormais, les déclinaisons de gamme sont enregistrées ensemble et compte pour 1 enregistrement. En 2018, l'ANSM a reçu et enregistré moins de déclarations et le nombre de DM par déclaration était moins important.

(2) Depuis le 21/02/2019, les organismes de contrôle de qualité ne sont plus agréés par l'ANSM mais restent cependant accrédités.

Le contrôle de la publicité

Depuis 2011, le champ d'application du contrôle de la publicité a été élargi aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. C'est un outil complémentaire pour encadrer leur sécurité d'emploi.

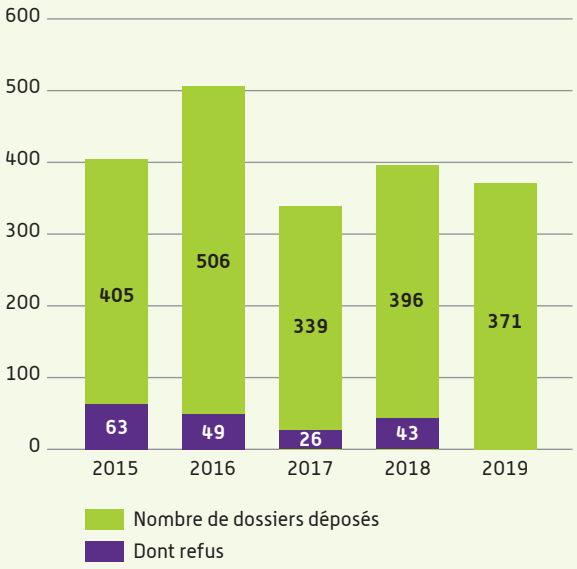
La publicité doit présenter le DM/DMDIV de façon objective, notamment en termes de performance ou de conformité aux exigences essentielles de sécurité, et favoriser son bon usage. En outre, la publicité auprès du public est interdite pour les DM des classes II b et III remboursables.

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

Pour en savoir plus
sur le contrôle de la publicité
pour les DM et les DMDIV

DONNÉES 2019

CONTRÔLE DE LA PUBLICITÉ EN FAVEUR DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*





La surveillance des autres produits de santé

La surveillance des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont régis par un cadre réglementaire européen qui encadre les modalités de leur mise sur le marché. Elle se fait :

- sous la responsabilité du fabricant ou de son représentant,
- sans autorisation préalable,
- sous réserve de ne pas nuire à la santé humaine dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'emploi,
- avec mention de leur composition pour l'information des consommateurs.

Les opérateurs, notamment les fabricants et les responsables de la mise sur le marché, sont tenus de constituer un dossier comprenant une évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, tenant compte du profil toxicologique des substances entrant dans sa composition et de leur niveau d'exposition. Ce dossier doit être tenu en permanence à la disposition des autorités. La réglementation prévoit également 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.

La surveillance des produits cosmétiques est assurée à la fois par l'ANSM et la DGCCRF.

L'ANSM élabore 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. En lien avec la Direction générale de la santé, elle répond aux appels à consultations publiques sur des avis rendus par le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) sur la sécurité de substances utilisées dans les produits cosmétiques. Ces avis contribuent à faire évoluer la réglementation des produits cosmétiques et peuvent présenter un enjeu sanitaire lorsqu'il s'agit de substances pouvant présenter des propriétés de type perturbateur endocrinien ou de type CMR[1].

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 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, l'enregistrement, l'évaluation et l'analyse de ces incidents par l'ANSM, et l'éventuelle prise de mesures correctives.

De plus, l'ANSM assure également le rôle de plateforme entre les autorités compétentes européennes, les industriels et les utilisateurs finaux.

LE CONTRÔLE DU MARCHÉ DES PRODUITS COSMÉTIQUES

L'ANSM assure 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 et des substances à caractère perturbateur endocrinien.

Pour en savoir plus sur la surveillance du marché des produits cosmétiques

(1) Substances chimiques qui présentent un caractère cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction.

DONNÉES 2019

228 signalements de cosmétovigilance traités par l'ANSM (contre 231 en 2018), dont près de la moitié classés en graves

La surveillance des 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. Ils sont traités dans le cadre du Conseil de l'Europe par le comité d'experts sur les produits cosmétiques.

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

Pour en savoir plus
sur la surveillance du marché des produits de tatouage

FAITS MARQUANTS

Les produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol ne doivent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins

Le phénoxyéthanol est un agent conservateur utilisé dans divers produits cosmétiques, notamment ceux utilisés lors du change des bébés. Différentes études toxicologiques suggèrent une toxicité induisant des effets systémiques tels que l'hématotoxicité ainsi qu'une potentielle toxicité à fortes doses chez l'animal du phénoxyéthanol pour la reproduction et le développement.

L'ANSM surveille et mène depuis plusieurs années des investigations sur cette substance utilisée à titre de conservateur dans les produits cosmétiques.

Par mesure de précaution, l'ANSM a recommandé dès 2012 que ce conservateur ne soit pas utilisé dans les produits cosmétiques destinés au siège des bébés et que sa teneur maximale soit fixée à 0,4% pour les autres produits destinés aux enfants de moins de 3 ans.

Le Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (SCCS) a lui considéré, dans son avis d'octobre 2016, que le phénoxyéthanol utilisé à 1% dans les produits cosmétiques est sûr pour la santé, quel que soit le groupe d'âge.

Suite à cet avis, l'ANSM a poursuivi ses investigations et a constitué fin 2017 un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) composé d'experts en toxicologie, épidémiologie, expologie, dermatologie et allergologie ayant pour mission d'évaluer l'opportunité de maintenir les recommandations de 2012. Les experts ont conclu que "la recommandation du 26 janvier 2012 pour la non-utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège" devait être maintenue. Ce comité a également précisé qu'il était souhaitable de l'élargir aux lingettes, qui sont très habituellement utilisées pour nettoyer le siège des jeunes enfants.

FAITS MARQUANTS (Cosmétiques "non rincés" et phénoxyéthanol)

Dans tous les autres produits cosmétiques destinés aux enfants de 3 ans ou moins, la concentration maximale de phénoxyéthanol pourrait rester à 1%.

Sur la base de cet avis, l'ANSM a donc pris à titre conservatoire une décision de police sanitaire imposant aux personnes responsables qui mettent à disposition sur le marché des produits cosmétiques dits "non rincés" (à l'exclusion des déodorants, des produits de coiffage et des produits de maquillage) contenant l'agent conservateur phénoxyéthanol de faire figurer sur l'étiquetage, au plus tard dans un délai de 9 mois à compter de la publication de cette décision, qu'ils ne peuvent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins. Pour les autres produits destinés aux enfants de 3 ans ou moins, la concentration de 1% en phénoxyéthanol est applicable, conformément au règlement européen relatif aux produits cosmétiques.

Ainsi, les produits non rincés contenant du phénoxyéthanol ne doivent plus être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins, à compter du 20 décembre 2019. Afin de préserver la santé des plus jeunes au regard de la toxicité de ce composant que l'on retrouve dans certaines lingettes, talcs, liniments et laits, la mention "ne pas utiliser sur le siège des enfants de 3 ans ou moins" doit figurer obligatoirement sur les produits concernés depuis le 20 décembre 2019.

Par ailleurs, en application de la décision du Conseil d'État du 4 décembre 2019, la recommandation de l'ANSM du 26 janvier 2012 de ne plus utiliser le phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège des enfants de moins de 3 ans et de restreindre sa concentration à 0,4% dans tous les autres types de produits destinés aux enfants de moins de 3 ans n'est plus en vigueur.

Au niveau national, une requête au fond tendant à l'annulation de la DPS est actuellement toujours en cours d'instruction.

Au niveau communautaire, des discussions avec la Commission et le SCCS sont engagées afin de tendre à une clarification et compréhension mutuelle des raisonnements et des différents points scientifiques sur ce dossier entre l'ANSM et le SCCS.

Peeling cosmétique/DPS ApY Skin

Suite à un signalement et à la déclaration d'effets indésirables consécutifs à l'utilisation d'un produit de peeling cosmétique contenant de l'acide trichloroacétique (TCA) acheté sur internet, une décision de police sanitaire a été prise par l'ANSM le 25 février 2019 à l'encontre de la société ApY Skin Solution. Cette décision a ainsi **suspendu la fabrication, le conditionnement, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la publicité et l'utilisation de certains produits de peelings et/ou éclaircissants.**

L'ANSM est régulièrement sollicitée au sujet de produits de peeling vendus en tant que produits cosmétiques. Seuls les peelings destinés à retirer les peaux mortes des couches superficielles de la peau sans impacter de façon significative ni la physiologie normale de l'épiderme ni sa fonction barrière peuvent relever du statut de produits cosmétiques. La réglementation cosmétique interdit les substances telles que l'acide trichloroacétique et le phénol qui ne peuvent donc pas entrer dans la composition des produits cosmétiques.

L'ANSM rappelle qu'un produit cosmétique ne doit pas nuire à la santé humaine lorsqu'il est appliqué dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation et appelle le consommateur à être vigilant vis-à-vis de ces produits cosmétiques, qui peuvent être illicites.



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

L'ANSM veille à la qualité des pratiques conduisant à la mise sur le marché et à la surveillance des produits de santé en :

- contribuant à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques ou les normes applicables),
- gérant les établissements correspondants (autorisations, agréments, déclarations, sanctions…),
- s'assurant que les dispositions réglementaires opposables sont mises en œuvre, par des inspections sur le terrain inopinées ou dans le cadre du programme annuel.

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 sont responsables de ces pratiques ainsi que de la qualité et de la sécurité des produits de santé qu'ils mettent sur le marché, y compris des matières premières.

L'inspection vise à :

- apprécier la conformité des opérateurs aux bonnes pratiques ou référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique,
- s'assurer de la capacité des opérateurs à produire des données et/ou des produits de santé de qualité,
- mener des investigations techniques à la suite d'un signalement,
- recueillir des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives (avis techniques, certificats, injonctions, décisions de police sanitaire sur des produits de santé ou sur une activité à l'origine d'un risque).

Le programme annuel d'inspection est organisé selon une approche par le risque qui associe :

- les requis réglementaires,
- le risque intrinsèque lié aux activités exercées par les opérateurs,
- l'historique d'inspection des opérateurs,
- les signalements reçus par l'ANSM,
- les saisines internes ou externes,
- des campagnes sur une thématique,
- le suivi des suites administratives.

La direction de l'inspection de l'ANSM est accréditée par le COFRAC (Comité français d'accréditation) selon le référentiel ISO/CEI 17020. Cette accréditation constitue une reconnaissance de la qualité des activités d'inspection de l'ANSM, de leur conformité à la déontologie et aux règles internationales d'impartialité, d'indépendance et de compétence.

Pour en savoir plus sur les processus d'inspection

DONNÉES 2019

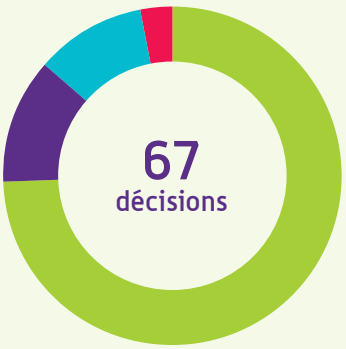
660 **inspections réalisées par l'ANSM** (677 en 2018) dont

10 % d'inspections inopinées

6 % d'inspections réalisées à l'étranger

DÉCISIONS ADMINISTRATIVES PRONONCÉES

L'année a été marquée par une confirmation du nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspections



- **50** **injonctions** (65 en 2018), 7,5 % des inspections ont donné lieu à ce type de mesures
- **8** **décisions de police sanitaire** (5 en 2018)
- **7** **procédures transmises au Procureur de la République**
- **2** **sanctions financières**

COP 2019 2023

Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°11

92 % : taux de suites d'inspections sensibles contrôlées
(socle 85% - cible 100%)

FAITS MARQUANTS

L'ANSM interdit un essai clinique mené sans autorisation chez des patients atteints des maladies de Parkinson et d'Alzheimer

En juin 2019, l'ANSM a été informée du fait que des patients auraient été approchés par un fond de dotation, dénommé "Fonds Josefa", se prévalant de l'efficacité d'un patch cutané contenant deux substances qui seraient des dérivés de la mélatonine : la valentonine et le 6-méthoxy-harmalan (6-MH). Ces informations mentionnaient la mise en place d'un essai clinique utilisant ces patchs transdermiques revendiquant des actions pharmacologiques pour traiter les troubles du sommeil et des maladies neurodégénératives, notamment de Parkinson et d'Alzheimer.

Dans le cadre de ses missions de sécurité sanitaire, l'ANSM a réalisé des investigations faisant apparaître qu'aucune recherche impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur de tels patchs n'avait été soumise à l'ANSM.

Le 28 juin 2019, l'ANSM a saisi, au titre de l'article 40 du code de Procédure pénale, le Procureur de la République compétent et lui a transmis le rapport d'investigation décrivant les faits et apportant les renseignements collectés par les services de l'ANSM dans le cadre de ce signalement.

En juillet 2019, des éléments complémentaires ont été transmis à l'ANSM et ont été vérifiés lors d'une inspection, permettant de recueillir des informations sur la réalisation d'une RIPH non autorisée. La collaboration entre l'ANSM et l'ARS Aquitaine a permis de pousser plus en avant les investigations en réalisant une autre inspection. Celle-ci a mis en évidence qu'au moins 350 personnes avaient été recrutées par le "Fonds Josefa" pour participer à cette expérimentation visant à tester les patchs transdermiques contenant les substances présentées comme des dérivés de la mélatonine (valentonine et 6-méthoxy-harmalan). Des prélèvements d'échantillons biologiques avaient ensuite été réalisés chez les personnes recrutées, notamment pour mesurer le dosage des substances contenues dans les patchs.

Une RIPH nécessite, préalablement à sa mise en œuvre, l'obtention de l'avis favorable d'un comité de protection des personnes et l'autorisation de l'ANSM (conformément à l'article L. 1121-4 du CSP). Ces avis et autorisation n'ayant pas été sollicités par le "Fonds Josefa", l'ANSM a pris, le 19 septembre 2019, la décision d'interdiction de la recherche, conformément aux pouvoirs de police sanitaire qui lui sont dévolus par le Code de la santé publique.

Cette décision a été accompagnée d'un point d'information visant à informer les personnes ayant été recrutées pour l'expérimentation. Ces dernières ont été invitées à consulter rapidement leur médecin traitant pour l'informer de la situation, réaliser un bilan de santé et s'assurer que la prise en charge de leur maladie est adéquate. L'ANSM a également mis en place un numéro vert pour répondre aux interrogations des patients ou de leur entourage. En l'absence d'éléments de la part du "Fonds Josefa" confirmant l'information des patients sur l'interdiction de l'essai clinique et l'arrêt effectif de l'utilisation des patchs, l'ANSM a pris le 27 septembre 2019 une seconde décision de police sanitaire enjoignant le "Fonds Josefa" de cesser immédiatement toute distribution, prescription, publicité et utilisation de ces patchs.

Le cadre réglementaire entourant la réalisation des RIPH vise à protéger les personnes se prêtant à ses essais. En l'absence d'autorisation par l'ANSM et d'avis favorable par un comité de protection des personnes, la sécurité des personnes ne peut être assurée, ce qui a poussé l'ANSM à prendre des décisions administratives visant à interrompre cet essai non autorisé. La production des patchs est totalement stoppée et ils ne peuvent plus être distribués.

Le non-respect du cadre légal au RIPH constitue par ailleurs une infraction pénale. Aussi, la justice a été saisie par l'ANSM pour des suites éventuelles sur le volet pénal. Cette affaire est actuellement entre les mains de la justice.



Le projet européen JAMS

Le projet européen "Joint Action on Market Surveillance of medical devices" (JAMS) contribue au renforcement du système de surveillance du marché des dispositifs médicaux par l'amélioration de la coordination entre les membres de l'Union européenne (UE). Co-financé par les États membres partenaires et la Commission européenne, ce projet porte sur l'harmonisation des pratiques dans le domaine de l'inspection et sur le développement d'outils de formation et de coordination en évaluation clinique.

L'ANSM s'est particulièrement investie dans les travaux techniques depuis le début du projet en 2016, notamment comme co-leader du groupe de travail sur les inspections conjointes de fabricants. Au printemps 2019, l'autorité britannique (MHRA) s'est retirée du projet JAMS dont elle assurait la coordination sur les plans administratifs et financiers. C'est dans ce contexte que l'ANSM a décidé de reprendre en avril 2019 le rôle de coordination pour mener à son terme le projet en collaboration avec les 17 autres États membres participants.

Deux réalisations majeures sont à mettre au crédit du projet :

- la mise en place d'un groupe d'inspecteurs à l'échelle européenne en vue d'inspecter conjointement les fabricants de dispositifs médicaux,
- la création d'une plateforme d'échanges entre États membres pour favoriser une coordination en temps réel sur des problématiques émergentes liées à des dispositifs médicaux, notamment des dispositifs médicaux sensibles comme les implants.

En décembre 2019, l'ANSM a organisé la conférence finale du projet JAMS dans les locaux de la Commission européenne à Bruxelles, en présence de 23 Etats membres de l'Union, de la Commission (DG GROW, DG SANTE, CHAFEA), de la Direction générale de la santé, d'associations de patients et de consommateurs, de représentants des professionnels de santé et des industriels.

Gestion des établissements pharmaceutiques : l'ANSM met en place un "fast-track" pour les produits innovants et dématérialise les procédures

Afin de simplifier les modalités d'autorisation d'implantation des établissements pharmaceutiques fabricants de médicaments nouveaux ou innovants en France, l'ANSM a mis en place une procédure visant à réduire le délai d'instruction de 90 à 60 jours.

De plus, elle a mis à disposition sur son site internet un portail permettant le traitement dématérialisé des démarches administratives relatives à la gestion des établissements pharmaceutiques et des courtiers[1].

(1) Lire aussi "Dématérialisation des démarches administratives relatives aux établissements pharmaceutiques", page 123.

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

L'INSPECTION DES ESSAIS PRÉCLINIQUES

Les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent le référentiel appliqué par l'ensemble des installations d'essais des pays membres de l'OCDE pour assurer la qualité et l'acceptation mutuelle des données des essais de sécurité non cliniques.

L'ANSM vérifie le degré de conformité aux BPL des installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain, les produits cosmétiques, les produits de tatouage et, sur saisine, les dispositifs médicaux.

L'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

L'ANSM inspecte les sites où sont réalisés les essais cliniques ainsi que les promoteurs de ces recherches ou les sous-traitants de ces promoteurs (CRO). Ces inspections portent sur la sécurité et les droits des personnes qui participent à des essais et sur la vérification de la qualité et la crédibilité des données obtenues.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent le référentiel pour les essais portant sur les médicaments.

FAITS MARQUANTS

Audit de l'inspection des BPL de l'ANSM

L'audit de l'inspection des BPL de l'ANSM s'est déroulé du 11 au 15 mars 2019. Cet audit décennal permet une reconnaissance des inspections précliniques de l'ANSM à l'international. Il a été réalisé par des auditeurs de trois autres pays membres de l'OCDE.

Aucune non-conformité n'a été relevée par les auditeurs de l'OCDE et la maîtrise des Bonnes Pratiques de Laboratoire ainsi que la qualité de l'inspection de l'Agence ont été soulignées.

En mars 2020, les résultats de cet audit ont été présentés devant le groupe de travail des BPL de l'OCDE, constitué de tous les membres adhérents (36 pays, 50 autorités), afin de valider la conformité de l'inspection BPL de l'ANSM aux référentiels de l'organisation et, par conséquent, de confirmer la valeur internationale des résultats des inspections BPL de l'Agence.

DONNÉES 2019

30 **inspections d'essais précliniques** réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger, soit 4 % du nombre total des inspections

33 **inspections d'essais cliniques** réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger, soit 5 % du nombre total des inspections

L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

Les opérateurs qui mettent en œuvre des activités participant à la mise sur le marché français ou européen de médicaments sont soumis à une autorisation préalable de la part de l'ANSM en tant qu'établissement pharmaceutique.

L'inspection des établissements pharmaceutiques permet de vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments ainsi que la conformité aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV).

Les opérateurs qui exercent des activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives sont soumis à un régime d'autorisation par l'ANSM. Les opérateurs qui exercent ces mêmes activités pour les excipients sont soumis à un régime déclaratif.

Les inspections de ces opérateurs visent notamment à vérifier la conformité aux BPF et aux bonnes pratiques de distribution (BPD).

FAITS MARQUANTS

Dématérialisation des démarches administratives relatives aux établissements pharmaceutiques

Toutes les démarches administratives relatives aux établissements pharmaceutiques (ouverture, fermeture, modifications techniques, administratives…) étaient envoyées à l'ANSM par le pharmacien responsable sous format papier.

L'ANSM a entrepris un projet de dématérialisation de ces démarches en optant pour une application entièrement en ligne : "Démarches-simplifiées".

Les différentes demandes sont désormais adressées à l'ANSM par un dépôt exclusif d'un dossier sur la plateforme dédiée. Il comporte la saisie en ligne de données et le dépôt au format PDF de pièces justificatives. Un accusé de réception du dossier est adressé par voie électronique à l'issue de ce dépôt.

Des dossiers types sont également mis à disposition des opérateurs afin de préparer leur dossier de demande en amont de la connexion à l'outil. Ces dossiers types récapitulent l'ensemble des informations et des pièces justificatives à fournir au sein de l'application.

Via cette application "Démarches-Simplifiées", l'ANSM peut :

- gérer et instruire les dossiers soumis à l'Agence par les demandeurs,
- échanger avec les demandeurs, au sein de la messagerie dédiée,
- traiter le dossier en statuant sur son devenir : accepté, classé sans suite ou refusé.

Cet outil a été mis en place le 1er octobre 2019 pour une période de transition de 3 mois. Depuis le 1er janvier 2020, tous les dossiers sont soumis uniquement *via* la plateforme "Démarches-simplifiées". Les dossiers au format papier ne sont plus acceptés.

DONNÉES 2019

740 **établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France**

227 **inspections** dans le domaine du médicament réalisées par l'ANSM en France et à l'Étranger, **soit 34% du nombre total des inspections**

105 **inspections** dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger, **soit 16% du nombre total d'inspections**

ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES RECENSÉS EN FRANCE[1]



dont :

- 426 **fabricants et/ou importateurs**
- 408 **distributeurs en gros**
- 271 **exploitants**

INSPECTION DES OPÉRATEURS MATIÈRES PREMIÈRES

	2015	2016	2017	2018	2019
Inspections sur site	87	96	98	110	**105**
• dont en France	70	81	81	90	**84**
• dont à l'étranger	17	15	17	20	**21**
Injonctions	3	2	3	3	**7**
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	5	2	0	2	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES *(exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)*

	2015	2016	2017	2018	2019
Inspections sur site	201	209	231	238	**227**
• dont en France	186	191	211	227	**213**
• dont à l'étranger	15	18	20	11	**14**
Injonctions	10	19	19	24	**19**
Décisions de police sanitaire/suspensions	6	4	1	1	**2**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	5	4	1	**1**

INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE

	2015	2016	2017	2018	2019
Inspections sur site	7	27	29	27	**32**
• dont en France	7	27	29	27	**31**
• dont à l'étranger	0	0	0	0	**1**
Injonctions	3	5	0	3	**3**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS

	2015	2016	2017	2018	2019
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	56	59	48	43	**57**
Décisions de fermeture	72	70	60	44	**43**
Autorisations de modification	-	-	-	110	**130**
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	168	267	288	197	**228**
Établissements "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les matières premières à usage pharmaceutique délivrés suite à inspection	93	61	111	79	**65**

(1) Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

La préparation, l'importation et la conservation de produits issus du corps humain (produits sanguins, tissus, cellules, lait maternel) et des autres produits biologiques (micro-organismes et toxines) font l'objet d'un encadrement par un régime d'agrément ou d'autorisation préalable pour les établissements concernés.

LE LAIT MATERNEL À USAGE THÉRAPEUTIQUE

Depuis 2005, la compétence sur le lait maternel collecté et traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé dans la prise en charge des grands prématurés a été confiée à l'ANSM.

L'Agence intervient au moment de l'instruction technique des demandes d'autorisation de fonctionnement des lactariums, délivrées par les ARS. Elle mène également des inspections visant à évaluer la conformité aux bonnes pratiques.

LE RÉGIME D'AUTORISATION DES MICRO-ORGANISMES ET TOXINES

Cette mission implique deux niveaux d'intervention : 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.

La détention, la mise en œuvre, le transfert entre établissements, l'importation, l'exportation de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (MOT) nécessitent une autorisation de l'ANSM. Les autorisations sont délivrées après évaluation des risques en matière de sécurité et de sûreté biologiques.

Les inspections 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 maîtrise de sécurité et de sûreté biologiques.

L'ANSM réalise également le suivi des personnes autorisées et habilitées à détenir et manipuler des MOT ainsi que la collecte des déclarations administratives et de tout fait susceptible d'engendrer la dissémination des MOT.

FAITS MARQUANTS

Levée de l'injonction prononcée à l'encontre du LFB

À la suite de l'injonction prononcée en janvier 2017 afin que le LFB Biomédicaments régularise certaines de ses pratiques industrielles au regard des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, l'ANSM a réalisé en janvier 2018 une inspection de suivi qui a fait l'objet d'une nouvelle injonction.

Le 19 novembre 2019, l'ANSM a levé l'injonction qu'elle avait prononcée en mai 2018 à l'encontre du groupe pharmaceutique LFB. Les dernières inspections ont en effet permis d'établir la conformité réglementaire du laboratoire.

Dans le cadre de ses missions, l'ANSM assure une surveillance particulière de la fabrication des médicaments dérivés du sang (MDS) et veille à leur disponibilité pour les patients. Il s'agit de médicaments particulièrement complexes à fabriquer et d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels il existe peu d'alternatives.

Le LFB Biomédicaments est l'un des principaux opérateurs produisant des MDS commercialisés sur le marché français. Il est régulièrement inspecté par l'ANSM.

Lors d'inspections en novembre 2016 et en janvier 2018, des non-conformités importantes à la règlementation en vigueur ont été constatées. Elles ont conduit l'ANSM à prendre une première injonction en janvier 2017, à laquelle s'est substituée une seconde en mai 2018.

Pendant cette période, l'approvisionnement du marché français en MDS a pu être assuré et se poursuivre. En effet, les MDS bénéficient d'une "double libération", c'est-à-dire qu'ils ne peuvent être mis sur le marché qu'après accord à la fois du pharmacien responsable du fabricant et d'un laboratoire officiel de contrôle des médicaments (OMCL). Pour le LFB, l'ANSM est l'OMCL. Cette procédure permet, même en cas d'injonction, de garantir la qualité et la sécurité des médicaments, au bénéfice des patients.

Les dernières inspections de suivi réalisées ont permis de constater la remise en conformité réglementaire des établissements pharmaceutiques du LFB et donc de lever la dernière injonction en novembre 2019.

L'ANSM s'assurera de la pérennité des mesures correctives mises en place par le LFB. En outre, elle poursuivra son suivi régulier des stocks de MDS afin de garantir une couverture optimale pour les patients.

Et encore

- **Lait maternel traité par les lactariums : lancement de travaux pour faire évoluer la réglementation**

  L'ANSM, en lien avec la Direction générale de la santé et la Direction générale de l'offre de soins, a lancé des travaux afin de faire évoluer la réglementation sur les lactariums. À cette fin, un Comité scientifique temporaire a été créé pour réexaminer les modalités du contrôle microbiologique sur le lait maternel pasteurisé.

- **Lancement des travaux pour faire évoluer la réglementation sur les micro-organismes et toxines**

  L'ANSM, en lien avec la Direction générale de la santé et le Secrétariat général à la défense et à la sécurité nationale, a lancé des travaux afin de faire évoluer la réglementation sur les micro-organismes et toxines (MOT). À cette fin, l'ANSM réunira un comité d'experts indépendants pour réexaminer dans un premier temps la liste des MOT présentant des risques pour la santé publique.



DONNÉES 2019

70 **inspections dans le domaine des produits sanguins et des produits biologiques**
réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger,
soit environ **10% du nombre total des inspections**

INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

	2015	2016	2017	2018	2019
Inspections des unités de thérapie cellulaire et banques de tissus	22	37	28	26	**24**
Inspections des produits sanguins labiles	38	26	17	27	**32**
Inspections des lactariums	16	15	7	10	**14**
Injonctions	1	5	5	6	**2**
Décisions de police sanitaire/ suspensions	1	0	0	2	**0**

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS OTC

	2019
Inspections sur site	**24**
• dont banque de tissus	**12**
• dont thérapie cellulaire	**12**
Injonctions	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	**0**

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES

	2015	2016	2017	2018	2019
Autorisations et renouvellements	2	0	3	13	**0**
Modifications	32	30	36	50	**42**
Fermetures	0	0	0	0	**0**

SURVEILLANCE DES LACTARIUMS

	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de dossiers instruits	1	26	3	3	**2**

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ, EFS (NON EP), ASSOCIATIONS, ORGANISMES PRIVÉS (MTIpp, MTI EX, TC)

	2015	2016	2017	2018	2019
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	9	31	37	5	**4**
Décisions de fermeture	5	2	6	0	**4**
Autorisations de modification	19	24	66	110	**118**

MICRO-ORGANISMES ET TOXINES (MOT)

	2015	2016	2017	2018	2019
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées	1 236	662[1]	827	1 069	**983**
Nombre de dossiers de demandes reçus pour la détention de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	43	41	44	50	**50**
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	**0**
Décisions de police sanitaire	1	0	0	0	**0**
Laboratoires et établissements					
Nombre d'établissements	ND	110	109	112	**103**
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	161	152	146	129	**120**
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	28	32	30	33	**30**
Nombre de dossiers transmis aux autorités judicaires (hors consignations)	2	1	1	0	**1**

(1) La délivrance d'autorisations multiples (permettant plusieurs opérations) a été systématisée en 2016 notamment pour les transferts de MOT (cessions/importations/exportations).

L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

L'ANSM inspecte les différents acteurs intervenant dans le domaine des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : organismes notifiés, fabricants, mandataires et distributeurs, afin de veiller au respect des exigences réglementaires applicables. Ces entreprises sont environ 3 500 en France.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2019, il a porté sur les DM de classe I à risque élevé, les logiciels considérés comme des DM et sur les DM de classes IIb et III dont le fabricant est établi en France.

L'inspection des produits cosmétiques

Les entreprises qui interviennent dans le domaine des cosmétiques (personnes responsables de la mise sur le marché, fabricants, distributeurs…) sont environ 3 300 en France, dont 600 exercent des activités de fabrication. Les fabricants de produits cosmétiques sont soumis à une déclaration auprès de l'ANSM.

L'ANSM inspecte les personnes responsables de la mise sur le marché de produits cosmétiques ainsi que les fabricants afin de vérifier la conformité :

- des dossiers justifiant la mise sur le marché de ces produits (dossier d'information produit),
- des pratiques de fabrication, de distribution, d'importation et d'exportation des produits au règlement européen sur les produits cosmétiques.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2019, il a porté sur le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits cosmétiques.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'ANSM travaille en collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole de coopération.

FAITS MARQUANTS

Signature d'un protocole de coopération entre l'ANSM et la DGCCRF

L'Agence collabore depuis de nombreuses années avec la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), ces deux administrations ayant compétence pour veiller à la sécurité des patients et à la protection des consommateurs.

Un protocole de coopération régit les nombreux échanges entre l'ANSM et la DGCCRF, en particulier sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, mais également sur les produits cosmétiques, les huiles essentielles, les plantes médicinales, les lentilles oculaires non correctrices et les produits de tatouage. Le protocole porte également sur la qualification des produits présentés comme des compléments alimentaires. Cette collaboration s'appuie sur la complémentarité d'actions dans plusieurs domaines : enquête, inspection, contrôle, analyse de produits, signalement d'effets indésirables, qualification des produits et mesures de police sanitaire à l'encontre des opérateurs intervenant dans la chaîne de fabrication et de mise à disposition de produits de santé et des produits cosmétiques et de tatouage.

Le travail de concertation réalisé en 2019 a permis d'aboutir à un protocole actualisé signé le 14 février 2020 par les deux directeurs généraux.

DONNÉES 2019

111 **inspections dans le domaine des DM, de la matériovigilance et des DMDIV** ont été réalisées en France et à l'étranger, soit **17% du nombre total des inspections.**

Au programme de contrôle des opérateurs industriels s'ajoutent la surveillance et le suivi de l'organisme notifié français

4 **inspections du GMED** ont été réalisées en 2019.

Les inspecteurs de l'ANSM ont également participé à l'évaluation conjointe sur site d'un autre organisme notifié européen.

Publication de la **"Synthèse de campagne sur les implants dentaires"** (14/11/2019)

INSPECTION DES FABRICANTS

	2015	2016	2017	2018	2019
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)					
Inspections	77	79	79	73	**78**
• dont en France	63	68	69	64	**76**
• dont à l'étranger	14	11	10	9	**2**
Injonctions	7	9	9	8	**6**
Décisions de police sanitaire	7	2	4	3	**4**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	0	0	**4**
Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*					
Inspections	39	44	33	19	**26**
• dont en France	37	44	32	18	**26**
• dont à l'étranger	2	0	1	1	**0**
Injonctions	7	8	7	3	**5**
Décisions de police sanitaire	3	0	0	0	**0**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	0	0	0	**0**

INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE

	2015	2016	2017	2018	2019
Inspections sur site	15	17	20	14	**7**
• dont en France	12	17	19	13	**7**
• dont à l'étranger	3	0	1	1	**0**
Injonctions	3	2	0	2	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**

22 **inspections dans le domaine des produits cosmétiques** réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger, soit environ **3,5% du nombre total des inspections**

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS DE PRODUITS COSMÉTIQUES

	2015	2016	2017	2018	2019
Inspections	32	36	26	32	**22**
Injonctions	9	8	9	16	**5**
Décisions de police sanitaire	1	1	1	0	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	1	0	0	**0**

Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des produits de santé et sur leur sécurité d'emploi.

Les contrôles sont effectués dans un contexte national ou dans un contexte de coordination européenne. Ils concernent l'ensemble des produits de santé.

L'objectif de ces contrôles est de :

- confirmer la qualité des produits,
- prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite,
- détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives,
- contribuer au traitement des alertes de santé publique,
- détecter les produits de santé falsifiés.

Les résultats des contrôles sont utilisés à de nombreuses fins : libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur commercialisation[1], surveillance du marché dans un contexte programmé ou pour des demandes dans un contexte dit "d'urgence" pouvant émaner de différentes entrées (intra ou hors ANSM), aide aux décisions d'autorisation de mise sur le marché, actions correctives ou préventives, révision des dossiers, mesures de police sanitaire, etc.

Par ailleurs, l'ANSM joue un rôle majeur au sein du réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments ou réseau des OMCL piloté par l'EDQM.

Pour en savoir plus
sur le contrôle des produits de santé en laboratoire

FAITS MARQUANTS

Evaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques

En juin 2018, les impuretés génotoxiques NDMA et NDEA appartenant à la famille chimique des nitrosamines, ont été mises en évidence dans les spécialités à base de valsartan. Une évaluation européenne de toutes les molécules appartenant à la classe des sartans présentant un risque de formation de nitrosamines a alors été réalisée par le déclenchement d'une procédure d'arbitrage pour cette classe de médicaments. En juillet 2019, la présence de nitrosamines a été identifiée dans des spécialités à base de ranitidine, là encore une réévaluation européenne du ratio bénéfice-risque a été réalisée par procédure d'arbitrage.

En septembre 2019, prenant en considération qu'une multitude d'arbitrages pourraient ainsi être déclenchés, l'Agence européenne des médicaments et les autorités compétentes (NCA) coordonnées *via* le CMDh, ont anticipé en demandant à tous les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de procéder, à titre de précaution, à une évaluation des risques liés à la présence de nitrosamines. Ce processus a d'ores et déjà commencé depuis fin 2019 et devrait durer au moins 4 ans.

Parallèlement, l'EMA s'est auto-saisie *via* le déclenchement d'un Article 5(3) afin d'établir une ligne directrice sur la détection des nitrosamines, l'évaluation du risque et la minimisation de leur impact à destination des titulaires et des autorités compétentes en collaboration avec différents comités scientifiques et parties prenantes. Cette ligne directrice devrait sortir courant de l'année 2020.

Cette procédure européenne, concerne tous les médicaments d'origine chimique ou synthétisés chimiquement ayant une AMM en Europe. En France cette procédure impactera 13 000 AMM et environ 565 titulaires d'AMM.

À l'ANSM, l'évaluation de la ligne directrice nitrosamines 5(3) mobilise une équipe composée des représentants aux comités européens (CHMP, PRAC, CMDh) et d'experts internes et externes en qualité pharmaceutique, en épidémiologie et en génotoxicologie, ainsi que la mise en place d'une cellule interne de la direction des laboratoires de contrôle de l'ANSM. Au niveau international, l'ANSM a participé aux réunions avec les parties prenantes telles que LEEM/GEEM/AFIPA et des acteurs internationaux tels que la FDA, Health Canada et Swiss Medic. Une page internet ANSM et une plateforme web dédiée ont été créées. Les résultats des différentes étapes d'analyse seront à déposer sur cette plateforme par les titulaires d'AMM françaises. La date limite de soumission des résultats de la 1ère étape de ce processus, l'évaluation du risque de contamination lors de la synthèse et de la fabrication du médicament, a été décalée au 1er octobre 2020 suite aux fermetures de sites liées à la crise COVID.

(1) Lire aussi "La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang", page 161.

COP 2019 2023

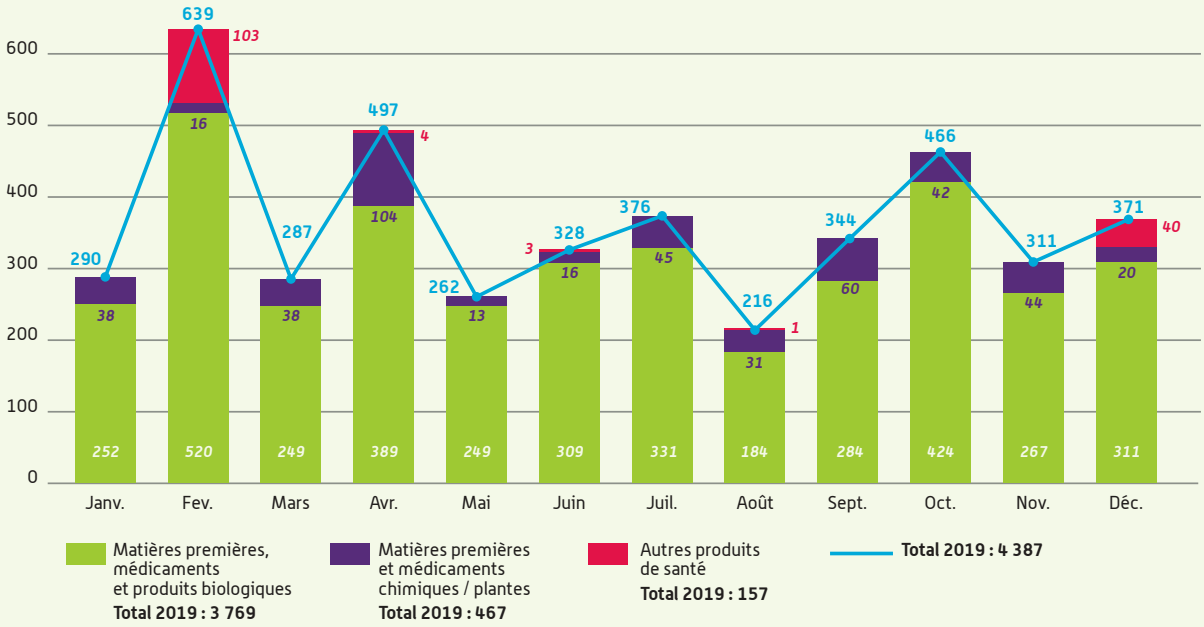
Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°12

100 % : taux de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié *(socle 85% - cible 100%)*

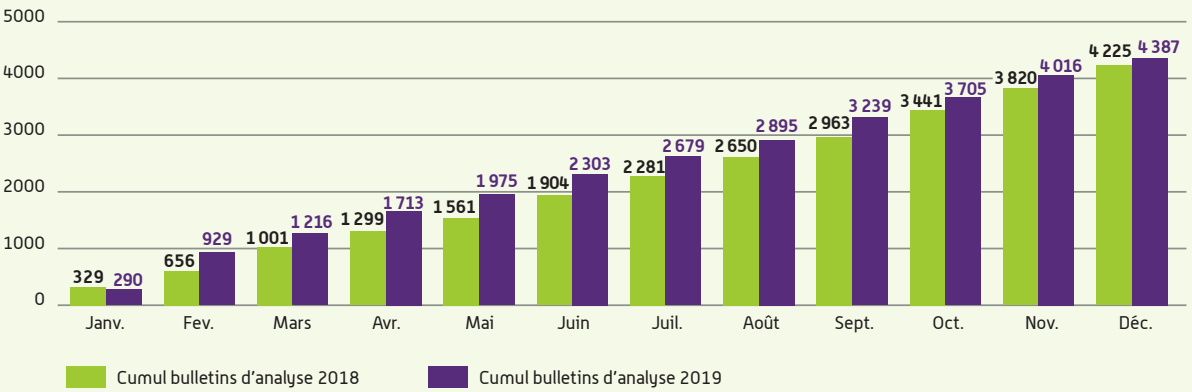
DONNÉES 2019

CONTRÔLES EN LABORATOIRE



BULLETINS D'ANALYSE

Comparaison des données cumulées 2018 vs 2019 (tous bulletins confondus)



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 et des contrôles réalisés en urgence.

LES ENQUÊTES PROGRAMMÉES

L'analyse de risque préalable est réalisée d'après un outil développé par le réseau européen des 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 (dans ce cas les résultats sont partagés entre pays européens) et les médicaments autorisés seulement 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).

LES CONTRÔLES RÉALISÉS EN URGENCE

Ces contrôles ont lieu en cas de suspicions de défaut de qualité signalées au travers d'inspections, de saisines issues d'autorités judiciaires ou de signalements par les professionnels de santé ou les utilisateurs.

FAITS MARQUANTS

Renouvellement des experts de la Pharmacopée

La Commission européenne de Pharmacopée a renouvelé ses experts en novembre 2019.

Les experts sont nommés dans un Groupe de travail et/ou un Groupe d'expert de la Pharmacopée européenne par la Commission européenne de Pharmacopée après soumission de leur candidature par l'Autorité française de Pharmacopée (ANP = Autorité Nationale de Pharmacopée).

L'expert peut être un agent de l'ANSM tout comme une personne externe à l'ANSM.

L'expert contribue aux travaux du groupe auquel il appartient y compris, le cas échéant, par la production de résultats expérimentaux, la vérification technique et la validation des méthodes de contrôle, en vue de rédiger, réviser, supprimer une monographie ou un autre texte général de la Pharmacopée.

Le rôle du Président de groupe est différent, il est membre de la Commission de Pharmacopée et travaille en étroite collaboration avec le secrétaire scientifique de son groupe de travail à l'EDQM.

Le Président du groupe veille à ce que les commentaires reçus suite à la publication dans Pharmeuropa soient pris en considération dans la mesure de leur pertinence. Les motifs de rejet doivent être clairement formulés. Il s'assure du bon niveau scientifique des monographies, de l'impartialité des commentaires et de la conformité aux règles de rédaction de la Pharmacopée. Son rôle est décrit dans le guide des travaux de la Pharmacopée européenne publié par l'EDQM.

À la suite du processus de renouvellement des mandats des experts européens dans les groupes de la Pharmacopée européenne (EDQM), la France est largement représentée :

- 58 experts nommés dans 60 groupes européens (dont 5 présidents),
- dont 18 experts issus de l'ANSM (deux présidents), 8 experts universitaires ou académiques, 2 experts de l'Anses et 30 experts industriels.

DONNÉES 2019

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DANS UN CONTEXTE EUROPÉEN

	Médicaments en procédure européenne centralisée	Dont contrôles réalisés pour l'EDQM	Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle	Contrôles réalisés en urgence	Total
Médicaments chimiques	28	20	93	0	**121**

DÉTECTION DES NON-CONFORMITÉS

	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques	21/346[1]	2/33
Matières premières chimiques	3/77	0/17

PHARMACOPÉE

	2015	2016	2017	2018	2019
Études de monographie pour la Pharmacopée française	28	64	45	44	**65**
Études de monographie pour la Pharmacopée européenne	554	402	601[2]	648	**498**

Au total, en 2019, le taux des non-conformités avec des médicaments chimiques s'est élevé à 6% environ pour les contrôles en situation programmée (dont celles liées aux mentions portées sur l'étiquetage) et à 6% également pour les contrôles réalisés en condition d'urgence. Un suivi adapté est systématiquement mis en place pour chaque non-conformité.

(1) Dont 5 liées à l'étiquetage.
(2) 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).

Et encore

- **L'ANSM a été impliquée dans de nombreux travaux collaboratifs aux niveaux européen et international (avec l'OMS) :**
  - forte participation au programme CAP chimique et CAP générique, avec le contrôle de la série générique de la capécitabine et d'inhalateurs (20 produits CAP au total),
  - participation au programme d'échanges de produits en procédure mutuelle ou décentralisée (93 produits contrôlés),
  - participation à l'étude collaborative organisée par l'OMS qui a permis la mise en place de la première référence internationale pour l'Adalimumab,
  - réalisation des premiers essais de l'étude sur les biosimilaires de l'étanercept (Direction des contrôles de l'ANSM project leader).
- **Concernant les produits biologiques,** dans le cadre de la surveillance de marché des produits CAP organisée par l'EDQM, participation au contrôle de quatre produits : Elocta, Obizur, Praluent et Tecentriq.
- **Dans le cadre de la surveillance du marché national,** finalisation du contrôle de trois anticorps monoclonaux : Adcetris, Blyncyto et Darzalex.
- **La Pharmacopée de l'ANSM a participé aux travaux sur l'usage du cannabis thérapeutique en France[3].** Dans un premier temps, elle a présenté les exigences de la Pharmacopée au regard de la qualité du cannabis et de ses préparations. Cette présentation a eu lieu dans le cadre du CSST visant à évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France. À cette occasion, elle a également présenté les travaux en cours à la Pharmacopée européenne sur la monographie inflorescence de cannabis.

  Dans un second temps, la pharmacopée a participé à l'élaboration du cahier des charges "Produits" concernant les médicaments qui seront utilisés durant l'expérimentation du cannabis médical en France. Ces travaux ont fait l'objet d'un CST spécifique et le cahier des charges a été adopté à l'unanimité le 8 janvier 2020.

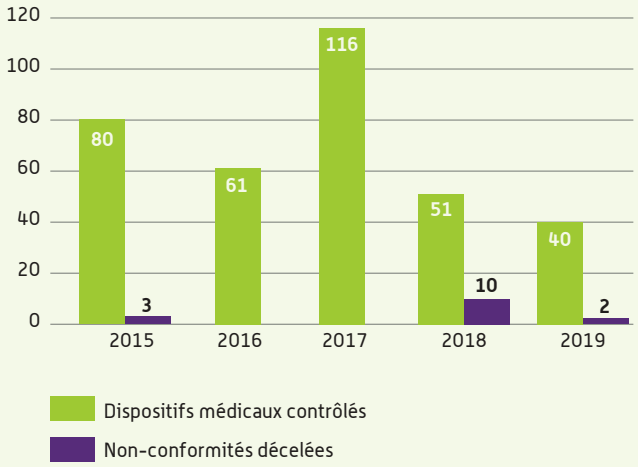
(3) Lire aussi "Décision de mettre en place une expérimentation du cannabis à visée thérapeutique", page 25

Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux

Les contrôles en laboratoire des dispositifs médicaux sont réalisés dans le cadre d'enquêtes ciblées à la demande de directions de l'ANSM (direction de l'inspection et directions produits) ou lors de cas de suspicion de défaut de qualité (en particulier suite à une inspection).

DONNÉES 2019

CONTRÔLES EN LABORATOIRE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX



FAITS MARQUANTS

Mise en place d'une collaboration avec le LMGC

Dans le cadre du renforcement de la surveillance des dispositifs médicaux, une collaboration a été amorcée avec une unité mixte (Laboratoire de Mécanique et Génie Civil, Montpellier, LMGC) afin d'étendre les capacités analytiques de la Direction des contrôle de l'ANSM, notamment pour les tests mécaniques et de fonctionnalité.

La diversité des DM sur le marché est telle que les techniques de contrôle sont très variées. Néanmoins, de nombreux dispositifs, de par leur nature et leur fonction, nécessitent des techniques mécaniques (type résistance à la rupture, seuil de déclenchement de mécanisme, usure, abrasion…) pour leur contrôle. Le LMGC possède à la fois les capacités techniques (appareillage) et les compétences pour permettre la réalisation de ce type de contrôle.

Courant 2019, des premiers essais concluants ont été menés sur des stérilets et des stylos d'auto-administration. Par ailleurs, un audit a été réalisé pour s'assurer du respect du cadre qualité requis. À noter également que cette collaboration peut concerner des médicaments (cas des stylos ou des patchs par exemple).

Ce projet s'inscrit également dans une dimension européenne, le besoin de disposer d'un Laboratoire Officiel de Contrôle des Médicaments (OMCL) spécialisé dans ce type de technique ayant été évoqué au sein du réseau européen des OMCLs.

Ainsi, dès 2020, plusieurs enquêtes portant sur des DM vont être lancées (ainsi que sur des médicaments) après une analyse de risque adaptée.

Cette collaboration devrait permettre d'élargir considérablement l'arsenal analytique de l'ANSM, en particulier pour les essais mécaniques appliqués aux DM, et par conséquent de participer dans un cadre plus large, au renforcement de la surveillance de ces produits de santé.



NOTRE ACTIVITÉ

Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique

Regards croisés **138**

L'accès précoce aux produits de santé **140**

- Les avis scientifiques 140
- Les essais cliniques 142
- Les autorisations temporaires d'utilisation 146
- Les recommandations temporaires d'utilisation 149

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments **150**

- Les demandes d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements des médicaments 150
- L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques 154
- Les médicaments génériques 155
- Les médicaments biosimiliaires 157
- Les médicaments à base de plantes 158
- Les préparations de médicaments 158
- Les médicaments homéopathiques 160

La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang **161**

L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques **163**



Elodie Chapel
(DPAI)

regards croisés



Gaëlle Guyader
(ONCOH)

Quel a été l'impact du nouveau COP dans la mise en œuvre de votre activité en 2019 ?

Elodie Chapel : *Cela a permis d'inscrire le projet Ouverture[1] dans les priorités de l'Agence pour ces prochaines années, créant un engagement réciproque de l'Agence envers ses tutelles mais aussi les associations d'usagers et professionnels de santé. Plus particulièrement, sur l'axe innovation, cela a permis de concrétiser l'accélération de la mise en place du guichet innovation.*

Enfin, ce COP grave nos intentions de renforcer la participation de l'ANSM aux avis scientifiques et essais cliniques, outils majeurs de développement des produits innovants, au niveau européen comme national.

Gaëlle Guyader : *L'objectif d'ouverture aux parties prenantes a en effet modifié nos méthodes de travail et notre manière d'appréhender les dossiers. Cet axe a renforcé et structuré la collégialité et les échanges avec nos interlocuteurs privilégiés : médecins, pharmaciens, patients et associations de patients. Ce nouveau COP, dans la continuité de la dynamique précédente, permet de consolider nos actions particulièrement en termes de modernisation et d'innovation. Concrètement pour une direction dite "produits" comme la nôtre, ses objectifs sont concrétisés au quotidien par la mise à disposition la plus précoce et la plus sécurisée de médicaments innovants pour traiter des patients atteints de maladies graves et/ou rares.*

En quoi "faciliter l'accès à l'innovation" est une des pierres angulaires de la vie de l'Agence ?

G.G. : *L'innovation est un enjeu majeur de santé publique et figure parmi les plus grandes attentes de nos différentes parties prenantes et tout particulièrement des patients pouvant en bénéficier.*
C'est l'une des missions principales de l'Agence et celle qui nécessite à la fois la plus grande réactivité et la plus grande vigilance. Cet équilibre fait partie de notre ADN et implique également une vision proactive et alignée avec d'une part les dispositifs nationaux et d'autre part la compétitivité et la stratégie européenne.

E.C. : *Globalement créer une dynamique autour de l'innovation, cela permet de développer et d'enraciner dans les pratiques la culture de la gestion du risque et de l'intérêt du patient au centre des préoccupations des équipes lorsque les dossiers sont examinés. L'innovation plus globalement c'est aussi la capacité à prendre des risques - toujours mesurés - parce qu'on croit au progrès médical et scientifique. D'avoir une vision positive de l'avenir et pas repliée sur soi et ses habitudes.*

(1) Il s'agit du projet d'évolution de l'Agence, pour proposer une organisation encore plus ouverte sur l'extérieur, afin de mieux intégrer ses publics, professionnels et usagers, dans ses activités.

Qu'apporte/que permet "l'accès précoce à l'innovation" aux patients sur le territoire national et plus globalement à la santé publique ?

G.G. : *L'accès précoce c'est permettre à un patient en impasse thérapeutique de recevoir un traitement approprié, sûr et efficace après une évaluation scientifique rigoureuse et proportionnée. Cela se traduit par des délais pour autoriser les essais cliniques très courts (infra-réglementaires), par une fluidité et une flexibilité du dispositif très précieux que sont les ATU nominatives et de cohorte, et aussi par notre mobilisation et l'incarnation de la France dans le paysage européen. Notre présence solide sur toutes ces différentes étapes du cycle de vie d'un médicament et notre capacité d'anticipation représentent un enjeu dont la finalité est celle des patients. Notre connaissance la plus approfondie et pointue des médicaments en cours de développement et des avancées scientifiques est le maillon essentiel pour octroyer dans un cadre sécurisé des traitements très en amont de leur future commercialisation.*

E.C. : *Cela a un impact patient fort : permettre l'accès à des traitements pour les patients qui n'ont pas ou peu d'alternatives. Un système d'autorisation efficace, dont l'Agence fait partie, permet aussi d'avoir une recherche nationale forte, publique comme privée. Or, la recherche est un des marqueurs de l'excellence médicale française. Permettre son développement sur notre territoire national c'est créer les conditions d'un écosystème où les meilleurs praticiens ont envie de rester en France pour porter leur projet. Avec donc un deuxième intérêt majeur en termes de santé publique.*
Enfin, pour l'Agence, c'est la possibilité de voir le plus en amont possible les dossiers portant sur des produits de santé innovants et donc d'afficher ses exigences de sécurité et de qualité le plus tôt possible.

Parmi les activités/dossiers que vous avez géré(e)s en 2019 quel(le)s sont celles/ceux qui auront été les plus marquant(e)s, soit du fait de la charge de travail, du caractère nouveau ou inattendu ou encore des conséquences qu'elles impliquent pour le travail de l'Agence ?

E.C. : *Certainement le projet Ouverture mais il est trop tôt pour en faire le bilan ! Parce qu'il impacte les manières de travailler à l'Agence et a permis de réfléchir tous ensemble sur des thématiques majeures pour notre avenir : la culture de la gestion du risque, la transversalité et la collégialité sur les dossiers notamment. Également le dossier de l'évolution des Comités de protection des personnes que nous travaillons en lien avec la DGS et les représentants des CPP. C'est un dossier marquant parce que les CPP sont nos partenaires indispensables et privilégiés pour réussir le passage à l'européanisation des essais cliniques.*

G.G. : *Pour exemple parmi d'autres, le nombre et la rapidité d'évaluation des dossiers d'ATU de cohorte dites "d'extension d'indication"[2], qui est une opportunité en matière d'innovation mise en place à l'issue des travaux du CSIS[3]. L'un des faits marquants a été la première ATUc d'extension d'indication pour le traitement du cancer avancé de l'ovaire qui a pu être octroyée dès l'application des textes réglementaires avec une mise à disposition immédiate du produit pour ces patientes atteintes d'une pathologie grave en situation d'impasse thérapeutique, pour lesquelles aucun traitement existant ne pouvait plus leur être proposé.*
Il est important de souligner sur cet aspect l'implication forte du CPOH et de ses experts dont la mobilisation et les compétences ont permis d'instruire dans des conditions optimales un nombre conséquent de dossiers dans des délais exceptionnellement réduits et au bénéfice des patients.

Quelles sont, selon vous, parmi les orientations engagées en 2019, celles qui auront le plus d'importance pour l'avenir de l'Agence ? Et pourquoi ?

E.C. : *Le projet Ouverture et plus globalement notre capacité à projeter une vision positive de nous-mêmes dans l'avenir, comme Agence qui régule certes mais aussi qui crée : de la science, de la valeur pour les patients, du lien avec les professionnels de santé et les associations.*

G.G. : *Le triptyque fondamental : la transparence de nos travaux, qui est un gage de confiance, l'ouverture qui est un axe de dialogue et de partage, l'innovation qui est la base de l'équité de traitement et de prise en charge. Autant d'orientations qui inscrivent l'Agence dans une trajectoire de modernisation et de performance dont la finalité est celle du service et de la sécurité des usagers de notre système de santé.*

[2] C'est à dire pour un médicament disposant déjà d'une AMM dans une indication différente. **[3]** CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé.

L'accès précoce aux produits de santé

Les avis scientifiques

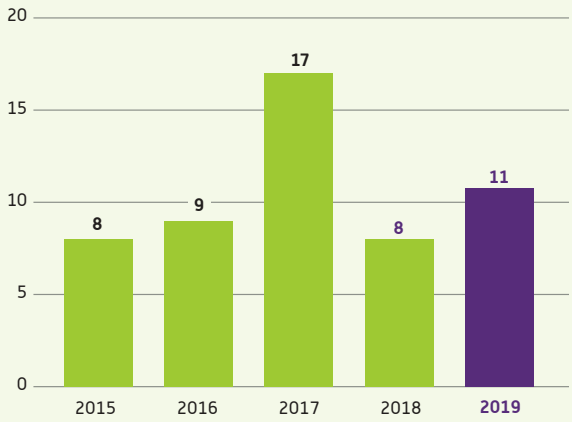
L'ANSM accompagne le développement de nouveaux médicaments à travers la production d'avis scientifiques nationaux et européens. Ces avis scientifiques ont pour finalité d'aider et d'accompagner le développement de nouveaux produits de santé, en s'appuyant sur les spécificités du produit et les connaissances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

Les avis scientifiques de l'ANSM ont vocation à faciliter un accès rapide du patient à des produits innovants, représentant une avancée thérapeutique majeure ou répondant à un besoin médical non couvert, particulièrement dans le cadre de maladies rares ou de développements pédiatriques. Ils sont libres de redevance.

Pour en savoir plus sur les avis scientifiques

DONNÉES 2019

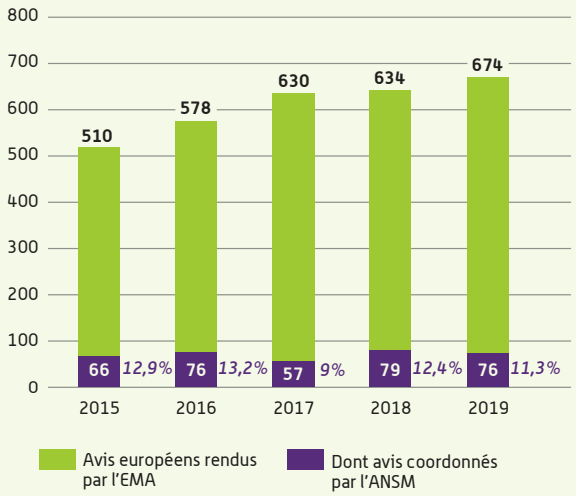
AVIS SCIENTIFIQUES NATIONAUX RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS



Parmi les 11 avis nationaux rendus par l'ANSM :

- **3** avis concernaient des médicaments de thérapie innovante (thérapie génique ou thérapie cellulaire)
- **7** avis concernaient des maladies rares dans le domaine de la pédiatrie
- **4** avis concernaient des avancées thérapeutiques majeures

AVIS SCIENTIFIQUES EUROPÉENS RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS



Parmi les 76 avis européens auxquels l'ANSM a participé :

- **41** avis concernaient le domaine de l'oncologie / hématologie
- **11** avis concernaient des maladies génétiques rares
- **13** avis concernaient l'ophtalmologie
- **13** avis concernaient la pédiatrie



COP 2019 2023

Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur n°13

84 [1] avis scientifiques européens attribués à la France *(socle 60 avis - cible 80 avis)*

Contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé

Indicateur n°16

75 % du plan d'action réalisé *(cible : création du Guichet Innovation à l'ANSM)*

FAITS MARQUANTS

Intégration de l'ANSM dans le consortium STARS

En 2019, l'ANSM s'est mobilisée pour soutenir l'accès à l'innovation pour les patients et renforcer la recherche académique. Ainsi, l'ANSM a rejoint le consortium STARS (Strengthening Training of Academia in Regulatory Sciences and supporting regulatory scientific advice) de la Commission européenne afin de valoriser la recherche médicale en France.

Ce projet européen a pour objectif de préparer et de conseiller les académiques concernant la règlementation autour de la recherche médicale. Le but est de faciliter l'aboutissement des recherches académiques et d'accéder plus facilement à une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments.

Le consortium STARS regroupe 19 pays de l'Union européenne et promeut le développement d'une "regulatory science" au niveau européen incluant des travaux de recherche sur les pratiques, la promotion d'une formation pour les acteurs académiques et des actions concertées de soutien à l'innovation.

Ce consortium a débuté ses travaux par une enquête dans tous les États membres afin d'évaluer le niveau de connaissance règlementaire des académiques, enquête coordonnée par l'ANSM pour la France. Le taux de réponse à cette enquête a été particulièrement important en France, montrant un niveau de connaissance règlementaire important. Cette enquête a également fait remonter un besoin de soutien règlementaire et scientifique pour les promoteurs académiques.

Sur le plan européen, le consortium coordonnera pendant 3 ans les travaux entre les autorités nationales, les institutions européennes ainsi que la communauté des chercheurs académiques. Les travaux vont maintenant consister à élaborer une stratégie commune visant à renforcer la connaissance des exigences réglementaires par des actions de formation et d'accompagnement.

Sur le plan national, l'ANSM poursuit son engagement auprès des promoteurs, académiques et industriels, pour mieux intégrer les impératifs réglementaires dans la construction des projets de recherche, de faciliter le développement de nouveaux produits innovants et renforcer l'aboutissement des études cliniques.

(1) Supérieur au nombre d'avis scientifiques européens rendus (76) du fait du retrait ou du décalage sur 2020 de certains avis attribués en 2019.

Les essais cliniques

L'ANSM est l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques en France. Quel que soit le produit de santé concerné, l'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisations d'essais cliniques couvre la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai ainsi que la sécurité des personnes participant à ces recherches.

L'Agence inspecte également 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.

Pour en savoir plus
sur les essais cliniques

FAITS MARQUANTS

L'ANSM réduit l'ensemble des délais de traitement des essais cliniques

Dans le cadre du 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), l'ANSM s'est inscrite dans une **démarche résolument active pour permettre un accès plus rapide à l'innovation pour les patients**. Parmi plusieurs dispositifs, elle a en particulier mis en œuvre fin 2018 deux circuits courts (Fast-Track 1 et Fast-Track 2) de traitement des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments innovants.

En février 2019, le dispositif rencontrant un certain succès grâce aux délais très performants, l'ANSM a élargi le périmètre du dispositif aux essais à design complexe et aux médicaments de thérapie innovante.

L'année 2019 est marquée non seulement par le succès du Fast-Track qui a ainsi été pérennisé en octobre, mais également par une réduction globale de l'ensemble des délais de traitement.

Application du Règlement européen relatif aux dispositifs médicaux : l'ANSM met en place une phase pilote pour la partie investigations cliniques

L'application du Règlement UE n° 2017/745 (pour la partie investigation clinique) impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les Comités d'éthique des États membres. Son entrée en application est prévue le 26 mai 2021. Afin de préparer la mise en application des dispositions du Règlement européen, l'ANSM a mis en place en septembre 2019 une phase pilote, en lien avec les parties prenantes concernées (promoteurs académiques et industriels, CPP, CNRIPH, Direction générale de la santé).

Cette phase pilote concerne la demande d'autorisation initiale pour les investigations cliniques (IC) portant sur les dispositifs médicaux répondant aux critères suivants quel que soit le promoteur :

- types de DM concernés : de classe III ou implantables ou invasifs de classes IIa ou IIb,
- statut de DM concernés : non marqués CE ou marqués CE et utilisation dans l'IC non conforme à leur destination,
- toutes les aires thérapeutiques sont concernées.

6 demandes ont été soumises selon ces modalités entre septembre et décembre 2019 (soit 50% des dossiers éligibles).

DONNÉES 2019

ESSAIS CLINIQUES TOUS MÉDICAMENTS

	2017	2018	2019
Nombre de demandes soumises	838	940	**938**
Nombre d'autorisations	741	830	**813**
Nombre de refus	4	19	**12**
Dont les essais cliniques phase précoce			
Nombre de demandes soumises	36	144	**145**
Nombre d'autorisations	NA[1]	125	**124**
Nombre de refus	NA	11	**8**
Dont les essais cliniques médicaments de thérapie innovante (MTI)			
Nombre de demandes soumises	30	40	**40**
Nombre d'autorisations	14	36	**26**
Nombre de refus	0	0	**0**

13 **essais cliniques autorisés pour les essais "organes, tissus, préparations cellulaires" et 1 essai refusé**

Les délais d'instruction ont été particulièrement performants en 2019 et bien en-deçà des délais réglementaires comme l'ANSM s'y était engagée :

Délai moyen pour les Fast-Track (hors MTI) : **29 jours**

Délai moyen pour l'ensemble des essais médicaments : **51 jours**
- Essais autorisés en 1 tour : **29 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **55 jours**

ESSAIS CLINIQUES "HORS PRODUITS DE SANTÉ" (HPS)

Ils 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.

	2017	2018	2019
Nombre de demandes soumises	217	240	**203**
Nombre d'autorisations	165	201	**168**
Nombre de refus	0	1	**1**

Les délais moyens d'instruction ont été également très bons pour ces essais en 2019 :

- Essais autorisés en 1 tour : **30 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **40 jours**

(1) Non applicable : création de la cellule essais précoces en décembre 2017.

DONNÉES 2019

ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DE DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Ils 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. Le nombre de demandes soumises comprend à la fois les demandes d'autorisation d'investigation clinique DM/DMDIV et les avis DM/DIV donnés dans le cadre d'essais cliniques médicaments.

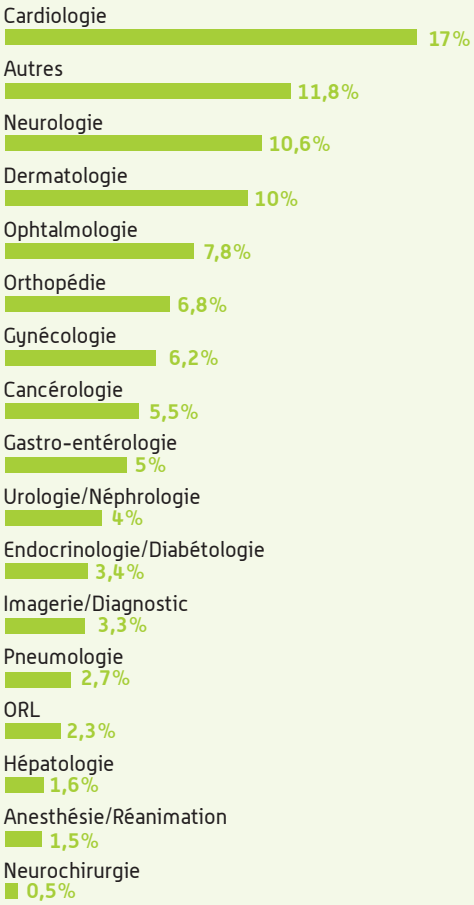
	2017	2018	2019
Nombre de demandes soumises	216	190	**177** [1]
Nombre d'autorisations	97	93	**99**
Nombre de refus	2	2	**9**
Avis favorables DM/DMDIV dans les EC médicaments	12	10	**20**
Avis défavorables DM/DMDIV dans les EC médicaments	0	0	**3**

Les délais moyens d'instruction ont été également très bons pour ces essais en 2019 : 46,2 jours.

99 **autorisations d'essais cliniques de dispositifs médicaux délivrées dont 6 pour les DMDIV**

- 57% sont des promoteurs industriels
- 43% sont des promoteurs institutionnels

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE



(1) A noter : Il n'y a pas eu de baisse des demandes d'essais cliniques. Cependant, compte tenu de l'entrée en application de la loi Jardé fin 2016, plusieurs dépôts ne relevaient pas des essais cliniques traités par l'Agence. Le taux de requalification a diminué : 2017 : 28,8%, 2018 : 22,3% et 2019 : 12,2%.

Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur n°14a

14,4 jours : écart en moyenne entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques (MED, HPS, DM)
(cible ≥ 15 jours)

Indicateur n°14b

43,4 jours : écart en moyenne entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques (MTI)
(cible ≥ 70 jours)

Renforcer le positionnement européen de l'ANSM en matière de DM et DMDIV

Indicateur n°18

100 % : taux de réalisation du plan d'action de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques DM réalisé
(socle 0 %, cible 50 %)

MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES D'ESSAIS CLINIQUES POUR AUTORISATION (MSA)

Modifications substantielles d'essais tous médicaments	2017	2018	2019
Nombre de demandes soumises	2 682	3 022	**3 863**
Nombre de demandes accordées	2 632	2 885	**3 700**
Nombre de demandes refusées	2	6	**13**

21 **MSA autorisées pour les essais "organes, tissus, préparations cellulaires"**

Le délai moyen de traitement est de **25 jours**
- Essais autorisés en 1 tour : **21 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **45 jours**

Modifications substantielles d'essais HPS	2017	2018	2019
Nombre de demandes soumises	681	495	**384**
Nombre de demandes accordées	636	475	**371**
Nombre de demandes refusées	0	5	**2**

Le délai moyen de traitement est de :
- Essais autorisés en 1 tour : **15 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **26 jours**

Modifications substantielles d'essais DM et DMDIV	2017	2018	2019
Nombre de demandes soumises	222	161	**188**
Nombre de demandes accordées	217	169	**184**
Nombre de demandes refusées	0	1	**0**

Le délai moyen de traitement est de **22 jours**

Les autorisations temporaires d'utilisation

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure exceptionnelle, dérogatoire, qui permet depuis 1994 l'accès pour de nombreux patients à des médicaments dans des indications non autorisées en France et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible.

Les ATU sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Les ATU peuvent être nominatives (ATUn), c'est-à-dire délivrées pour un patient nommément désigné, ou concerner un groupe de patients (ATU de cohorte, ATUc).

Pour en savoir plus sur les ATU

FAITS MARQUANTS

Mise en place d'un téléservice : e-Saturne

L'application web e-Saturne a été mise en service au niveau national en mars 2019 dans l'optique de **substituer un traitement totalement dématérialisé des demandes d'ATUn au traitement des demandes "papier" essentiellement manuscrites et transmises par fax jusqu'alors.**

L'ANSM a développé et mis en production une application web destinée aux professionnels de santé afin de permettre la dématérialisation à la source et sous forme structurée des demandes d'ATU nominatives. Les demandes sont initiées par les prescripteurs hospitaliers, relayées par le pharmacien d'une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé qui les transmet à l'ANSM dans un environnement protégé. Si la demande est conforme aux critères d'octroi publiés dans le référentiel des ATUn, un avis favorable est octroyé en temps réel. Si la demande n'est pas conforme aux critères d'octroi, elle suit un circuit d'instruction spécifique. Après évaluation par la direction de l'ANSM en charge du produit, la Cellule ATU nominatives délivre la décision sous forme de document électronique téléchargeable par le demandeur.

La mise en service de cette application a été un franc succès. L'adhésion des professionnels de santé au nouveau système a été croissante jusqu'en décembre 2019. L'arrêt des fax programmé le 31 décembre 2019 a été effectif à l'échéance prévue et la totalité des demandes d'ATUn est désormais transmise grâce à cette application.

Modification de la règlementation : possibilité d'octroyer des ATU d'extension

Suite à la modification de la règlementation relative aux ATU, introduite par la loi de finance de la sécurité sociale 2019, il est désormais possible d'octroyer des ATU dites d'extension d'indication. **Ces ATU permettent l'accès précoce à des médicaments innovants disposant déjà d'une AMM mais dans une nouvelle indication en cours d'enregistrement ou à venir.**

Sur l'année 2019, l'ANSM a octroyé 6 ATU par extension d'indication, majoritairement dans le domaine de l'onco-hématologie.

Et encore

- **Cancer du sein : l'ANSM met à disposition deux nouveaux traitements innovants**
  L'ANSM a octroyé deux ATU de cohorte à deux médicaments : Atezolizumab dans le traitement du cancer du sein triple négatif et Trastuzumabemtansine dans le traitement adjuvant du cancer du sein de type HER2 positif avec une maladie résiduelle invasive.

- **L'ANSM octroie une ATU de cohorte d'extension d'indication pour l'utilisation de Tecentriq (atezolizumab) dans le cancer bronchique à petites cellules**
  L'ANSM a octroyé une ATU de cohorte à la spécialité Tecentriq (1200 mg), solution à diluer pour perfusion, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement.

- **ATU de cohorte d'extension d'indication pour l'utilisation de Lynparza 100 mg et 150 mg comprimés (olaparib) dans certains cancers gynécologiques**
  L'ANSM a octroyé la première ATU de cohorte pour un médicament qui dispose déjà d'une AMM dans une indication différente. Grâce à cette première ATUc particulière, certaines patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire vont pouvoir bénéficier d'un traitement d'entretien par Lynparza (olaparib) après une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

COP 2019 2023

Renforcer les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (ATU)

Indicateur n°15

30% : taux de demandes d'ATU de cohorte constitutives d'une extension d'indications *(socle 30% - cible 60%)*



DONNÉES 2019

BILAN DES ATU NOMINATIVES

	2015	2016	2017	2018	2019
Octrois d'ATUn	24 791	27 095	22 295	21 633	**26 528**
Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an	219	205	253	217	**227**
Patients inclus	17 829 *dont 12 175 en initiation de traitement*	19 625 *dont 14 029 en initiation de traitement*	16 621 *dont 11 390 en initiation de traitement*	15 987 *dont 11 342 en initiation de traitement*	**NA[1]**

BILAN DES ATU DE COHORTE

	2015	2016	2017	2018	2019
Nouvelles ATUc	13	10	11	20	**20**
Médicaments sous ATUc ayant obtenu l'AMM	12	9	8	16	**14**
Patients nouvellement inclus	10 216	11 909	8 250	5 642	**3 766**

(1) Année de création de la cellule ATUn, données non disponibles.

DONNÉES 2019

SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES FAISANT L'OBJET D'UNE ATUc OCTROYÉE EN 2019

20 ATU de cohorte octroyées en 2019 (19 substances actives différentes), en grande majorité dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie.

SPÉCIALITÉ	SUBSTANCE ACTIVE
Libtayo 350 mg, solution à diluer pour perfusion	Cemiplimab
Alpelisib 50 mg, comprimés pelliculés Alpelisib 200 mg, comprimés pelliculés	Alpelisib
Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion	Atezolizumab
Leukotac 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Inolimomab
Kadcyla 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Trastuzumabemtansine
Larotrectinib 25 mg, gélule Larotrectinib 100 mg, gélule Larotrectinib 20 mg/ml, solution buvable	Larotrectinib
Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé	Olaparib
Polatuzumab Vedotin 140 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Polatuzumabvedotin
Sarclisa 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Isatuximab
Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion	Atezolizumab
Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé	Enzalutamide
Osilodrostat 1 mg, comprimé pelliculé Osilodrostat 5 mg, comprimé pelliculé Osilodrostat 10 mg, comprimé pelliculé	Osildrostat
Gilteritinib 40 mg, comprimé pelliculé	Gilteritinib
Waylivra 285 mg, solution pour injection en seringue pré-remplie	Volanesorsen
Esketamine Janssen 28 mg, solution pour pulvérisation nasale	Esketamine
Sunosi 75 mg et 150 mg, comprimé pelliculé	Chlorhydrate de solriamfetol
Dupixent 200 mg et 300 mg, solution injectable en seringue pré-remplie	Dupilumab
Trogarzo 200 mg, solution à diluer pour perfusion	Ibalizumab

Les recommandations temporaires d'utilisation

Depuis 2011, le dispositif des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) permet d'encadrer les prescriptions d'une spécialité pharmaceutique en dehors de ses indications ou de ses conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

La RTU est accordée pour répondre à un besoin thérapeutique si les données sont suffisantes pour permettre à l'ANSM de présumer d'un rapport bénéfice-risque favorable du médicament dans l'indication ou les conditions d'utilisation visées.

Les RTU sont élaborées pour une durée de 3 ans, renouvelables, et s'accompagnent d'un suivi des patients mis en place par les laboratoires.

Depuis la mise en place du dispositif, 28 RTU ont été élaborées par l'ANSM.

Pour en savoir plus sur les RTU

FAITS MARQUANTS

2 RTU ont été octroyées en 2019

- **Berinert 500 UI mg, poudre et solvant pour solution injectable,** dans le traitement de sauvetage des épisodes de rejet humoral réfractaire au traitement standard chez les patients transplantés cardiaques, rénaux ou pulmonaires qui ne peuvent pas participer à l'étude clinique NCT03221842, et associé aux traitements standards à base d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) et d'échanges plasmatiques.
- **Xalkori 200 mg et 250 mg, gélule,** dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.



L'autorisation de mise sur le marché des médicaments

Les demandes d'AMM et d'enregistrements des médicaments

Il existe 4 procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments : trois procédures européennes et une procédure nationale.

Au niveau européen :

- **La procédure centralisée** est obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections (SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour 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.
  À l'issue de la procédure, l'AMM est délivrée par la Commission européenne pour l'ensemble des Etats membres.
- **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.

Au terme de la phase européenne de ces deux dernières procédures (décentralisée et de reconnaissance mutuelle), ce sont les autorités nationales compétentes qui délivrent les AMM dans la langue nationale avec leurs annexes (résumé des caractéristiques du produit, l'annexe II, la notice et l'étiquetage).

Au niveau national :

- **La procédure nationale** concerne les médicaments uniquement autorisés sur le territoire national, en France. La majorité des demandes d'AMM soumises selon la procédure nationale concerne des médicaments génériques.

L'ANSM délivre donc les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle. Les décisions mentionnent également les conditions de prescription et de délivrance, spécifiques à chaque pays.

Par ailleurs, l'ANSM délivre également des décisions d'enregistrement : il s'agit de procédures d'autorisations simplifiées dont peuvent bénéficier certains médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques selon des conditions spécifiques[1].

Une fois l'AMM ou l'enregistrement délivré, ils peuvent faire l'objet de modifications qui sont soumises à autorisation pour être mises en œuvre.

Les différentes catégories de modifications sont :

- Modification mineure de type IA : il s'agit de toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles,
- Modification mineure de type IB : il s'agit de toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II, ni une extension,
- Modification majeure de type II : il s'agit de toute modification qui n'est pas une extension d'une AMM et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné,
- Les extensions d'AMM,
- Les mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité : toute modification provisoire des termes d'une AMM rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament.

Enfin, l'AMM ou l'enregistrement sont délivrés pour une durée initiale de 5 ans. Ils peuvent ensuite être renouvelés sans limitation de durée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

Pour en savoir plus sur les AMM

(1) Lire aussi "Les médicaments à base de plantes" page 158 et "Les médicaments homéopathiques", page 160.

FAITS MARQUANTS

Accélération du traitement des AMM

L'ANSM a mis en place un **nouveau processus de traitement des demandes d'AMM dont l'objectif est de fluidifier le processus de traitement en lien avec les demandeurs et de réduire les délais jusqu'alors observés.** Il s'agit en particulier d'aligner les calendriers des AMM nationales à ceux des AMM décentralisées avec les mêmes délais de clock-stop.

Le nouveau processus de traitement s'est appliqué aux nouvelles demandes d'AMM nationales à compter du 1er octobre 2019.

Il a également permis l'accélération de traitement de plusieurs centaines d'AMM nationales déjà déposées sur le premier semestre 2019, dans le cadre d'un engagement pris par l'ANSM devant le 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS). Sur cette période, 95% des 357 AMM concernées ont abouti à une décision de l'ANSM.

Évaluation en équipes multinationales des procédures centralisées

Les procédures d'évaluation d'AMM en procédure centralisée sont coordonnées par l'EMA et expertisées par les évaluateurs des agences réglementaires nationales (NCA). Chaque mois, sur la base des déclarations de soumissions de dossiers annoncées à l'EMA par les laboratoires pour les mois à venir, les agences postulent pour être rapporteur ou co-rapporteur du CHMP. Les agences proposent alors une préfiguration d'équipe d'évaluation constituée de spécialistes en qualité, non-clinique et clinique. Une équipe d'évaluation d'AMM centralisée est généralement constituée de 5 à 8 agents.

Depuis 2015, l'EMA ouvre la possibilité que ces équipes d'évaluation soient composées d'évaluateurs issus de différentes agences nationales. Un dossier d'AMM centralisée verra ainsi sa partie qualité revue par des évaluateurs d'une agence tandis que les parties non-cliniques et cliniques seront évaluées par des évaluateurs d'une autre agence. Une seule des deux agences sera néanmoins le (co-)rapporteur officiel auprès de l'EMA (lead NCA), l'autre agissant en prestation (participating NCA). Les deux agences seront rémunérées par l'EMA au prorata de leur implication dans l'expertise du dossier.

En 2019, 24 procédures d'AMM centralisées ont été proposées en équipes multinationales d'évaluations soit environ 15% de l'ensemble des procédures. Entre 2015 et juillet 2019, l'ANSM a évalué 13 procédures dans ce cadre dont 10 au titre de lead NCA. Elle fait partie des États membres sollicitant le plus l'évaluation en équipe multinationale avec l'Allemagne (22 dont 10 en tant que participant), l'Autriche (16 ; 3), la Suède (14 ; 11), les Pays-Bas (14 ; 4), l'Irlande (13 ; 6), la Norvège (13 ; 9) et le Portugal (13 ; 9).

L'évaluation en équipe multinationale présente l'avantage de maintenir une participation active de l'ANSM sur les procédures d'intérêt médical et scientifique prioritaire pour l'Agence en offrant une souplesse quant aux expertises qui seraient déployées au même moment sur d'autres activités de l'Agence (essais cliniques, procédures de sécurité, etc.). Un deuxième avantage est la consolidation des interactions entre équipes des différentes agences permettant une appropriation accrue du contexte européen et un partage des pratiques. La contrepartie est un accroissement de la complexité de la gestion des procédures, intégrant de multiples jalons, de multiples intervenants, une contractualisation de la répartition des responsabilités et des rémunérations, qui nécessitent un pilotage rigoureux des procédures.

Le choix des évaluations multinationales continue d'être soutenu par l'EMA, qui les a étendues aux procédures post-AMM.

DONNÉES 2019

AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

1 016 **AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM en 2019** (procédure nationale et procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle) **contre 1 256 en 2018.**

19 **dossiers d'AMM en procédure centralisée attribués à la France**

	2015	2016	2017	2018	2019
Procédures centralisées					
Nombre de demandes d'AMM soumises	111	114	90	84	**117**
Nombre d'AMM[1] accordées	94	82	92	85	**66**
Nombre d'AMM refusées	4	0	11	5	**4**
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur)	9	14	10	14	**19**
Procédures de reconnaissance mutuelle					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	ND	495	159	**78**
Nombre d'AMM accordées	40	32	44	64	**77**
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	**0**
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est État membre de référence	3	7	2	1	**0**
Procédures décentralisées					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	ND	638	552	**546**
Nombre d'AMM accordées	298	295	607	789	**404**
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	**0**
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est État membre de référence	21	9	30	33	**21**
Procédures nationales					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	ND	183	145	**154**
Nombre d'AMM accordées	168	239	303	343	**265**
Nombre d'AMM refusées	31	6	5	15	**20**
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités à base de plantes soumises	ND	ND	0	0	**1**
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes accordés	8	10	30	5	**16**
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes refusés	0	0	0	0	**0**
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités homéopathiques soumises	ND	ND	32	5	**16**
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques accordés	23	58	61	55	**254**
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques refusés	1	0	1	1	**1**

(1) Données exprimées en nombre de spécialités.

Assurer la conformité des processus d'autorisation aux délais réglementaires et mettre en place des délais infra-réglementaires cibles pour les produits à enjeux prioritaires

Indicateur n°20a

63 % : taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires
(socle 50% - cible 100%)

Indicateur n°20b

91 % : taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires
(socle 90% - cible 100%)

MODIFICATIONS D'AMM[1]

	2015	2016	2017	2018	2019
Procédures de reconnaissance mutuelle (France État membre de référence)					
Nombre de demandes de type IA soumises	ND	ND	220	207	**278**
Nombre de demandes de type IA accordées	ND	ND	214	192	**248**
Nombre de demandes de type IA refusées	ND	ND	2	4	**3**
Nombre de demandes de type IB soumises	ND	ND	194	226	**200**
Nombre de demandes de type IB accordées	ND	ND	185	205	**131**
Nombre de demandes de type IB refusées	ND	ND	0	5	**2**
Nombre de demandes de type II soumises	ND	ND	91	70	**97**
Nombre de demandes de type II accordées	ND	ND	87	55	**41**
Nombre de demandes de type II refusées	ND	ND	0	2	**0**
Procédures nationales					
Nombre de demandes de type IA soumises	ND	ND	2 326	2 745	**3 427**
Nombre de demandes de type IA accordées	ND	ND	2 076	2 609	**3 232**
Nombre de demandes de type IA refusées	ND	ND	32	89	**121**
Nombre de demandes de type IB soumises	ND	ND	1 478	2 522	**2 305**
Nombre de demandes de type IB accordées	ND	ND	1 424	2 417	**2 165**
Nombre de demandes de type IB refusées	ND	ND	35	63	**38**
Nombre de demandes de type II soumises	ND	ND	781	850	**739**
Nombre de demandes de type II accordées	ND	ND	433[2]	706	**465**
Nombre de demandes de type II refusées	ND	ND	43	104	**39**

Les délais moyens de traitement[3] :
- pour les demandes de type IA nationales : **18 jours**
- pour les demandes de type IB nationales : **26 jours**
- pour les demandes de type II nationales : **84 jours**

Les délais moyens de notification des décisions nationales pour les modifications d'AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de **18 jours.**

(1) Les abandons ne sont pas comptabilisés.
(2) Les demandes traitées dans le cadre du dispositif ad hoc de mise à jour des AMM (Majamm) ne sont pas comptabilisées.
(3) Les délais sont calculés entre la confirmation d'un dossier jugé conforme (J0) et la notification d'une décision.

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

Les médicaments orphelins concernent des médicaments développés pour le traitement des maladies rares (prévalence < 5/10 000e dans l'Union européenne) et graves. Ils sont enregistrés obligatoirement *via* la procédure centralisée.

LE RÔLE DE L'ANSM AU NIVEAU NATIONAL

Depuis 2005, la France a mis en œuvre trois plans maladies rares. Ces plans constituent un élément clé pour la stimulation, le développement et la commercialisation en France des médicaments dans les maladies rares, notamment pour l'accès précoce aux médicaments, la recherche et l'innovation.

Le 3e plan, lancé en juillet 2018, porte sur la période 2018-2024.

L'ANSM est associée à ce dernier plan en participant aux réflexions des axes 4 et 5 dont les objectifs respectifs sont de promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies rares et d'impulser la recherche dans les maladies rares.

LE RÔLE DE L'ANSM AU NIVEAU EUROPÉEN

L'ANSM participe au Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA, qui inclut des représentants de chaque État membre de l'Union européenne, des associations de médecins et de patients. Ce comité est responsable de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques au sein de l'EMA. Il évalue les dossiers de Plans d'investigation pédiatrique (PIPs) et leur suivi, ainsi que d'autres questions pédiatriques, dont les avis scientifiques européens.

Les Plans d'investigation pédiatrique

L'ANSM occupe une place importante dans l'évaluation des dossiers de PIPs qui détaillent le besoin thérapeutique, les dérogations de développement partiel ou complet en conséquence, incluant la stratégie et le développement clinique ainsi que préclinique, avec la formulation pédiatrique selon les âges des enfants et des adolescents.

La réalisation des PIPs est obligatoire depuis la mise en œuvre du Règlement pédiatrique européen en 2007. Sa réalisation doit précéder toute nouvelle demande d'AMM ou d'extension d'AMM, quel que soit le type de procédure, excepté les dérogations de PIP (déterminées par indication) et les reports de certains essais cliniques accordés par le PDCO, avant la demande d'autorisation des médicaments en Europe.

La participation à des groupes de travail européen

L'ANSM participe activement à plusieurs groupes de travail du PDCO contribuant directement à l'évaluation des PIPs tels que le "Non-clinical Working Group" (pour les études juvéniles pré-cliniques), le "Formulation Working Group" (pour la formulation) ainsi que le "Modelling and simulation Working Group" (pour la modélisation et la simulation).

Elle participe également à des groupes de travail en lien avec le PDCO et l'EMA, en neurologie, en oncopédiatrie et en néonatologie. Elle contribue à l'élaboration de l'ensemble des recommandations générales ou d'avis au niveau européen relatifs à la pédiatrie, scientifiques voire réglementaires, nécessaires au développement des médicaments en pédiatrie.

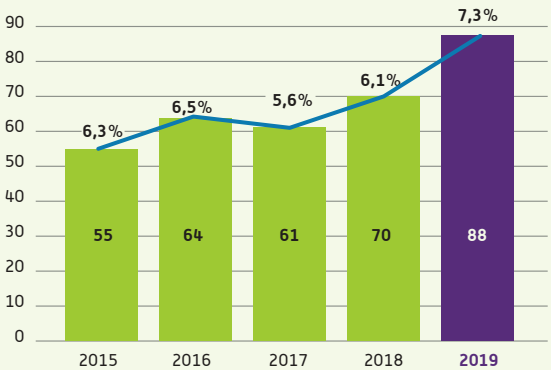
Pour en savoir plus
sur les médicaments en pédiatrie

DONNÉES 2019

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

La France a été rapporteur ou co-rapporteur pour 88 PIPs et leurs modifications dont 32 nouveaux dossiers (+60% par rapport à 2018).

L'implication de la France est en forte augmentation en 2019 suite au retrait de la Grande-Bretagne de l'UE. Elle se hisse au **4e rang** en Europe en termes d'évaluation de développements pédiatriques PIPs. Elle confirme la volonté nationale de faire de la pédiatrie une priorité de santé publique.



MÉDICAMENTS ORPHELINS

Cinq médicaments orphelins ont été autorisés, soit 5% des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

	2015	2016	2017	2018	2019
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	15/93	14/114	14/92	22/164	**5/111**

Les médicaments génériques

Le médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (nommé "médicament d'origine" ou "princeps") dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et a dû démontrer sa bioéquivalence avec le médicament d'origine, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme afin de démontrer sa même efficacité thérapeutique.

Il peut présenter des différences avec le médicament de référence, sans modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme, afin de garantir la même efficacité thérapeutique. Les différences portent en général sur la forme, l'aspect ou la composition en excipients.

Les excipients, présents dans tous les médicaments, d'origine ou génériques, ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût. Ils n'ont pas d'activité pharmacologique.

MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament "d'origine" : mêmes procédures d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM nationales ou européennes), mêmes exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques…

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.

Les médicaments génériques et de référence ont les mêmes règles pour la prescription, la délivrance et les conditions de surveillance.

La liste des médicaments génériques est disponible dans un "répertoire" des groupes génériques. Elle est actualisée mensuellement en prenant en compte les octrois des nouvelles autorisations de mise sur le marché et les modifications apportées sur des spécialités déjà inscrites.

Pour consulter
le répertoire des médicaments génériques

MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET INSPECTION SUR LA BIOÉQUIVALENCE

Une inspection peut être conduite afin de s'assurer sur le terrain de la fiabilité des données des études de bioéquivalence fournies par les laboratoires dans les dossiers de demande d'AMM pour les médicaments génériques.

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. Dès 1999, l'Agence a organisé un contrôle annuel des médicaments génériques dans ses laboratoires.

Ce programme est également réalisé au niveau européen. Il est 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) avec les autres instances européennes (EMA et réseau des chefs d'Agence).

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. Depuis 2013, 2 molécules sont contrôlées chaque année selon un protocole commun auquel l'ANSM participe régulièrement en tant que conseiller scientifique et par le contrôle des produits.

Pour en savoir plus
sur les médicaments génériques

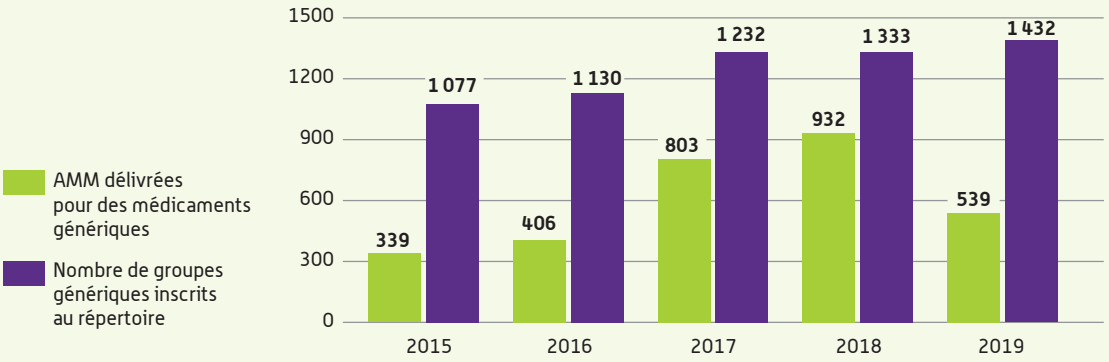
FAITS MARQUANTS

- **Gestion des nouvelles demandes d'AMM en cours dans le cadre des recommandations CSIS[1]**
- **Évaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques[2]**

(1) Voir "Accélération du traitement des AMM", page 151.
(2) Voir "Evaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques", page 130.

DONNÉES 2019

BILAN DES AUTORISATIONS DE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES



CONTRÔLES PROGRAMMÉS

BILAN 2019

	Lots contrôlés	% non-conformités détectées
Spécialités non génériques	158[1]	5 soit 3 %
Spécialités génériques	155	11 soit 7 % (+3 % étiquetage)
Matières premières génériques[1]	74	3 soit 4 %

(1) + 33 Préparations hospitalières (0 non-conformité)

Le taux moyen des non-conformités est de 7% pour les génériques et de 5% pour l'ensemble des médicaments contrôlés en 2019 (hors étiquetage).

Toutes les non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés.

PRINCIPAUX GROUPES GÉNÉRIQUES CONTRÔLÉS EN 2019

Aripiprazole	Dexpanthenol
Bisoprolol	Dutasteride
Brinzolamide	Entecavir
Busulfan	Epirubicine
Capécitabine	Eplerenone
Captopril/HTZ	Valganciclovir



Les médicaments biosimilaires

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.

MISE SUR LE MARCHÉ ET SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

L'AMM est délivrée sur la base de données relevant de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité et de la sécurité cliniques : le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité à distinguer des différences les plus minimes 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 que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire.

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions. Un médicament biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies. Une fois son AMM obtenue, un médicament biosimilaire peut évoluer indépendamment de son médicament de référence.

INTERCHANGEABILITÉ DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Si le choix entre deux médicaments biologiques reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. Néanmoins, au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une interchangeabilité peut être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions :

- un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord,
- il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement,
- une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Comme pour tout médicament, il est nécessaire d'assurer une traçabilité continue des produits et des lots des médicaments afin de garantir leur suivi. Cette notion est particulièrement importante pour les produits biologiques en raison de leur plus grande variabilité. Il est ainsi essentiel que différents produits ayant la même dénomination commune internationale ou contenant le même principe actif puissent facilement être identifiés afin de détecter et d'évaluer tout problème de sécurité ou d'immunogénicité potentiellement spécifique au produit.

SURVEILLANCE

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.

Le réseau de pharmacovigilance n'a identifié aucune différence dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des douze dernières années.

LISTE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

La liste des médicaments biosimilaires autorisés en Europe est publiée sur le site internet de l'ANSM[1]. Cette liste permet le cas échéant d'identifier clairement quel dosage ou forme pharmaceutique du médicament biologique de référence à un médicament biologique similaire correspondant, ou inversement.

Les médicaments figurant dans cette liste sont classés par groupe biologique similaire. Ces groupes sont eux-mêmes ordonnancés par substance active. Pour chaque médicament, la liste de référence indique son nom et renvoie à l'ensemble des informations concernant ses présentations, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, ses indications thérapeutiques, ainsi que sa posologie, par un lien internet vers les données contenues dans la base de données publique du médicament et en particulier son RCP et sa notice.

Pour en savoir plus
sur les médicaments biosimilaires

Les médicaments à base de plantes

Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement composée d'une ou de plusieurs substances végétales, d'une préparation à base de plantes ou d'une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes[2].

Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale) ou de drogues végétales.

Depuis 2017, l'ANSM publie un répertoire de groupes génériques de médicaments à base de plantes. Ces groupes concernent 7 substances actives végétales (le Ginkgo, l'Ispaghul, le Lierre grimpant, le Millepertuis, le Palmier de Floride, le Séné et la Vigne rouge) et sont intégrés dans le répertoire des groupes génériques publié sur le site de l'ANSM (annexe II).

Les médicaments à base de plantes d'un même groupe ont la même composition qualitative et quantitative en substance active végétale, la même forme pharmaceutique et une activité thérapeutique équivalente. Ces groupes n'ont pas de spécialité de référence. Chacun est identifié par sa substance active, décrite conformément à la monographie de plantes correspondante publiée par l'EMA pour un usage médical bien établi.

Pour en savoir plus
sur les médicaments à base de plantes

Les préparations de médicaments

Trois catégories de préparations de médicaments sont définies par le Code de la santé publique : les préparations hospitalières, les préparations magistrales et les préparations officinales. À la différence des spécialités pharmaceutiques, toutes ces préparations ne sont pas soumises à autorisation par l'ANSM qui a la charge d'en assurer la réglementation et la sécurité.

Pour les préparations hospitalières, l'ANSM gère une base de télé-déclaration de ces préparations réalisées par les pharmacies à usage intérieur et par les établissements pharmaceutiques autorisés à fabriquer des médicaments. Cette base permet notamment de connaître l'état de l'activité sur le territoire national ou d'étudier des alternatives dans des cas de ruptures de stock de spécialités pharmaceutiques commercialisées.

L'ANSM assure également une veille et un soutien aux questions réglementaires et techniques des différents acteurs (ARS, PUI, établissements pharmaceutiques, professionnels de santé, associations de patients…).

Pour en savoir plus
sur les préparations de médicaments

(1) Lire aussi la liste des "Produits biosimilaires autorisés en Europe (décembre 2019)", annexe 5, page 201.
(2) Lire aussi "Les demandes d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements des médicaments", page 150.

FAITS MARQUANTS

Quatre nouveaux médicaments biosimilaires ont été autorisés dans l'Union européenne en 2019. 55 sont maintenant disponibles

Les médicaments autorisés dans l'UE ne sont pas obligatoirement commercialisés dans tous les États membres. Dans l'UE, le marché des produits biosimilaires n'est pas comparable à celui des médicaments génériques car contrairement à ces derniers, les produits biosimilaires ne sont pas substituables à ce jour. Ces spécialités sont en moyenne 20 à 30 % moins chères que les spécialités de référence mais ne représentent à l'heure actuelle qu'une minorité des prescriptions incluant l'ensemble des spécialités de référence. La croissance du chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires a toutefois fortement progressé ces dix dernières années. Le taux de pénétration des médicaments biosimilaires reste naturellement dépendant des produits, des indications et des différentes alternatives mises à disposition des patients et des prescripteurs.

Bonnes pratiques de préparation (BPP) des médicaments pour les officines et les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé : poursuite des travaux de révision et enquête publique

Une révision de l'édition 2007 des BPP des médicaments pour les officines et les PUI des établissements de santé est en cours. Les travaux se déroulent au sein d'un CSST chargé d'apporter son expertise scientifique. Le CSST s'est réuni à 9 reprises en 2019 et le mandat de ses membres a été renouvelé en novembre 2019 afin de permettre la finalisation de la révision des bonnes pratiques.

La totalité des chapitres révisés destinés aux officines et aux PUI ainsi que la ligne directrice sur la préparation de médicaments stériles ont été mis en enquête publique en juillet 2019 sur le site internet de l'ANSM. De nombreuses contributions ont été reçues, démontrant le fort intérêt de la profession pour un tel guide. L'examen des contributions et la finalisation des dernières lignes directrices aura lieu en 2020.

Nutrition parentérale : mise en place d'essais de stabilité sur des formules standardisées pédiatriques

En lien avec un groupe de travail en réanimation néonatale du ministère des Solidarités et de la Santé chargé de définir des formules standardisées de nutrition parentérale pédiatrique, l'ANSM a réalisé des essais de stabilité sur une douzaine de formules. Ces essais vont permettre leur inscription au Formulaire national de la Pharmacopée française pour harmoniser les pratiques.
L'ANSM améliore ainsi l'accès aux préparations hospitalières destinées aux enfants, tout particulièrement en néonatologie, en garantissant leur sécurité d'emploi.

Et encore

- **Mitomycine C.** Accompagnement des PUI dans la rupture totale de stock de spécialités utilisées pour réaliser des préparations en ophtalmologie (chirurgie du glaucome et cancer du globe oculaire)[1].
- **Transplantations de microbiote fécal**. Un état des lieux des préparations magistrales et des préparations hospitalières a été réalisé permettant d'identifier les PUI réalisant ce type de préparations sur le territoire, leurs pratiques et les contrôles qu'elles réalisent avant délivrance.

(1) Voir "Mitomycine C : le médicament importé doit être réservé aux indications jugées prioritaires", page 86.

Les médicaments homéopathiques

Les médicaments homéopathiques, comme les autres médicaments, ne peuvent être commercialisés sans avoir reçu une autorisation, garante de leur qualité, de leur innocuité (sécurité) et de la reconnaissance de leur usage homéopathique (usage traditionnel). Cette autorisation est délivrée par l'ANSM.

Il existe 2 procédures d'autorisation[1]:

- une procédure d'AMM qui concerne les médicaments pour lesquels une indication, une posologie, une population cible, une durée de traitement et une voie d'administration sont revendiquées,
- une procédure d'enregistrement spécifique pour les médicaments répondant aux conditions suivantes : administration par voie orale ou externe, absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au produit, degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament.

Par ailleurs, l'ensemble des médicaments homéopathiques possédant des autorisations antérieures au 18 janvier 1994 (soit 1 163 souches) sont actuellement réévalués par l'ANSM.
La réévaluation porte une attention particulière aux aspects relatifs à la sécurité, la qualité, sur la base d'une évaluation de risques liée à la composition de la matière première intégrée dans chaque souche. L'évaluation non-clinique permet d'estimer l'innocuité de la souche en définissant un niveau de dilution approprié sans risque pour la santé. La reconnaissance de la tradition homéopathique doit également être justifiée. Au terme de cette évaluation, une décision d'enregistrement ou d'AMM est octroyée selon les exigences de la règlementation actuelle.

Les médicaments bénéficient, une fois le processus de validation finalisé, d'un étiquetage et d'une notice spécifiques visant à renforcer la sécurité et l'information du patient.

L'ANSM publie au fur et à mesure de leur octroi :

- les autorisations de mise sur le marché des médicaments homéopathiques,
- les décisions d'enregistrement.

Les décisions d'enregistrement peuvent inclure, pour chacune des souches homéopathiques, l'ensemble des dilutions autorisées et les différentes formes pharmaceutiques autorisées (granules, granules en récipient unidose, comprimés, solutions buvables en ampoules, solutions buvables en gouttes, pommades et poudre orale).

Ces autorisations (enregistrements et AMM) sont consultables dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques ou dans la base publique des médicaments sur le site de l ANSM.

(1) Lire aussi "Les demandes d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements des médicaments", page 150.



La libération des lots de vaccins et de 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 ainsi qu'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 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 en France par l'ANSM en qualité de laboratoire national officiel de contrôle, se traduit par des contrôles en laboratoires 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 collégialement 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.

Pour en savoir plus
sur la libération des lots de vaccins et de MDS

FAITS MARQUANTS

La France est le 1er pays libérateur de lots de vaccins en Europe

Depuis déjà plusieurs années, la France se positionne au 1er rang parmi les pays européens assurant la libération de lots de vaccins. Cette place prépondérante s'explique par sa réactivité 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 40% 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 totalité de la production du principal fabricant national (LFB) et se situe également en bonne position au niveau européen.

Mise en place des contrôles pour la libération du nouveau vaccin Mosquirix

L'ANSM a été retenue par la société GSK pour prendre en charge la libération de son nouveau vaccin antipaludisme Mosquirix conjointement avec l'OMCL Belge. Initialement le NIBSC avait été retenu par GSK, mais dans le contexte du Brexit, GSK a cherché un autre OMCL.

Le vaccin Mosquirix est issu de l'expression par S. cerevisiae de "particules" hybrides contenant les antigènes du Circumsporozoite (RTS) et l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

Des contrôles sont à effectuer au niveau des vracs et des produits finis. Les 3 méthodes suivantes ont été testées :

- identité et pureté protéique sur les lots de vracs par SDS page,
- identité et quantification de l'antigène RTS (malaria) par ELISA sur le produit fini,
- identité et quantification de l'antigène S (Hépatite B) par ELISA sur le produit fini.

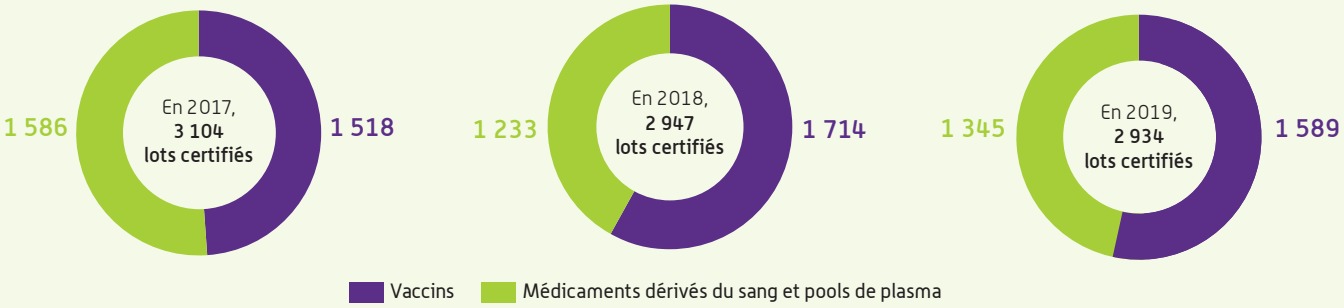
Le test de recherche des endotoxines bactériennes est aussi effectué au niveau du produit fini.

Des essais de faisabilité au cours desquels les 3 méthodes ont été mises en place dans le laboratoire et adaptées aux conditions opératoires de l'ANSM ont été effectués.

Puis les 3 méthodes ont été validées avec pour objectif d'étudier la répétabilité, de définir la précision de la méthode et d'établir les cartes de contrôles. Par la suite un test d'équivalence avec comparaison des valeurs de 3 lots fournis par GSK a été réalisé.

Au final les 3 méthodes ont validées en 2019 et GSK a référencé l'ANSM comme OMCL en charge de la libération des lots dans son dossier d'AMM. Les trois premiers lots de produits finis pour contrôle et libération ont été reçus fin 2019.

DONNÉES 2019



IMPLICATION DES ÉTATS MEMBRES DANS LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS EN EUROPE

La France occupe le 1er rang

	%
France	35,1
Belgique	25,1
Allemagne	14,4
Pays-Bas	11,0
Autriche	4,8
Italie	3,0
Royaume-Uni	2,7
Norvège	1,6
Pologne	0,9
Suisse	0,8
Bulgarie	0,4
Danemark	0,2

RÉPARTITION DES DOSES DE VACCINS CIRCULANT EN FRANCE LIBÉRÉES PAR LES OMCL

La France est le 1er pays libérateur de doses de vaccins circulant en France

	%
France	36,2
Pays-Bas	25,8
Belgique	16,6
Allemagne	14,9
Autriche	5,4
Grande-Bretagne	0,6
Norvège	0,31
Danemark	0,1
Italie	0,05
Pologne	0,04

FAITS MARQUANTS

Approche "3R" : Développement d'une méthode sérologique (MIA) alternative à la méthode challenge pour les vaccins combinés Diphtérie / Tétanos / Coqueluche acellulaire

Dans le cadre de la démarche de réduction de l'expérimentation animale (règle de 3R), l'ANSM a développé depuis plusieurs années une méthode sérologique sur cobaye basée sur le dosage simultané dans le sérum du même animal des 4 anticorps : anti-diphtérie, anti-tétanos, anti-PT et anti-FHA pour la valence coqueluche acellulaire (dosage MIA). Ce dosage est réalisé sur un équipement de type Luminex.

Les résultats obtenus sur 3 lots différents du vaccin Tétravac ont été présentés au workshop de Strasbourg le 11 décembre 2019 en présence de l'EDQM et de plusieurs OMCLs. Ces résultats montrent une équivalence entre la méthode challenge et la méthode sérologique ANSM pour les 3 valences. La bonne reproductibilité entre les 3 opérateurs est également démontrée.

Une collaboration avec le PEI, seul OMCL avec l'ANSM qui utilise une méthode multiplex, est envisagée afin d'évaluer la robustesse de la méthode et son applicabilité à tout type de vaccin combiné.

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 et le lait maternel à usage thérapeutique. On y associe également les produits, anciennement dénommés produits thérapeutiques annexes (PTA), qui entrent en contact avec des produits issus du corps humain 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 de l'ANSM (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, bactériologique 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).

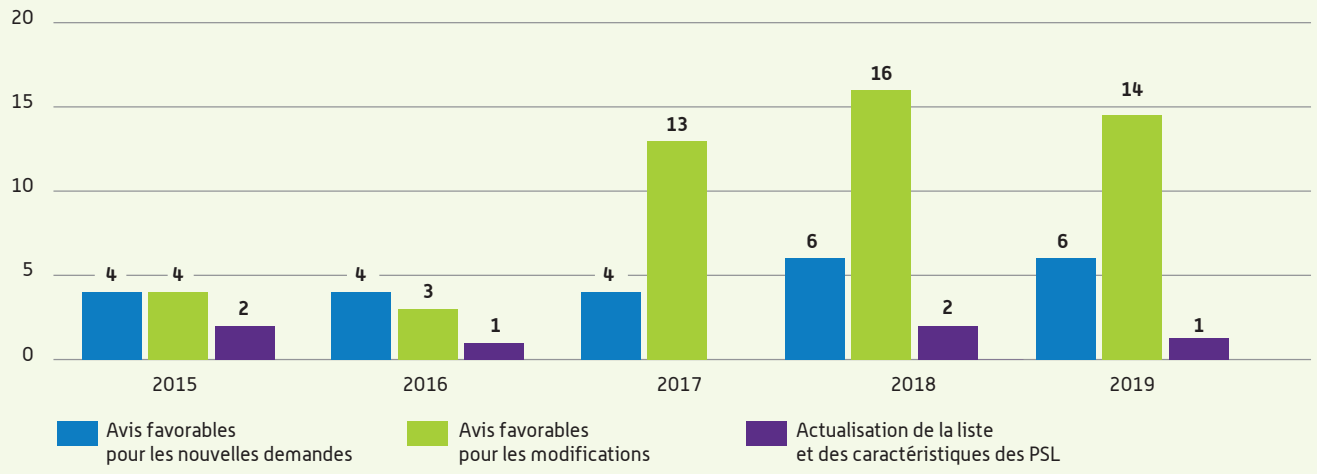
Les produits sanguins labiles (PSL) sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment des globules rouges, des plaquettes et du plasma. Parmi ces produits, on distingue les produits autologues, destinés au donneur lui-même, des produits homologues, 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[1].

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, etc.). 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.

(1) Lire aussi "La surveillance des produits sanguins", page 99.

DONNÉES 2019

AVIS RENDUS POUR DES PRODUITS SANGUINS LABILES



4

Nos ressources



sommaire



Regards croisés 166

Optimisation des processus internes et système de management intégré 168

La mise en œuvre du Schéma directeur des systèmes d'information et de la Donnée (SDSID) 173

Les ressources humaines 176

Le budget 180



Hélène Poirier
(DRH)

regards croisés



Raphaël Martin
(DSI)

Quel a été l'impact du nouveau COP dans la mise en œuvre de votre activité en 2019 ?

Raphaël Martin : *Le Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID) a été préparé en synchronisation avec le COP. Il est d'ailleurs annexé au COP et donc la Stratégie du SI et de la Donnée est bien en miroir avec les objectifs du COP. Le suivi du portefeuille projet annuel, qui est un des indicateurs de suivi du COP, officialise un exercice qui existait depuis quelques années.*

Hélène Poirier : *L'objectif d'amélioration de la qualité de vie au travail au service de la performance de l'établissement était déjà présent dans le COP précédent. Il a été précisé par de nouveaux indicateurs, notamment en ce qui concerne la prévention des risques psychosociaux, ainsi que le renforcement de la communauté managériale.*

En quoi “Stabiliser la performance et l’efficience de l’établissement” est une des pierres angulaires de la vie de l’Agence ?

H.P. : *Dans un contexte de ressources de plus en plus contraint et avec des missions qui ne cessent de s’accroître, il est indispensable de renforcer tous les gains d’efficience qui peuvent l’être. L’Agence étant avant tout un établissement de production intellectuelle, la performance interne de ses agents est primordiale. Les processus, l’organisation du travail, la répartition des rôles, sont bien sûr au service d’une performance toujours accrue. Mais surtout, nous sommes convaincus que si la qualité de vie au travail des agents continue à s’améliorer, leur performance s’améliorera également.*

R.M. : *Nous devons renforcer l’ensemble des moyens permettant de remplir ces objectifs de performance et d’efficience. Et bien évidemment, les RH et le SI sont les 2 principaux moyens à mettre en avant. L’optimisation des processus d’achat ou l’amélioration du pilotage des activités étant également des éléments forts d’optimisation des coûts.*

Parmi les activités/dossiers que vous avez gérés en 2019 quel(le)s sont celles/ceux qui auront été les plus marquant(e)s, soit du fait de la charge de travail impliquée, du caractère nouveau ou inattendu ou encore des conséquences qu’elles impliquent pour le travail de l’Agence ?

H.P. : *L’année 2019 a clairement été l’année de déploiement massif du télétravail au sein de l’Agence, avec presque 60% de collaborateurs télétravailleurs en fin d’année 2019. Dans un laps de temps très rapide, l’Agence a réussi à mettre à disposition des agents les outils nécessaires, à adapter ses processus pour permettre une partie de leur réalisation à distance, ou encore à faire évoluer ses modes de management en conséquence. Cela nous a permis de travailler en situation quasi-normale fin 2019 malgré les épisodes de grève : les agents ont pu très largement télétravailler et continuer à réaliser leurs missions.*

R.M. : *Effectivement, le déploiement du télétravail pour 300 agents complémentaires, fruit d’un travail collaboratif avec la DRH, est une étape majeure de la politique du travail à distance au sein de l’Agence.*

La mise en œuvre de la dématérialisation des demandes d’autorisations temporaires d’utilisation nominative de médicament (ATUn) qui représentent 25 000 demandes par an est un autre fait marquant de l’année.

Enfin, il faut retenir un renforcement de la sécurité des applications exposées à l’extérieur de l’Agence suite à des recommandations de l’ANSSI.

Durant l’année 2019 avez-vous préparé des actions dont la concrétisation ne sera visible qu’en 2020, si oui lesquelles ?

H.P. : *En termes de qualité de vie au travail, l’Agence a initié le déploiement de deux plans d’action ambitieux. Le premier est un plan d’action de prévention et de réduction des risques psychosociaux, qui comprend 51 actions. Elaboré grâce aux différents diagnostics et baromètres sociaux réalisés ces dernières années, il a vocation à mettre en place des actions très concrètes, en matière de communication, de management, d’organisation du travail, etc. afin de réduire ces risques et* in fine *d’améliorer la qualité de vie au travail. Ces actions seront particulièrement visibles en 2020.*

Le second est un plan d’action autour du handicap, tant dans l’accueil à l’Agence de nouveaux agents en situation de handicap, que de l’amélioration des conditions de travail des agents en situation de handicap ou en cours de reconnaissance. Nous pouvons encore largement améliorer la prise en compte du handicap à l’Agence et notre plan volontariste démontre tout notre souhait en la matière. Notre participation au Duoday en montre les prémices en 2019.

R.M. : *Les changements de l’organisation de la DSI ainsi que la rationalisation de nos prestataires devraient permettre un meilleur service rendu tant en interne qu’en externe.*

Quelles sont, selon vous, parmi les orientations engagées en 2019, celles qui auront le plus d’importance pour l’avenir de l’Agence ? Et pourquoi ?

R.M. : *Au regard de l’actualité, le pas en avant du télétravail initié en 2019 est un vrai avantage sur la capacité qu’a l’Agence à fonctionner en situation de crise et en cohérence avec les nouveaux modes de vie. Cela a un impact fort sur la qualité de vie au travail.*

H.P. : *Je partage l’avis de Raphaël. Cette possibilité de télétravailler pour une grande majorité des agents nous offre un avantage majeur. Supprimer les temps de transports réduit considérablement la fatigue. Mais le télétravail permet également l’expérimentation de nouvelles façons de travailler, le recrutement d’agents plus éloignés des 3 sites de l’Agence, l’opportunité de repenser nos espaces de travail, les relations entre les agents et l’Agence, etc. Ce mode d’organisation du travail, qui va continuer à se renforcer dans les années à venir, est particulièrement structurant pour notre fonctionnement.*

Optimisation des processus internes et système de management intégré

La politique qualité, une déclinaison du COP 2019-2023

La politique Qualité de 2019 a été alignée sur les 4 axes stratégiques du COP 2019-2023. Elle comporte 4 orientations, qui sont déclinées sur les processus au travers d'objectifs opérationnels et d'indicateurs de performance :

- **Poursuivre la politique d'ouverture de l'établissement et la mise à disposition des données publiques,** afin de renforcer nos liens avec les professionnels de santé et les patients et nouer un dialogue constructif,
- **Placer le patient au cœur de la gestion du risque,** de façon à réduire les risques associés aux produits de santé,
- **Renforcer le positionnement européen de l'Agence,** notamment pour faciliter et accélérer l'accès des patients aux innovations thérapeutiques encadrées par les règlements européens,
- **Conjuguer performance de l'établissement et qualité de vie au travail,** afin d'améliorer de façon continue la qualité de service aux usagers.

POLITIQUE QUALITÉ 2019

Forte de sa compétence scientifique et réglementaire, au niveau national comme au plan européen, l'agence s'engage, en 2019, dans une politique qui vise à recentrer son action sur la sécurité du patient, en le plaçant au centre de son organisation et au cœur de ses enjeux.

Cette politique s'inscrit dans la continuité des actions menées en 2018. Son inscription dans les axes stratégiques du contrat d'objectifs et de performance 2019-2023 lui garantit visibilité et stabilité dans le cadre du contrat qui unit l'établissement à l'Etat.

Les orientations de la politique qualité, pour 2019, découlent directement de ce contexte.

Elles visent à :

- **Poursuivre la politique d'ouverture de l'établissement et la mise à disposition des données publiques,** afin de renforcer nos liens avec les professionnels de santé et les patients et nouer un dialogue constructif
- **Placer le patient au cœur de la gestion du risque,** de façon à réduire les risques associés aux produits de santé
- **Renforcer le positionnement européen de l'Agence,** notamment pour faciliter et accélérer l'accès des patients aux innovations thérapeutiques encadrées par les règlements européens
- **Conjuguer performance de l'établissement et qualité de vie au travail,** afin d'améliorer de façon continue la qualité de service aux usagers

Notre investissement principal en 2019 visera en complément de la stratégie de communication et d'ouverture à la société, à renforcer la transparence et la valorisation de la donnée par des actions innovantes comme la mise à disposition des données, le développement de partenariats avec le Health Data Hub et la création en interne d'un data office.

Avec le comité de direction, je m'engage à veiller en permanence, dans le respect des obligations légales et règlementaires, à l'amélioration continue de notre Système de Management de la Qualité, certifié ISO 9001 sur le périmètre "Gérer le risque", à maîtriser les risques et à fournir les moyens nécessaires pour que celui-ci demeure efficace et porteur de valeur ajoutée pour nos publics.

Pour y parvenir et mettre en œuvre cette politique, je sais pouvoir compter sur l'engagement de la communauté managériale et de chacun d'entre vous.

Dominique Martin
Directeur général

Avril 2019

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

FAITS MARQUANTS

Une cartographie des processus qui évolue

La cartographie des processus a été optimisée en 2019, notamment grâce à la création du processus " Lutter contre les pénuries des médicaments". Cette évolution est représentative de l'engagement de l'Agence à garantir un accès aux soins pour les patients.

Chacun des 23 processus est conduit par un pilote, qui veille à la bonne mise en œuvre de son processus et qui est garant de sa performance et de son amélioration.

Un programme d'audits qualité

Un programme d'audits Qualité a été réalisé en 2019 sur l'ensemble des processus présents dans le périmètre de la certification "Gérer le risque", par un réseau de 34 auditeurs Qualité formés au référentiel ISO 9001 et à la méthodologie d'audit.

Les objectifs de ce programme étaient de :

- vérifier que les orientations de la politique Qualité et les axes stratégiques du Contrat d'objectifs et de performance sont déployés sur les processus,
- évaluer la performance des processus et identifier les opportunités d'amélioration,
- s'assurer que le Système de Management de la Qualité de l'Agence est conforme aux exigences métier et aux exigences de la norme ISO 9001 version 2015.

Le renouvellement du certificat ISO 9001 sur le périmètre "Gérer le risque"

L'ANSM a de nouveau prouvé son engagement dans sa démarche Qualité et a obtenu le renouvellement du certificat ISO 9001 en janvier 2020 sur le périmètre "Gérer le risque".

Aucune non-conformité ni point sensible n'ont été relevés.

Les points forts constatés lors de l'audit sont :

- l'orientation "patient", l'Agence est entrée dans une logique qui cherche à privilégier l'ouverture aux usagers,
- l'adaptation permanente de l'organisation à son environnement, aux besoins et demandes des usagers et des autorités,
- l'importance accordée au pilotage de processus à l'aide du suivi des indicateurs de performance,
- la robustesse des processus, qui résulte d'une bonne expérience des collaborateurs.

Ces conclusions démontrent l'étroite relation entre stratégie de l'établissement et activité quotidienne.

afaq ISO 9001 Qualité AFNOR CERTIFICATION

Surveiller les produits de santé
Traiter les situations à risque élevé
Contrôler les produits de santé
Inspecter
Lutter contre les pénuries des médicaments



COP 2019 2023

Diversifier les modalités de travail partenarial pour les adapter à la variété des situations et des attentes des parties prenantes

Indicateur n°3

Enquête de satisfaction des parties prenantes partiellement réalisée *(cible : enquête n°1 et création de l'échelle)*

Démarrage du projet "Accueil des usagers"

En 2019, le projet "Accueil des usagers" a été initié.

Les enjeux du projet sont de :

- garantir un niveau de service public en adéquation avec les attentes des usagers en matière de qualité et de délais de réponse à leurs sollicitations (Action publique 2022),
- garantir une amélioration continue de la qualité du service rendu aux usagers.

Les objectifs du projet sont de :

- proposer des leviers d'optimisation (processus, outils, organisation) permettant une gestion optimisée, différenciée et efficiente des sollicitations reçues (collecte, aiguillage, suivi / traçabilité, traitement, diffusion),
- être en capacité d'estimer la satisfaction des usagers (délais et qualité des réponses de l'ANSM), dans le cadre de la Démarche Qualité de l'Agence (Certification ISO 9001).

Maintenir un niveau d'exigence élevé de maîtrise des risques en matière de déontologie et de lutte anti-corruption

Afin d'améliorer la maîtrise des risques (métier, déontologique et de non probité) conformément aux recommandations des corps de contrôle, l'Agence a mis en œuvre une politique de contrôle interne selon la méthodologie suivante :

- identification des risques opérationnels dans chaque processus de la cartographie générale de l'Agence,
- identification des niveaux de contrôle adaptés (1, 2) y compris la mise en place d'audits internes (contrôle de niveau 3),
- mise en œuvre et évaluation des résultats prévus pour 2020 pour vérifier la juste couverture des risques identifiés, notamment dans le cadre de la politique qualité.

La mise en œuvre de cette politique sera à accompagner d'une réflexion sur sa gouvernance et un dimensionnement adapté.

Enquêtes de satisfaction menées auprès des usagers

Afin d'évaluer le niveau de satisfaction des usagers de l'ANSM et de recueillir leurs attentes, une première série d'enquêtes qualitatives a été réalisée au cours de l'année 2019.

Ce dispositif global d'écoute est un véritable outil de pilotage pour sa stratégie d'ouverture et permet à l'Agence de répondre aux enjeux de certification ISO 9001 dans le cadre de sa démarche qualité.

Mise en place du dispositif “Lanceur d’alerte”

Afin de faciliter la déclaration des signalements faits par les lanceurs d’alerte et de renforcer leur suivi, l’Agence a mis en place en février 2019 une procédure via une adresse spécifique : **lanceur.alerte@ansm.sante.fr**

Cette procédure s’inscrit dans le cadre de la loi n°2016-1691 du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique (Loi dite “Sapin 2”).

L’adresse **lanceur.alerte@ansm.sante.fr** accessible depuis la page d’accueil du site internet de l’ANSM, permet à toute personne qui en a personnellement connaissance de signaler facilement toute violation grave d’une loi ou d’un règlement ou toute menace grave à l’intérêt général, concernant des produits de santé ou à finalité cosmétique destinés à l’Homme ou des activités relevant du champ de compétence de l’ANSM. Il peut s’agir par exemple de pratiques non conformes d’un opérateur intervenant sur ces produits (fabricant, distributeur par exemple) ou de toute menace grave pour la santé publique liée à un produit de santé.

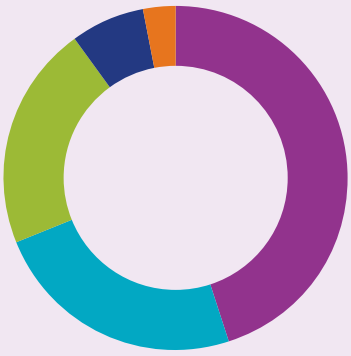
Les suites données par l’Agence à ces signalements peuvent être diverses : déclenchement d’une inspection, analyse d’un produit par les laboratoires de contrôles de l’Agence, vérification des dossiers initialement soumis par les opérateurs, etc.

DONNÉES 2019

221 **signalements ont été reçus par l’ANSM en 2019**

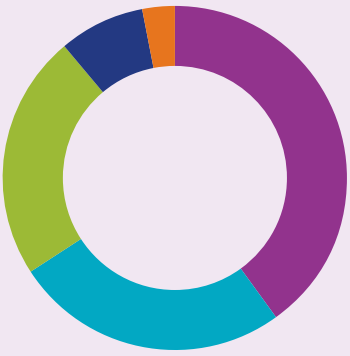
dont plus de la moitié a été traitée selon la procédure “lanceurs d’alerte”, les autres relevant d’autres procédures (vigilance, rupture notamment) ou ne relevant pas de la compétence de l’ANSM et ayant à ce titre été transmis aux administrations compétentes.

CATÉGORIE DE PRODUITS CONCERNÉS PAR LES SIGNALEMENTS REÇUS



- 45% Médicaments
- 24% DM - DMDIV
- 21% Cosmétiques
- 7% Autres (hors ANSM)
- 3% Autres (ANSM)

ORIGINE DES ALERTES



- 40% Salarié/sous-traitant/prestataire
- 26% Particulier
- 23% Professionnel de santé
- 8% Autres
- 3% Association

La politique de modernisation de l'Agence

La politique de modernisation de l'Agence, lancée en 2015, s'est poursuivie en 2019 comme en témoigne la constitution du portefeuille de projets.

Projets prioritaires :

- Data office
- Publication des données
- Dématérialisation
- Politique d'archivage
- Courrier citoyen / Accueil des usagers
- Ouverture de l'Agence aux usagers
- Renforcement Analyse de risque
- Guichet innovation et orientation
- Renforcement de l'expertise

Ces 9 projets prioritaires résonnent avec les enjeux majeurs de l'Agence.

Les projets prioritaires sont désormais identifiés dans le programme de travail afin de simplifier le dispositif de pilotage de l'établissement, entrainant la suppression du portefeuille projet à partir de l'année 2020.

L'activité d'audit interne

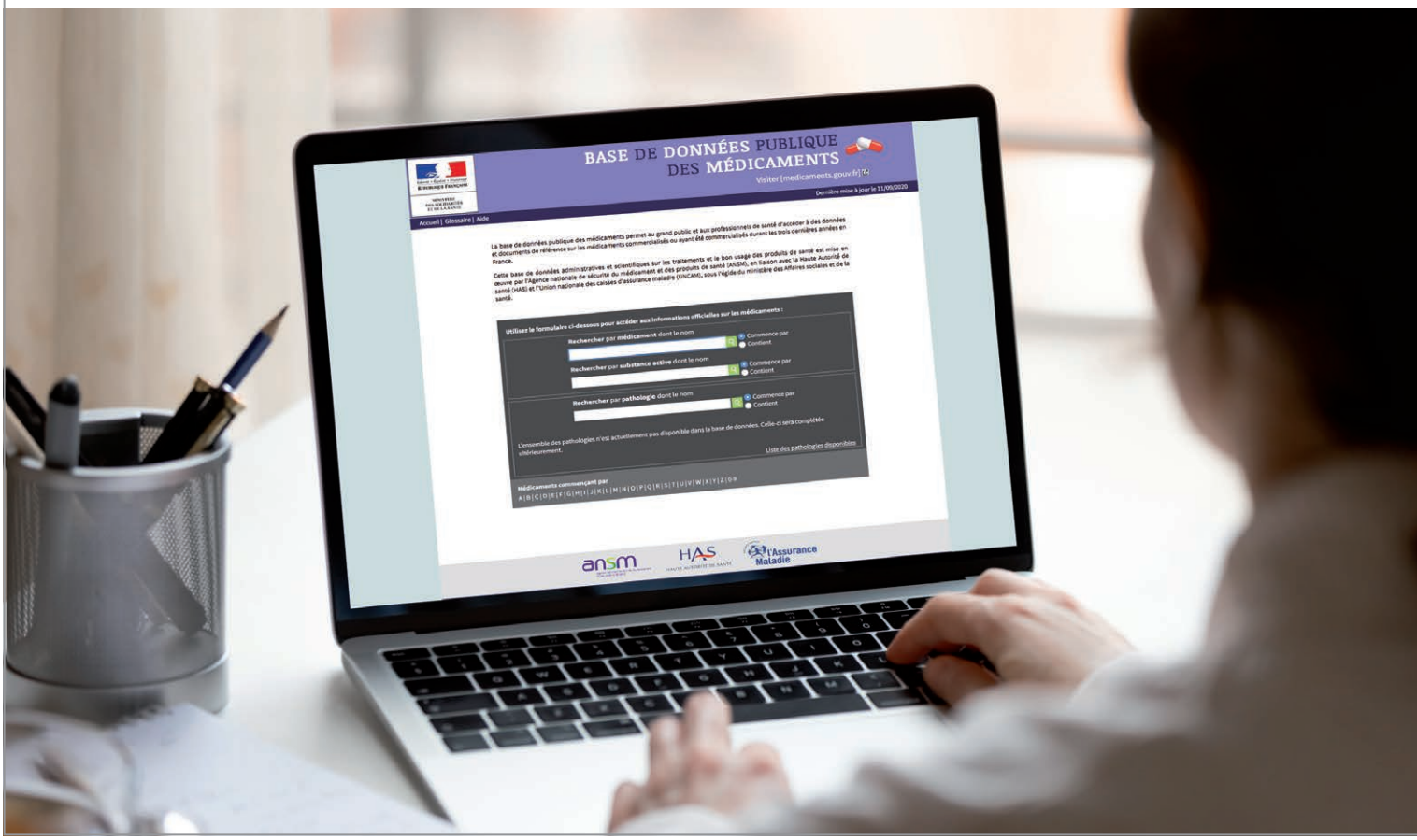
Le programme annuel 2019 suivant a fait l'objet d'un vote auprès du Comité d'audit interne et du Conseil d'Administration :

- audit organisationnel du pôle Infrastructure SI,
- audit organisationnel sur la sécurisation du risque déontologique,
- audit organisationnel de la gestion de crise,
- audit européen de suivi du processus de pharmacovigilance,
- audit du processus de contrôle de la mise à jour des DI,
- audit organisationnel de l'activité européenne,
- audit sur le dispositif de contrôle interne budgétaire et comptable.

La réalisation de ce programme annuel est suivie au travers d'un indicateur de performance dont le résultat est de 100% pour 2019.

Par ailleurs, les recommandations issues des audits sont suivies par le biais de plans d'action pilotés par les directions sous validation du service d'audit interne.

Ces plans contribuent ainsi à la mise en place concrète d'évolutions et participent à l'amélioration continue de l'Agence.



La mise en œuvre du Schéma Directeur des Systèmes d'Information et de la Donnée (SDSID)

Une vision stratégique de l'évolution des SI pour les 5 prochaines années

Le Schéma Directeur des Systèmes d'Information et de la Donnée (SDSID) 2019-2023 a été adopté par le Conseil d'Administration du 14 mars 2019 et signé le 23 mai 2019 entre l'État, représenté par Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé et Dominique Martin, directeur général de l'ANSM.

Le SDSID 2019-2023 est un document de cadrage annexé au Contrat d'objectifs et de performance (COP) 2019-2023. Il trace les lignes d'actions prioritaires en cohérence avec la vision stratégique de l'Agence, sa dynamique de modernisation et de valorisation des données dont elle dispose pour ses missions.

Il répond aussi aux objectifs de la loi pour une République numérique du 7 octobre 2016 et du programme Action Publique 2022 pour améliorer la qualité des services publics, offrir un environnement de travail modernisé et optimiser les moyens.

Le SDSID est construit autour de 5 objectifs stratégiques :

- Inscrire la donnée au cœur des enjeux sanitaires et de santé publique en la mettant au profit des utilisateurs, des métiers et de l'écosystème,
- Assurer une maîtrise du SI et des données pour répondre aux besoins de tous les usagers et parties prenantes,
- Corréler l'efficacité et l'efficience de la fonction SI pour répondre aux ambitions de l'Agence,
- Inscrire le SI et les données dans une dynamique d'innovation afin d'accompagner l'évolution des pratiques numériques et sociétales,
- Valoriser l'Agence et son action en matière de santé publique *via* le SI et les usages de la donnée en suivant une logique collaborative et ouverte aux partenaires extérieurs.

Ces 5 objectifs stratégiques sont déclinés en 13 objectifs opérationnels, 29 actions et 16 indicateurs de suivi, de nature qualitative ou quantitative, permettant de suivre sa mise en œuvre et de rendre compte de son état d'avancement.

FAITS MARQUANTS

Mise en place d'une zone d'hébergement sécurisée pour le système d'information

Suite à un audit de l'ANSSI (Agence Nationale de la Sécurité des Systèmes d'Information), la décision a été prise de réviser une partie de l'infrastructure d'hébergement de l'ANSM pour protéger les applications accessibles sur internet. Une réflexion a été conduite afin de trouver le meilleur compromis entre sécurité et coût de mise en œuvre de cet espace sécurisé, aussi appelé DMZ (Demilitarized zone). Ce renfort d'infrastructure est techniquement complexe et innovant. Basé sur des matériels et logiciels de nouvelle génération, il assure une étanchéité parfaite entre nos serveurs visibles depuis internet et les serveurs centraux.

Les conditions de fonctionnement vont au-delà des recommandations ANSSI et la sécurité est accrue. Cette opération permet de présenter un service d'applications renforcé en matière de protection réseau avec des outils d'alerte et de surveillance.

Évolution de l'application "Base de données publique des médicaments"

La base de données publique des médicaments permet au public ainsi qu'aux professionnels de santé de consulter les données et documents de référence sur les médicaments actuellement commercialisés en France ou qui l'ont été ces 5 dernières années. Elle a été créée en 2013 pour apporter une source d'information unique et gratuite sur le médicament. Elle est alimentée par les données de l'ANSM, de la Haute autorité de santé (HAS) et de l'Assurance maladie sous le pilotage du ministère chargé de la Santé.

DONNÉES 2019

+ de **24**	mises en production réalisées à l'ANSM (hors hébergements externes)
+ de **130**	applications exploitées chaque jour et réparties sur 366 serveurs virtuels (90 physiques)
+ de **1 500**	postes utilisateurs en maintenance
+ de **9 000**	assistances et 3 600 demandes utilisateurs dans l'année

FAITS MARQUANTS (Base de données publique des médicaments)

L'ANSM en assure la coordination fonctionnelle et technique.

Il était possible jusqu'à présent de rechercher un médicament *via* son nom ou la substance active qui le compose.

L'évolution apportée par la nouvelle version en 2019 a ajouté une fonctionnalité de recherche par pathologies associées aux médicaments. Cette évolution répond à la demande de la ministre des Solidarités et de la Santé qui avait annoncé cette mesure à l'occasion de la remise du rapport d'information sur le médicament en septembre 2018. Parallèlement à la construction des spécifications fonctionnelles, tout un travail de partage d'informations et d'échanges a été mis en œuvre entre l'ANSM et la CNAM (référentiel Thesorimed) afin de définir la centaine de pathologies à mettre en ligne dans un premier temps et y associer les médicaments.

L'ANSM a su répondre aux attentes de la tutelle ainsi que des utilisateurs de l'application. Cela illustre la capacité de l'Agence à mobiliser l'ensemble de l'équipe projet, à proposer une communication renforcée et à mettre en place un pilotage quotidien permettant de maintenir le planning.

Travaux sur la réduction de la dette technique et maîtrise de son obsolescence

En 2019, plusieurs projets ont été lancés permettant de réduire la dette technique. Les montées de versions de l'annuaire, des équipements de filtrage du réseau et des logiciels d'accès sécurisé en sont les projets les plus marquants. La mise en place des premières briques d'un outil permettant de lister l'ensemble des équipements infrastructure et leur état d'obsolescence (CMDB) permet désormais de mieux anticiper les projets d'obsolescence. Enfin, les choix poussés par la stratégie applicative, qui favorisent les applications de type "Saas" (Software As A Service) ou de type "Low Code" (paramétrage plutôt que développement), évite de recréer de la dette et de maîtriser l'obsolescence de ces applications (Chronos, Sirhius…).

Poursuite du déploiement du télétravail

Après le succès 2018 du déploiement du télétravail, 2019 s'inscrit dans la droite ligne de 2018 avec la poursuite du déploiement de nouveaux postes de télétravail pour arriver, à fin 2019, au doublement du nombre de télétravailleurs.

L'ANSM et la DSI ont déployé entre avril et octobre 2019 :

- 270 nouveaux PC portables,
- 300 nouveaux comptes d'accès à l'Agence en télétravail de manière sécurisée (VPN).

La poursuite du déploiement du télétravail s'est déroulée comme prévu et a permis d'améliorer la qualité de vie au travail, mais aussi de développer la capacité collective à faire face à des situations de crises en permettant aux agents d'assurer les missions de l'Agence en cas d'impossibilité d'accéder aux locaux de l'ANSM.

Fin 2019, 600 agents étaient en capacité de télétravailler.



COP 2019 2023

Adapter l'organisation pour améliorer la performance

Indicateur n°19

80% du portefeuille annuel de projets SI réalisé
(socle 80% - cible 100%)

Préfiguration d'une nouvelle organisation DSI

Le bilan de réalisation du portefeuille des projets SI 2018 ainsi que les audits internes réalisés ont montré la nécessité d'améliorer le taux de réalisation du portefeuille des projets SI. Ces différentes réflexions ont conduit la DSI à proposer une nouvelle organisation qui permette de séparer les ressources associées aux projets des ressources associées à la maintenance et aux services informatiques et de sécuriser les réflexions sur l'architecture principale des systèmes.

La première mesure a été de mettre en place un poste de responsable de la stratégie technologique permettant d'assurer un rôle de conseil auprès du DSI en lien avec la stratégie du SDSID.

La seconde action a été de lancer la préfiguration d'une nouvelle organisation des pôles "Etudes et projets" et "Projet transverse et architecture" qui permette de sécuriser la réalisation du portefeuille projet et d'industrialiser la gestion de la MCO. La préfiguration a aboutie à une proposition d'organisation en 2 pôles – "Gestion des Projets" et "Maintenance et Services" – dont la date de mise en œuvre est programmée pour le premier trimestre 2020.

Les différents travaux sur la préfiguration ont été salués pour leur qualité et pour la prise en compte des contraintes et objectifs de la Direction générale et de la DSI.

Et encore

Les mises en production les plus notables de l'année :

- Mise en production de l'application de demandes dématérialisées d'ATUn e-Saturne, permettant la dématérialisation des demandes d'ATU nominatives
- Mise en production de l'application de gestion des congés CHRONOS
- Mise en œuvre de la première double authentification sur une application de l'ANSM, en l'occurrence sur l'application SIRHIUS du CASAR
- Déploiement de plusieurs applications d'exploration de données et d'indicateur d'activité avec l'outil QlikView qui regroupe dans une seule et même application les données pertinentes issues de différentes applications Métier
- Déploiement d'une nouvelle version de l'application EURS, application informatique qui permet de recevoir les soumissions électroniques des dossiers d'AMM en provenance des établissements pharmaceutiques

Les ressources humaines

L'ANSM a engagé depuis 2015 la mise en œuvre d'un Schéma directeur des ressources humaines (SDRH) qui fait le lien entre les grandes orientations stratégiques de l'établissement, notamment celles inscrites dans le Contrat d'objectifs et de performance (COP), et la politique de ressources humaines.

Il a pour ambition de permettre à chaque agent de se projeter dans l'environnement collectif de l'Agence afin de répondre aux enjeux de service public pour les usagers de la santé et de la sécurité sanitaire.

Voté par le Conseil d'administration du 12 mai 2016, il comprend 4 axes stratégiques :

- Axe 1 : faire du travail collaboratif la force de l'Agence.
- Axe 2 : consolider les pratiques managériales et les orienter vers l'accompagnement de l'efficacité professionnelle collective et individuelle.
- Axe 3 : accompagner le développement professionnel collectif et individuel et anticiper les évolutions des métiers (en qualité et en nombre).
- Axe 4 : favoriser le développement d'un environnement de travail respectueux permettant l'expression du professionnalisme collectif et individuel.

L'année 2019 a permis de concrétiser des projets sur l'ensemble de ces axes.

FAITS MARQUANTS

Un déploiement massif du télétravail en 2019

Une expérimentation du télétravail depuis 2018, auprès d'une centaine d'agents, avait démontré l'efficacité de ce mode d'organisation au sein de l'Agence. En 2019, en concertation étroite avec les représentants du personnel, la Direction générale a fait le choix de déployer très largement le dispositif, qui s'inscrit dans l'axe 4 du COP. Cette démarche a permis à l'ensemble des collaborateurs qui le souhaitaient, sous réserve que leurs activités soient télétravaillables, de télétravailler à hauteur d'un jour par semaine en moyenne. La campagne 2019 a rencontré un large succès, avec 55% d'agents (soit 551 agents) qui pratiquent le télétravail en fin d'année.

Les avantages de ce nouveau mode d'organisation sont multiples pour l'Agence et pour les agents. Les questionnaires renseignés par les agents et par les managers s'accordent sur l'amélioration de la qualité de vie au travail des agents, au service d'une efficacité accrue. Pas un agent n'a souhaité quitter le dispositif à ce jour ! Le principal avantage exprimé est bien sûr la suppression des temps de transports, mais l'évolution positive des relations de travail et le renforcement de la motivation sont également soulignés.

Par ailleurs, il s'agit d'un facteur d'attractivité important, comme en témoignent quelques recrutements d'agents en dehors du bassin d'emploi habituel de l'Agence cette année, qui peuvent se projeter sur un poste à Saint-Denis, à Lyon ou à Vendargues quelques jours par semaine.

Le déploiement du télétravail a été rendu possible par le remplacement de l'ordinateur fixe par un ordinateur portable pour les agents télétravailleurs. Cette mobilité facilite les interactions et les modes de travail au sein même de l'Agence. Si l'Agence a privilégié un accès du télétravail au plus grand nombre rapidement, ce déploiement se fait progressivement en termes de nombres de jours. Un jour fixe de télétravail maximum par semaine, cela permet une adaptation progressive de nos modes d'organisation et de management. Les inspecteurs, déjà nomades et rôdés à l'exercice du travail à distance, peuvent quant à eux télétravailler jusqu'à 5 jours par mois, de façon plus souple. Le lundi a été choisi en 2019 comme jour non télétravaillé, ce qui a permis de conserver des temps de présence de tous sur site, pour favoriser le travail transversal. Des actions de sensibilisation ont été proposées à tous les télétravailleurs ainsi qu'à leurs managers. En effet, même si cela ne semble pas si complexe, il est toujours bon de rappeler les bonnes postures, les bons réflexes, d'inciter à la déconnexion, etc.

Ce dispositif a par ailleurs été largement plébiscité en interne et s'est avéré très utile pour ceux qui ont pu en bénéficier, notamment en décembre, pendant les grèves de transport. Avec une part importante des agents qui se rendent sur le site de Saint-Denis en transports en commun, l'Agence a autorisé jusqu'à 3 jours de télétravail par semaine pendant cette période, ce qui a facilité le quotidien d'une grande partie des agents et a permis la réalisation des missions dans des conditions quasi-normales. La bonne collaboration entre les ressources humaines et les systèmes d'information a, dans ce cadre, permis l'équipement de nouveaux agents dans des délais très contraints afin de permettre au plus grand nombre des modalités de travail facilitantes.

Il s'agit d'une belle avancée en matière de qualité de vie au travail. Il y a fort à parier que de nouveaux agents qui ne s'étaient pas portés candidats en 2019 souhaitent devenir télétravailleurs en 2020. Et nous savons déjà qu'une partie des agents attend impatiemment un déploiement encore plus massif, avec un accroissement du nombre de jours de télétravail par semaine.



COP 2019 2023

Améliorer la qualité de vie au travail pour renforcer la performance interne

Indicateur n°23

61 % du plan d'action RPS réalisé *(cible 50 %)*

Indicateur n°24

55 % d'agents en télétravail *(cible 25 %)*

La mise en place et le déploiement d'un plan d'action handicap

Afin de poursuivre sa démarche d'accompagnement des personnes en situation de handicap, l'Agence a souhaité se doter d'un plan d'action handicap.

Voté par le CHSCT, ce plan d'action a pour vocation de poursuivre et d'étoffer les mesures en faveur du maintien en emploi des personnes en situation de handicap, mais également d'orienter la politique de recrutement afin de favoriser l'accueil d'agents en situation de handicap. Cela se traduit par des actions concrètes visant par exemple à accompagner les agents en situation de handicap dans leur démarche de reconnaissance, à conclure des partenariats avec CAP Emploi ou à identifier les possibilités d'amélioration de l'accessibilité de nos locaux.

Par ailleurs, des actions de sensibilisation de l'ensemble des agents ont été menées dans le cadre de la semaine européenne de l'emploi des personnes en situation de handicap. Après la mise en ligne de vidéos d'agents volontaires en 2018, la semaine a été consacrée cette année aux troubles DYS, avec des sensibilisations autour de la dyslexie, de la dyspraxie, de la dyscalculie, de la dysphasie et des troubles de l'attention.

L'Agence a également participé en mai au Duoday, qui consiste à accueillir des personnes en situation de handicap et de former des duos avec des collaborateurs volontaires. Des binômes ont été constitués à l'ANSM en vue de cette journée d'échange, pour dépasser les préjugés liés au handicap, favoriser l'inclusion et partager des compétences.

Conscient que l'intégration de la diversité est l'affaire de tous, il est important de poursuivre la démarche de communication auprès des agents.

La mise en place et le déploiement d'un plan d'action de lutte contre les risques psychosociaux

L'amélioration de la qualité de vie au travail et la prévention des risques psychosociaux sont des objectifs déterminants au regard des évolutions tant règlementaires qu'organisationnelles résultant du Contrat d'objectifs et de performance (COP) et du programme de travail de l'Agence. Dans ce cadre, un plan d'action relatif aux RPS a été co-élaboré avec les partenaires sociaux et voté par le CHSCT en juillet afin de répondre aux problématiques internes et ainsi améliorer la qualité de vie au travail à l'Agence. Comportant 51 actions, et orienté autour de 6 thématiques (communication, organisation des acteurs de la santé et de la prévention, organisation du travail, management, sens et valeurs, agressions et violences), il vise à réduire et prévenir la survenue des risques psychosociaux à l'ANSM.

Extension du réseau de prévention

L'extension du réseau de prévention de l'Agence est justement une des actions qui a été mise en place dans le cadre du déploiement du plan de prévention des RPS. En concertation avec les organisations syndicales, le choix a été fait d'augmenter les effectifs dédiés au réseau de prévention afin de garantir une meilleure prise en compte des différents risques sur tous les sites de l'ANSM. Il est désormais composé de 8 assistants de prévention (pour 10% de leur temps de travail), coordonnées par un conseiller de prévention (pour 20% de son temps de travail), ce qui représente donc 1 équivalent temps plein au service de la prévention des risques professionnels. Ce réseau a notamment en charge la mise à jour du document unique d'évaluation des risques professionnels et joue un rôle de conseil auprès de la Direction générale.

Communication interne : accompagner les évolutions et donner du sens

La stratégie de communication interne s'articule autour de quatre axes institutionnels majeurs :

- Donner du sens et dégager de la fierté
- Accompagner la politique de modernisation de l'ANSM et porter ses valeurs
- Favoriser la compréhension et aider à la prise de recul
- Accompagner la qualité de vie et fédérer le collectif

En lien avec l'adoption du Contrat d'objectifs et de performance et du Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée qui lui est annexé, un plan d'action a été déployé pour expliquer la stratégie de l'établissement et sa résonance au plus près des activités du quotidien, dans la perspective de l'audit de surveillance pour le renouvellement de la certification ISO 9001.

Dans cette dynamique, l'ensemble des projets en lien avec la stratégie d'ouverture de l'établissement a été accompagné : ouverture aux usagers, réforme des instances scientifiques, ouverture des données, hackathon sur les erreurs médicamenteuses qui a fortement mobilisé les agents de l'ANSM en qualité de mentors pour accompagner les étudiants.

L'Agence a également poursuivi son cycle de conférences internes pour accompagner les situations stratégiques ou sensibles. À ce titre, elle est revenue sur des séquences d'actualité qui ont plus particulièrement marqué l'année.

Une attention particulière a été également portée à la valorisation des métiers et aux archives de l'Agence avec la découverte d'archives historiques datant des 19ème et 20ème siècles. Une exposition à l'occasion de la cérémonie des vœux 2020 leur a été dédiée.

Poursuite de la rénovation des locaux de l'Agence

Les opérations de rénovation immobilière sur le site de Saint-Denis - Pleyel sont constituées par :

- les travaux de climatisation de l'ensemble des locaux pour permettre la protection contre les nuisances sonores des travaux de la tour Pleyel et plus largement dans l'ensemble du quartier Pleyel qui rendront difficile l'ouverture des fenêtres,
- création d'un nouvel escalier de secours pour permettre à l'Agence de continuer à exploiter ses salles de réunion du rez-de-chaussée du bâtiment C-D, le précédent ayant été rendu impraticable du fait des travaux de déconstruction d'infrastructures sur le site de la tour Pleyel,
- l'amélioration de la voirie dans la cour intérieure,
- les travaux d'aménagement des 1er et 3ème étages du bâtiment principal pour l'installation du CPSE d'une part, et de la direction de la communication et de l'information et du CASAR d'autre part.

Pour ce qui est du site de Vendargues, l'acquisition de ce site en 2018 a nécessité dès 2019 la mise en place d'un plan d'investissement pour faire face aux premiers travaux les plus urgents de réhabilitation des locaux, comme :

- des travaux de génie climatique, notamment la fourniture et l'installation de ventilo-convecteurs dans les salles de réunion, devenus non conformes à la règlementation en vigueur,
- la mise à niveau du système de sécurité incendie et de sécurisation de la périmétrie du site et de ses locaux,
- les travaux de désamiantage du bâtiment administratif,
- le retrait des revêtements de sol et muraux et la réfection des peintures du RDC du bâtiment administratif.

Enfin, pour ce qui concerne le site de Lyon, le travail avec l'ANSES s'est poursuivi pour boucler le plan de financement avec les collectivités locales pour la construction de nouveaux laboratoires, mutualisés entre les deux agences, sur le site de l'ANSES à Lyon.

Et encore

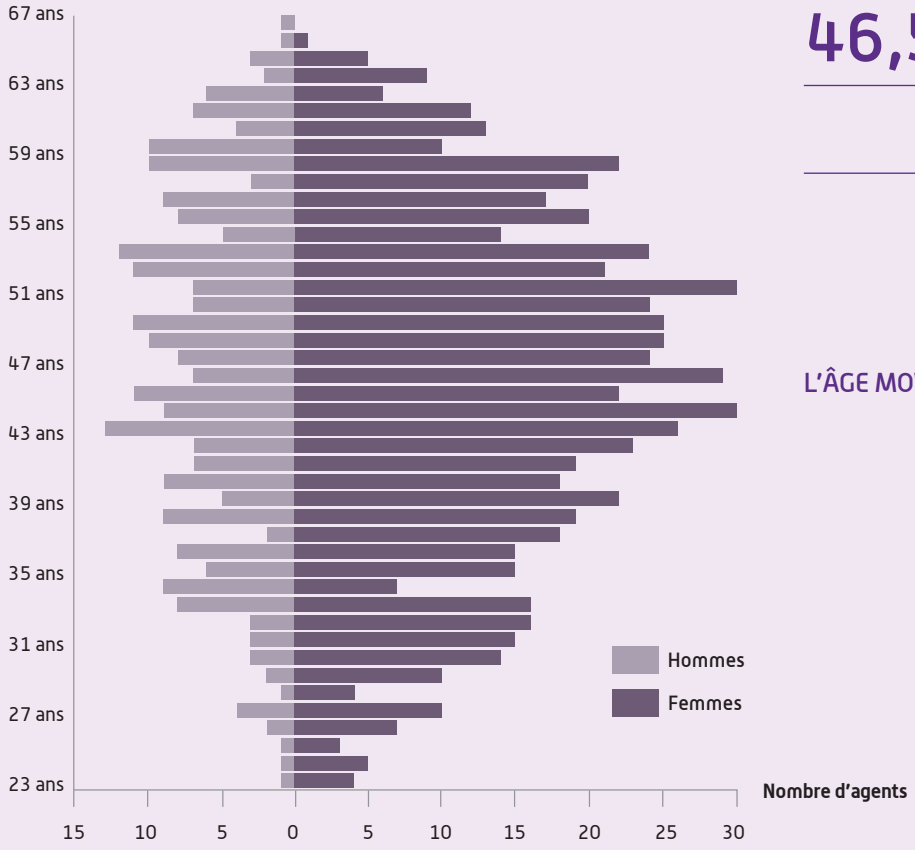
- Développement de la culture managériale et harmonisation des pratiques
- Enrichissement des parcours de professionnalisation permettant la montée en compétence des nouveaux arrivants
- Poursuite de la politique d'accueil d'apprentis, avec 14 apprentis en 2019
- Renforcement des mesures destinées à prévenir le risque déontologique
- Sécurisation des processus de gestion des ressources humaines, dans une perspective de simplification et d'amélioration de la qualité du service rendu aux agents
- Formalisation des processus RH dans le cadre de la politique qualité
- Enrichissement de la qualité du dialogue social et renforcement des temps de discussion avec les représentants du personnel
- Informatisation de la gestion des absences

DONNÉES 2019

ÉVOLUTION DES EMPLOIS AUTORISÉS SUR 3 ANS

ETPT autorisés	2017	2018	2019
Sous plafond	956,75	935	912
+/-	-12,75	-21,75	-23

LA PYRAMIDE DES ÂGES DU PERSONNEL SOUS PLAFOND AU 31 DÉCEMBRE 2019



91 % des agents sont contractuels et **9%** fonctionnaires

46,5 ans est l'âge moyen des agents

72 % de femmes à l'Agence, ce qui est constant depuis 3 ans

51 % des personnels de direction sont des femmes en 2019 (féminisation des emplois de direction)

L'ÂGE MOYEN DE DÉPART EN RETRAITE

63,9 ans
pour les agents contractuels

63,3 ans
pour les agents fonctionnaires

FORMATION

87 % de taux d'accès du personnel aux formations

3 613 jours de formation

3,66 jours de formation en moyenne par agent formé

14 apprentis accueillis

Le budget

Pour 2019 le niveau de subvention pour charge de service public est resté stable par rapport à 2018 avec un montant de près de 116,5 M€, soit une diminution limitée à -105 855€. Ce niveau de subvention pour charge de service public a permis de voter un budget à l'équilibre et donc sans prélèvement sur le fonds de roulement.

La gestion 2019 s'est déroulée sans modification du budget initial voté. L'exécution budgétaire 2019 s'élève à 123,70 M€ en autorisations d'engagement (AE) et 120,55 M€ en crédits de paiement (CP) pour un budget initial de 126,58 M€ en AE et 127,13 M€ en CP, soit un taux de consommation de 98% en AE et 95% en CP. Il en résulte un solde budgétaire positif de 5,714 M€, soit 4,5% du budget ouvert.

Au compte financier 2019, la reconstitution du fonds de roulement se poursuit, celui-ci s'établissant à 31,11 M€. Ce qui porte le ratio de couverture des dépenses mensuelles à 3,3 mois.

FAITS MARQUANTS

Vers une trajectoire pluriannuelle du financement de l'Agence

Plusieurs audits et contrôles se sont succédés au début de l'année 2019, parmi lesquels on peut distinguer l'enquête réalisée par la Cour des comptes à la demande du Président de la Commission des affaires sociales du Sénat.

Dans ses conclusions, elle relève en particulier que le modèle de financement de l'ANSM au moyen d'une subvention pour charge de service public de près de 92 % de ses recettes "la distingue de la plupart des autres agences européennes de sécurité sanitaire, dont les budgets reposent majoritairement, non sur une subvention, mais sur des droits et redevances acquittés par les industriels et/ou sur leurs ressources propres".

Elle suggère que "pour remédier à l'imprévisibilité de ses ressources et éviter tout effet d'attrition sur son activité, il est nécessaire de définir une trajectoire pluriannuelle de la subvention de l'État à l'ANSM, en lien avec des objectifs stratégiques, notamment de croissance de l'activité. Cette trajectoire pluriannuelle de moyens pourrait être discutée par le Parlement à l'occasion de l'examen de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), comme le prévoient les projets de loi de finances et de financement de la sécurité sociale pour 2020 actuellement en cours de discussion. Les objectifs stratégiques permettant de définir cette trajectoire pourraient quant à eux être définis dans le Contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'Agence, sur le modèle des conventions d'objectifs et de gestion des branches de sécurité sociale. Cette évolution doit s'accompagner de la poursuite et de la réorientation de l'effort d'économies engagé par l'ANSM".

Dans la lignée de ces préconisations, la loi de finances pour 2020 a prévu, à compter de 2020, le transfert du financement de l'ANSM depuis le budget de l'Etat (Mission santé, programme 204) vers celui de l'Assurance maladie. D'autre part, le COP 2019 - 2023 de l'Agence intègre les objectifs à atteindre et décline les actions pour y parvenir.

DONNÉES 2019

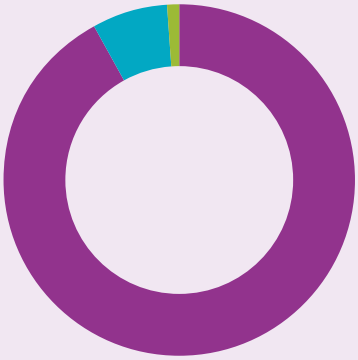
LES RECETTES

ÉVOLUTION DES RECETTES DE L'ANSM DEPUIS 2014 (EN K€)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Subvention État	103 176	113 160	111 786	109 807	116 598	116 481
EMA	8 597	8 198	4 270	8 564	8 200	8 550
Apurement taxes et redevances	4 937	849				
Autres produits de gestion courante	5 640	3 750	319	1 162	1 321	1 237
Total des recettes de fonctionnement	122 350	125 957	116 375	119 533	126 119	126 268

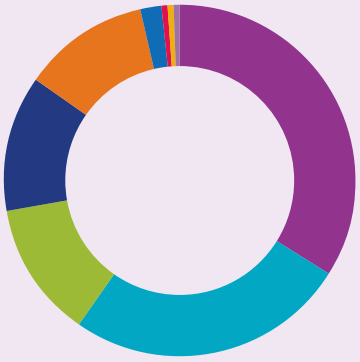
La subvention pour charge de service public, versée par l'État, représente 92 % des recettes de fonctionnement de l'ANSM. Elle s'élève à 116 481 029€ en 2019, soit un montant équivalent à la subvention allouée en 2018. Les recettes propres, quant à elles, sont principalement constituées des recettes versées par l'EMA en contrepartie des travaux réalisés par l'ANSM.

TYPOLOGIE DES RECETTES AU COMPTE FINANCIER 2019



- 92% Subvention État
- 7% EMA
- 1% Autres produits de gestion courante

RÉPARTITION DES RECETTES DE L'EMA PAR TYPES DE TRAVAUX EFFECTUÉS PAR L'ANSM



- 34% Variations
- 25,7% Taxe annuelle
- 12,6% Nouvelles demandes d'AMM
- 12,4% Avis scientifiques
- 11,7% Pharmacovigilance PSUR et PASS
- 1,9% Inspection
- 0,7% Renouvellement
- 0,6% Validation de traduction
- 0,3% Extension de gamme

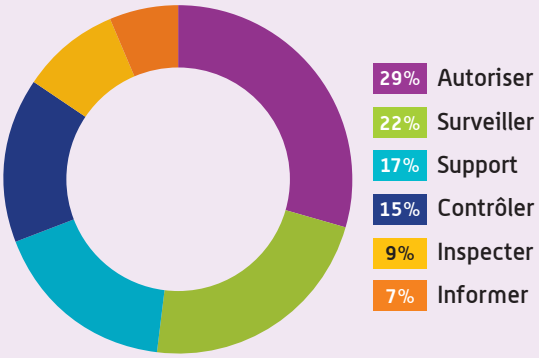
En 2019, dans le cadre de l'activité européenne centralisée, l'Agence a évalué 19 dossiers de nouvelles demandes ou extension d'AMM (+ 73 % par rapport à 2018), 84 demandes de variation de type II ou renouvellement d'AMM (+ 5 %), 64 dossiers de procédures PRAC (- 9 %) et a rendu 76 avis scientifiques (+ 7 %). Le positionnement de la France est conforté avec 9,2 % du portefeuille des procédures centralisées, majoritairement en oncologie, infectiologie et neurologie. La prise de nouvelles demandes chaque année entraîne une augmentation linéaire des procédures de maintenance (extensions de gamme, pharmacovigilance PSUR et PASS) dans les années qui suivent, notion intégrée au modèle économique afin d'anticiper sur les 10 ans à venir l'accroissement des ressources humaines nécessaires.

LES DÉPENSES

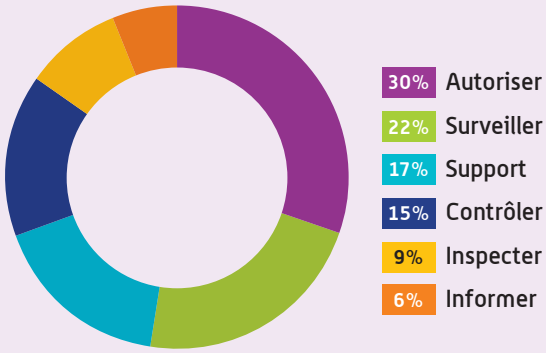
Les dépenses par destination

La répartition des dépenses par destination est faite pour 2019 en considération des grandes missions de l'ANSM. Cette présentation s'appuie sur le référentiel d'activités mis en place depuis 2017 et qui a légèrement évolué au cours de la période. Ce référentiel constitue la base de travail pour la mise en place d'une comptabilité analytique susceptible de couvrir l'ensemble des activités et missions, d'une part, et visant une répartition exhaustive des dépenses et des recettes, d'autre part.

POURCENTAGE AE PAR DESTINATIONS



POURCENTAGE CP PAR DESTINATIONS



Les dépenses par enveloppe

ÉVOLUTION DES DÉPENSES DE L'ANSM DEPUIS 2014 (EN M€)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Personnel	79,1	79,7	79,6	79,6	79,9	**80**
Fonctionnement	34,1	33,7	23	23,3	23	**22,8**
Intervention	16,6	12,7	12,7	10,6	9,3	**9,6**
Investissement	9,3	10,9	8,1	7,2	6,9	**8,1**
Total des dépenses en crédit de paiement	139,1	137	123,4	120,7	119,1	**120,5**

Personnel : 80 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de **80 M€**, soit **98%** de la prévision du budget initial.
Elle est composée de :
- masse salariale : 78,7 M€ (78,6 M€ en 2018),
- action sociale : 1,24 M€.

EXÉCUTION DES AUTORISATIONS D'EMPLOIS

Emplois	Autorisations 2019		Exécution 2019		Taux exécution	
	ETP	ETPT	ETP	ETPT	ETP	ETPT
Sous plafond	912	912	912	912	100%	**100%**
Hors plafond	36	33	28,6	28,9	79%	**88%**
Total	**948**	**945**	**940,6**	**940,9**	**99,2%**	**99,6%**

Fonctionnement : 22,8 M€

L'enveloppe de fonctionnement présente une consommation de 25,9 M€ en AE et 22,8 M€ en CP au compte financier 2019. Comparé à 2018, le taux d'engagement du budget initial progresse de 14 points avec 98% et le taux de paiement d'un point avec 88%.

Dans la lignée de l'exercice 2018, l'Agence a poursuivi ses travaux relatifs à la mise en œuvre de sa stratégie digitale visant à renforcer l'ouverture aux parties prenantes et à améliorer la transparence des travaux et données. Par ailleurs, l'Agence a largement communiqué auprès des professionnels de santé et associations de patients avec la mise en place de 6 numéros verts pour répondre aux sollicitations externes.

L'Agence s'est fortement mobilisée en 2019 pour améliorer son pilotage, avec notamment l'extension de la politique qualité au travers de la confirmation de la certification ISO 9001 obtenue fin 2018 et l'organisation d'audits internes et externes. Dans ce cadre, il a été nécessaire d'accompagner la communauté managériale et de former les agents aux normes qualités.

Il en a été de même pour accompagner le développement important du télétravail (près de la moitié des agents fin 2019), par la formation des personnels et des managers.

Intervention : 9,3 M€

S'agissant des dépenses d'intervention, l'ANSM a maintenu ses financements dans le cadre de l'activité des réseaux de vigilance et de la recherche avec une consommation de ses crédits à hauteur de 9,3 M€ en AE et 9,6 M€ en CP.

Les budgets relatifs au fonctionnement des réseaux de vigilance, qui représentent près de 68% des dépenses d'intervention de l'Agence sont restés stables par rapport à 2018 et ont été consommés à hauteur de 96%.

Fin 2018, les directeurs généraux de l'ANSM et de la CNAM ont signé une convention afin de créer un groupement d'intérêt scientifique (GIS) regroupant des équipes d'épidémiologistes des deux établissements. La création de ce pôle d'expertise scientifique a nécessité dès 2019 le redéploiement en interne à l'ANSM, d'une part des personnels compétents en épidémiologie, d'autre part des crédits d'intervention pour permettre la conclusion de partenariat et la réalisation d'études pour le GIS EPI-PHARE. Dans ce cadre, ont été lancés un appel à candidature visant le financement de centres partenaires pour la conduite d'un programme de recherche en pharmaco-épidémiologie, des études ciblées en épidémiologie et des conventions de partenariat avec des universités pour accueillir des équipes académiques dans le cadre de programme de recherche.

Enfin, 2019 a été marquée par la tenue d'un hackathon sur le thème des "erreurs médicamenteuses" organisé conjointement par l'Agence, le Collège de la Médecine Générale (CMG) et l'Université Paris-Est Créteil (UPEC).

Investissement : 8,1 M€

Les investissements 2019 ont été engagés à hauteur de 7,8 M€ et réalisés pour un montant de 8,1 M€ (compte-tenu de soldes d'exercices antérieurs) soit des taux de réalisation respectifs de 99% et 95% par rapport au budget initial.

Les investissements informatiques ont permis la réalisation des projets prioritaires SI programmés dans le cadre du portefeuille de projets 2019. Ils se sont élevés à 3 M€ en AE et 3,2 M€ en CP. De nouveaux projets ont également pu être lancés comme EUDAMED (Base de données européenne des dispositifs médicaux) ou VDI (Virtual Desktop Infrastructure) concourant au développement de solutions réseau pour le télétravail pour lequel les accès VPN ont été doublés fin 2019.

Les investissements immobiliers ont été réalisés à hauteur de 4,4 M€ en AE et près de 4,5 M€ en CP. Ils ont concernés principalement Saint-Denis - Pleyel avec l'installation d'un système de climatisation dans l'ensemble des locaux pour améliorer le bien-être des agents en prévision des nuisances sonores dues au lancement des travaux de la tour Pleyel et d'éventuels nouveaux épisodes caniculaires. Par ailleurs, suite à l'acquisition en 2018 du site de Vendargues, les premiers travaux urgents de réhabilitation des locaux ont été réalisés dans le cadre d'un plan d'investissement.

DÉPENSES	Budget initial 2019	Compte financier 2019	Budget initial 2020
Personnel	81,6	80	82,1
Fonctionnement	25,9	22,8	24,8
Intervention	11,1	9,6	11,6
Investissement	8,5	8,1	7,9
Total des dépenses	127,1	120,5	126,5
Excédent budgétaire	0	5,7	0

RECETTES	Budget initial 2019	Compte financier 2019	Budget initial 2020
Subvention pour charges de service	116,5	116,5	**115,8**
Recettes EMA	9,6	8,6	**9,7**
Autres ressources	1	1,2	**1**
Total des recettes	127,1	126,3	126,5
Déficit budgétaire	0	0	**0**

LES MARCHÉS

Le nombre total de marchés actifs de l'ANSM est de 317 (contre 374 en 2018). Cette baisse s'explique par les efforts de massification réalisés par l'Agence (par exemple, une consultation pour les laboratoires de Vendargues a vu son nombre de lots passer de 13 à 6 lors du renouvellement du marché), le recours aux centrales d'achats publiques (par exemple dans le domaine de l'achat de licences informatiques), le non renouvellement de certains besoins ponctuels.

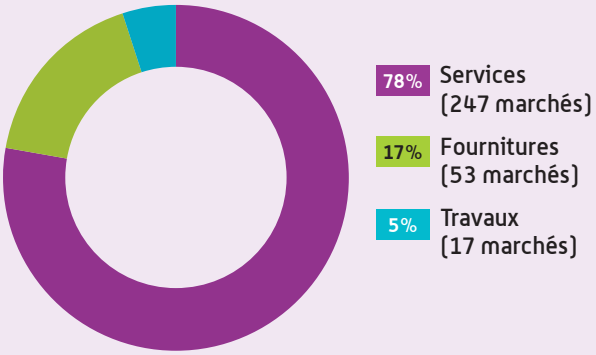
Six directions représentent 285 marchés actifs, soit plus de 89% du total. La direction des contrôles génère l'activité la plus importante avec 87 marchés, soit plus que les services généraux et l'immobilier (85).

Le nombre total de marchés notifiés par l'ANSM en 2019 est de 110. Il est stable par rapport à 2018.

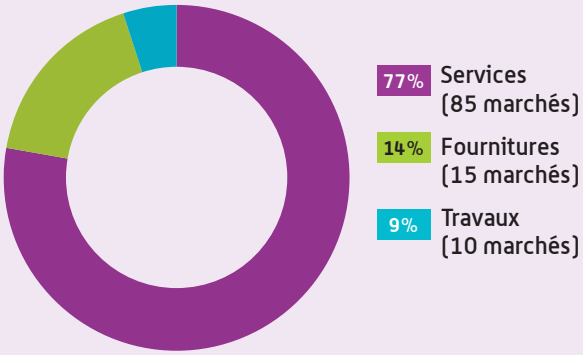
Trois procédures conclues en 2019 représentent à elles seules 24% du montant total :

- Travaux d'installation de climatisation sur le site de l'ANSM à St-Denis, pour 2,5 M€
- Accompagnement de la communication digitale de l'ANSM avec conseil stratégique, appui opérationnel web et réseaux sociaux et refonte du site internet, pour 1,16 M€
- Droit d'utilisation, maintenance, assistance, achat des licences des éditeurs Microfocus et Suse, pour 1,89 M€

RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS ACTIFS



RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS NOTIFIÉS



Le renforcement des démarches achats

Poursuite de la démarche de mutualisation des achats de l'Agence :

- dans le cadre de centrales d'achats, comme l'UGAP au sein de la convention opérateur "Santé" pour un ensemble de familles d'achats : matériels et logiciels informatiques, prestations intellectuelles, services (gardiennage - accueil - location de photocopieurs…),
- par la souscription aux accords-cadres de la DAE pour la fourniture de fluides (gaz et électricité),
- par l'adhésion au RESAH pour bénéficier en particulier des marchés de télécommunication,
- en s'inscrivant dans le cadre de conventions avec d'autres agences sanitaires, comme pour la formation (formation d'accompagnement managérial) ou des prestations informatiques (Assistance à Maîtrise d'Ouvrage).

Le déploiement du contrôle interne comptable et budgétaire

Le contrôle interne comptable et budgétaire (CICB) se compose de deux branches : le contrôle interne comptable (CIC) visant la qualité des comptes et le contrôle interne budgétaire (CIB) visant la programmation et la soutenabilité budgétaire.

Le bilan des actions mises en œuvre dans le cadre du contrôle interne comptable et budgétaire (CICB) a été présenté au Conseil d'administration le 14 mars 2019.

La cartographie des risques comporte 23 risques. Pour les gérer, 25 actions ont été identifiées.

1. Le dispositif du contrôle interne comptable et budgétaire a été audité de mi-avril à fin juin par la mission du Contrôle général économique et financier (CGEFI). La mission du CGEFI a formulé 9 recommandations permettant à l'ANSM de renforcer la maîtrise des risques de gestion budgétaire et du dispositif interne financier :
   - l'amélioration du pilotage global budgétaire au travers du suivi de l'exécution ainsi que de l'inscription de la programmation dans une approche pluriannuelle,
   - l'approfondissement du CICB *via* notamment l'amélioration de la formalisation des contrôles et du suivi des actions correctrices à la suite des audits financiers,
   - la poursuite des travaux d'intégration des démarches de qualité et de contrôle interne financier.
2. Pour l'année 2019, le Bureau de la maîtrise des risques financiers (BMRfin) a évalué le taux de déploiement du dispositif du CICB à 100%. Les principaux travaux ont été les suivants 4 ans après la mise en œuvre de la GBCP :
   - une couverture plus large du périmètre budgétaire et comptable,
   - une maîtrise des risques plus intégrée en associant le système management de la qualité (SMQ)[1],
   - une acculturation à la maîtrise des risques, à la traçabilité des actions, des contrôles et des évaluations,
   - la description des contrôles de niveaux 1 et 2 dans les procédures.
3. Les ateliers relatifs aux travaux d'intégration des deux systèmes SMQ-CICB mis en place depuis 2018, consolidés en 2019, vont se poursuivre en 2020. Cela permet une acculturation des deux systèmes auprès des pilotes de processus. Ces travaux aident à la définition de nouveaux référentiels de contrôles partagés et participent à la lisibilité de la démarche.

(1) Piloté par la mission de pilotage du contrôle interne (MPCI) en 2018 *via* un accompagnement méthodologique auprès d'une communauté d'acteurs mobilisée dans le cadre de la certification à la norme ISO9001.

Glossaire

ACP	Acétate de cyprotérone
ABM	Agence de la biomédecine
AE	Autorisations d'engagement
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AFAQ	Association française pour l'assurance de la qualité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANP	Autorité nationale de pharmacopée
ANS	Agence du numérique en santé
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSSI	Agence nationale de sécurité des systèmes d'information de l'État
AOMI	Arthériopathie oblitérante des membres inférieurs
APEC	Asia-pacific economic cooperation
ARS	Agence régionale de santé
ASIP Santé	Agence des systèmes d'information partagés de santé - devenue ANS
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
ASOS	Antalgiques, stupéfiants et ordonnances spécialisées
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
AVC	Accident vasculaire-cérébral
BMRfin	Bureau de la maîtrise des risques financiers
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPDG	Bonnes pratiques de distribution en gros
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPP	Bonnes pratiques de préparation
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CA	Conseil d'administration
CAD	Cellule d'aide à la décision
CADA	Commission d'accès aux documents administratifs
CAMD	Competent authorities for medical devices
CAP	Centrally authorised products
CASAR	Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (ANSM)
CAT	Committee for advanced therapies (comité rattaché à l'EMA)
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
CCAFU	Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CE	Commission européenne
CEIP	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHAFEA	Consumers health, agriculture and food executive agency (rattachée à la Commission Européenne)
CHMP	Committee for medicinal products for human use (comité rattaché à l'EMA)
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (ANSM)
CIB	Contrôle interne budgétaire
CIC	Contrôle interne comptable
CICB	Contrôle interne comptable et budgétaire
CIPS	Comité d'information des produits de santé (ANSM)
CGEFI	Contrôle général économique et financier

CMDh	Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures – Human (Comité rattaché aux HMA)
CMG	Collège de la médecine générale
CMR	Cancérogène, mutagène et reprotoxique
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNGE	Collège national des généralistes enseignants
CNOP	Conseil national de l'Ordre des pharmaciens
CNQ	Contrôle national de qualité
CNRIPH	Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COFRAC	Comité français d'accréditation
COMP	Committee for orphan medicinal products (comité rattaché à l'EMA)
COP	Contrat d'objectifs et de performance
CORUSS	Centre opérationnel de réception et de régulation des alertes sanitaires et sociales
CP	Crédits de paiement
CPD	Conditions de precriptions et de délivrance
CPOH	Comité scientique permanent oncologie/ hématologie
CPP	Comité de protection des personnes
CPSE	Centre de pilotage de la stratégie européenne (ANSM)
CQDM	Contrôle de qualité des dispositifs médicaux
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRMRV	Centre régional de matériovigilance
CRO	Contract research organization
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé

CSP	Code de la santé publique
CSP	Comité scientifique permanent
CST	Comité scientifique temporaire
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CTMRV	Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance
CTPV	Comité technique de pharmacovigilance
CTSA	Centre de transfusion sanguine de l'armée
DAE	Défibrilateurs automatisés externes
DAE	Direction des achats de l'État
DCI	Dénomination commune internationale
DCP	Procédure décentralisée
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGOS	Direction générale de l'organisation des soins
DGS	Direction générale de la santé
DIU	Dispositif intra-utérin
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic *in vitro*
DP	Dossier pharmaceutique
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
DPI	Déclaration publique d'intérêts
DPS	Décision de police sanitaire
DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (ministère chargé de la Santé)

DTA	Décès toxique par antalgique
EC	Essai clinique
EDQM	Direction européenne de la qualité des médicaments
EFS	Établissement français du sang
EI	Effet indésirable
EIGAS	Evènement indésirable grave associé aux soins
EMA	European medicines agency
ETALAB	Etalab fait partie de la DINSIC et a pour mission principale de piloter la politique d'ouverture et de partage des données publiques
EMCDDA	Observatoire européen des drogues et des toxicomanies
ETP	Équivalent temps plein
ETPT	Équivalent temps plein travaillé
EUDAMED	Base de données des dispositifs médicaux
FDA	Food and drug administration (US FDA)
GBCP	Gestion budgétaire et comptable publique
GCDM	Groupe de coordination des dispositifs médicaux
GDR	Gestion du risque
GIS	Groupement d'intérêt scientifique
HAS	Haute autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
HMA	Heads of medicines agencies
HMPC	Comité des médicaments issus des plantes (comité rattaché à l'EMA)
HPS	Hors produits de santé
IC	Investigations cliniques
ICH	International conference on harmonisation
ICMRA	International coalition of medicines regulatory authorities
ICSR	Individual case safety report
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IMDRF	International medical devices regulators forum
INCA	Institut national du cancer
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPRP	International pharmaceutical regulators programme
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JAMS	Joint action on market surveillance of medical devices
LAD	Logiciels d'aide à la dispensation
LAGC-AIM	Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires
LAP	Logiciels d'aide à la prescription
LFB	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
LMGC	Laboratoire de Mécanique et génie civil (Université de Montpellier)
MARR	Mesures aditionnelles de réduction du risque
MDS	Médicaments dérivés du sang
MILDECA	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
MITM	Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
MOT	Micro-organismes et toxines
MRP	Procédure de reconnaissance mutuelle
MSA	Modification substantielle soumise à l'ANSM pour autorisation
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTI-PP	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
NCA	National competent authority
NDEA	N-nitrosodiethylamine
NDMA	N-nitrosodiméthylamine
NDS	National drug control system
NIBSC	National Institute for biological standards and control (fait partie de l'Agence britannique de règlementation des médicaments et des produits de santé)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques

OEDT	Observatoire européen des drogues et des toxicomanies
OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMCLS	Official medicines control laboratories
OMS	Organisation mondiale de la santé
ON	Organisme notifié
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible
PASS	Post-autorisation safety studies
PDCO	Paediatric committee (comité rattaché à l'EMA)
PGR	Plan de gestion des risques
PIC/S	Pharmaceutical inspection convention and pharmaceutical inspection cooperation
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PPI	Pour préparation injectable
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee (comité rattaché à l'EMA)
PSL	Produits sanguins labiles
PSUR	Periodic safety update report
PSUSA	Periodic safety update single assessment
PTA	Produits thérapeutiques annexes
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RESAH	Réseau des acheteurs hospitaliers
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RMP	Risk Management Plan
RPS	Risques psycho-sociaux
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation

SAWP	Scientific advice working party
SCCS	Scientific committee on consumer safety
SECPROH	Sécurité des produits du corps humain (groupe du HCSP)
SDRH	Schéma directeur des ressources humaines
SDSID	Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée
SI	Système d'information
SMQ	Système de management de la qualité
SNDS	Système national des données de santé (anciennement SNIIRAM)
SNS	Stratégie nationale de la santé
SPF	Santé publique France
SRE	Situation à risque élevé
STARS	Strengthening training of academia in regulatory sciences and supporting regulatory scientific advice
SWP	Safety working party
TCA	Acide trichloroacétique
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
TSO	Traitement de substitution aux opiacés
UE	Union européenne
UGAP	Union des groupements d'achats publics
UPEC	Université Paris-Est Créteil
VDI	Virtual dekstop infrastructure
VHB	Virus de l'hépatite B
VPN	Virtual private network

ANNEXES

ANNEXE 1

Les membres du Conseil d'administration de l'ANSM à avril 2020

Présidente du Conseil d'administration : Catherine de SALINS

Vice-présidente : Hélène BERRUE-GAILLARD

Membres représentant l'État

Représentants du ministre chargé de la Santé et de l'Action Sociale

- Titulaire : Véronique DEFFRASNES
  Suppléant : Maurice-Pierre PLANEL
- Titulaire : Pierre CHARESTAN
  Suppléante : Emmanuelle COHN
- Titulaire : Béatrice TRAN
  Suppléant : Jean-Martin DELORME

Représentants du ministre chargé de la Sécurité Sociale

- Titulaire : Sophie CASANOVA
  Suppléant : Timothée MANTZ

Représentants du ministre chargé du Budget

- Titulaire : David BONNOIT
  Suppléante : Marie CHANCHOLE

Représentants du ministre chargé de la Recherche

- Titulaire : Benoît LAVALLART
  Suppléante : Anne PAOLETTI

Représentants du ministre chargé de l'Economie et des Finances

- Titulaire : Éric CUZIAT
  Suppléante : Catherine ARGOYTI
- Titulaire : Julie GALLAND
  Suppléant : Alain-Yves BREGENT

Représentants du ministre chargé des Affaires Etrangères

- Titulaire : Florence CHAMBON
  Suppléant : Nicolas THIRIET

Parlementaires désignés par le président de leur assemblée

Députés

- Julien BOROWCZYK
- Josiane CORNELOUP
- Hélène VAINQUEUR-CHRISTOPHE

Sénateurs

- Stéphane ARTANO
- Laurence COHEN
- Gérard DERIOT

Représentants des régimes obligatoires de base d'assurance maladie

- Titulaire : Olivier LYON-CAEN
  Suppléante : Geneviève MOTYKA
- Titulaire : Sandrine FARÉ
  Suppléant : Philippe LABATUT

Représentants de l'ordre des médecins et pharmaciens

Ordre national des médecins

- Titulaire : Jacques MORALI
  Suppléante : Françoise STOVEN

Ordre national des pharmaciens

- Titulaire : Carine WOLF-THAL
  Suppléant : Xavier DESMAS

Représentants des associations d'usagers du système de santé

- Titulaire : Hélène BERRUE-GAILLARD
  Suppléant : Philippe SCHNEIDER
- Titulaire : Gérard RAYMOND
  Suppléante : Sophie LE PALLEC

Personnalités qualifiées dans le domaine de compétence de l'Agence

- Xavier DE CUYPER
- Mady DENANTES

Représentants du personnel de l'Agence

- Titulaire : Renaud KIESGEN DE RICHTER
  Suppléante : Wahiba OUALIKENE-GONIN
- Titulaire : Laurent DECUYPER
  Suppléante : Lynda ARNAUD-BOISSEL
- Titulaire : Sylvie MORGEAUX
  Suppléant : Abdoul-Aziz DIOP

Membres ayant voix consultative

- Dominique MARTIN, Directeur général de l'Agence
- Marie-Thérèse COCQUEEL, Contrôleur budgétaire de l'Agence
- Jean-Michel PUGNIERE, Agent comptable de l'Agence
- N.N., Président du Conseil scientifique de l'Agence

ANNEXE 2

Contrat d'objectifs et de performance 2019/2023
Bilan 2019

Axe 1 - Développer l'ouverture de l'Agence aux parties prenantes et renforcer la transparence sur ses travaux

Objectif : renforcer le caractère public des processus de décision

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
1	Nombre d'auditions publiques par an	-	≥ 6	7	

Objectif : diversifier les modalités de travail partenarial pour les adapter à la variété des situations et des attentes des parties prenantes

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
2	Taux de situations à risque élevé (SRE) associant les parties prenantes dans le processus de gestion des dossiers	> 50	75%	95%	
3	Taux global de satisfaction des parties prenantes	-	Enquête n°1 et création de l'échelle	Enquête partiellement réalisée	

Objectif : renforcer l'implication des parties prenantes dans les processus d'élaboration des décisions

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
4	Taux de progression de la satisfaction des parties prenantes des comités permanents et temporaires	-	Enquête n°1 et création de l'échelle	Enquête réalisée Cotation en cours de stabilisation	

Objectif : garantir une amélioration de la mise à disposition publique de nos données

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
5	Taux de réalisation du programme de travail sur la publication des données	75%	100%	80%	

Axe 2 - Inscrire la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes les missions de l'Agence

Objectif : assurer une gestion renforcée des situations à risque élevé durant tout le cycle de vie des produits de santé

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
6	Taux de réalisation des plans d'action d'urgence des situations à risque élevé (SRE)	70%	100%	95%	

Objectif : sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais	70%	80%	80%	
8	Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence	-	≥ 10%	50%	

Objectif : sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
9	Taux de consommation des crédits d'intervention affectés à la pharmacoépidémiologie	50%	100%	90%	
10	Taux de réalisation du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs	-	Mise en place du programme de travail	Mise en place du programme de travail	
11	Taux de suites d'inspections sensibles contrôlées	85%	100%	92%	
12	Taux de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié	85%	100%	100%	

Axe 3 - Renforcer et stabiliser le positionnement de l'Agence pour l'accès à l'innovation dans l'environnement européen

OBJECTIF : Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
13	Nombre d'avis scientifiques européens attribués à la France	60 avis	80 avis	84	
14a	Ecart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MED, HPS, DM]	-	≥ 15 jours	Moyenne : 14,4 jours	
14b	Ecart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MTI]	-	≥ 70 jours	Moyenne : 43,4 jours	

Indicateurs 14a et 14b : les délais de gestion restent inférieurs aux délais réglementaires d'autorisation.

Objectif : renforcer les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (autorisation temporaire d'utilisation ATU)

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
15	Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutive d'une extension d'indications	30%	60%	30%	☺

Objectif : contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
16	Taux de progression du nombre de dossiers traités par le Guichet innovation en santé	-	Création du Guichet innovation à l'ANSM	75% du plan d'action réalisé	😐

Objectif : garantir la stratégie de soutenabilité européenne

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
17	Ratio des recettes et des dépenses engagées dans l'activité européenne	-	≥ 1,0	1,38	🤩

Objectif : renforcer le positionnement européen de l'ANSM en matière de DM et DMDIV

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
18	Taux de réalisation du plan d'action de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques DM	0%	50%	100%	🤩

Axe 4 - Stabiliser la performance et l'efficience de l'établissement

Objectif : adapter l'organisation pour améliorer la performance

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
19	Taux de réalisation du portefeuille annuel de projets SI	80%	100%	80%	☺

Objectif : assurer la conformité des processus d'autorisation aux délais règlementaires et mettre en œuvre des délais infra-réglementaires cibles pour les produits à enjeux prioritaires

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
20a	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM. Nouvelles demandes dans les délais règlementaires	50%	100%	63%	☺
20b	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM. Modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires	90%	100%	91%	☺

OBJECTIF : Sécuriser les ressources d'expertise nécessaires à l'exercice des missions de l'Agence

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
21	Taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe	-	Année de référence	Référence 2019 : en attente des données consolidées	

OBJECTIF : Maintenir un niveau d'exigence élevé de maîtrise des risques en matière de déontologie et de lutte anti-corruption

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
22	Taux de conformité issue du contrôle interne (Personnel / Expertise collégiale/ Expertise individuelle)	95%	100%	Personnel : 97% Expertise collégials : 100%	

OBJECTIF : Améliorer la qualité de vie au travail pour renforcer la performance interne

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
23	Taux de réalisation du plan d'action RPS	-	50%	61%	
24	Taux d'agents en télétravail	-	25%	55%	

ANNEXE 3

Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2019 (hors décisions de police sanitaire, décisions individuelles, AIP, AMM et hors organisation de l'Agence)

TRANSVERSAL PRODUITS DE SANTÉ

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2019-1306 du 6 décembre 2019 sur les vigilances relatives aux produits de santé et les événements indésirables associés aux soins

MÉDICAMENTS

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlement (UE) 2019/933 du Parlement européen et du Conseil du 20 mai 2019 modifiant le règlement (CE) no 469/2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments
Décision d'exécution (UE) 2019/769 de la Commission du 14 mai 2019 modifiant la décision d'exécution 2012/715/UE établissant une liste de pays tiers dont le cadre réglementaire applicable aux substances actives destinées aux médicaments à usage humain ainsi que les activités de contrôle et d'exécution respectives garantissent un niveau de protection de la santé publique équivalent à celui apporté par l'Union

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2019-1192 du 19 novembre 2019 relatif au répertoire des génériques, au registre des groupes hybrides et à la suppression du fonds de lutte contre le tabac
Décret n° 2019-592 du 14 juin 2019 relatif à la désactivation pour un tiers des identifiants uniques figurant sur les boîtes de médicaments à usage humain mentionnés à l'article R. 5121-138-2 du Code de la santé publique
Décret n° 2019-278 du 5 avril 2019 relatif à la modification des conditions d'inscription des médicaments sur la liste de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du Code de la santé publique
Arrêté du 2 décembre 2019 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du Code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique publié
Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du Code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique
Arrêté du 5 novembre 2019 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 modifié fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours
Arrêtés modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants : • du 20 décembre 2019 • du 14 octobre 2019
Arrêté du 30 septembre 2019 modifiant l'arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du Code de la santé publique pour le cannabis
Arrêté du 29 mai 2019 relatif à l'efficience et la pertinence de la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville
Arrêté du 19 février 2019 relatif à la date de publication du dernier des actes délégués adoptés par la Commission européenne sur le fondement de l'article 54 bis de la directive 2001/83/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Arrêtés portant classement sur les listes des substances vénéneuses :

- du 26 septembre 2019
- du 1er juillet 2019
- du 6 mai 2019
- du 11 février 2019

Arrêtés modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses et portant classement sur les listes de substances vénéneuses :

- du 4 juillet 2019
- du 21 mai 2019
- du 20 mai 2019
- du 24 avril 2019

Décision du 18 octobre 2019 fixant le calendrier et les périodes de dépôt pour l'année 2020, la forme et le contenu des demandes de visa des publicités pour les médicaments à usage humain (18/10/2019)

Décision du 06/05/2019 modifiant la décision du 29/12/2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments (06/05/2019)

Décisions de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) :

- du 16/09/2019 portant renouvellement de la RTU du Baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance
- du 26/08/2019 portant renouvellement de la RTU pour Thalidomide Celgène 50 mg, gélule
- du 16/07/2019 portant recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour BERINERT 500 UI mg, poudre et solvant pour solution injectable /perfusion
- du 04/03/2019 modifiant la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) des spécialités à base de RITUXIMAB dans le traitement du purpura thrombocytopénique immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements

Décision APSI du 29 juillet 2019 - Société STALLERGENES (19/08/2019)

Décision du 31/07/2019 portant retrait d'AMM :

- PNEUMOREL 0,2 POUR CENT, sirop
- PNEUMOREL 80 mg, comprimé enrobé

Décision du 08/02/2019 portant suspension d'AMM :

- PNEUMOREL 80 mg, comprimé enrobé
- PNEUMOREL 0,2 POUR CENT, sirop

Décision de modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R.5121-202 du Code de la santé publique :

- du 19/12/2019(2)
- du 17/12/2019
- du 31/10/2019
- du 26/07/2019
- du 11/06/2019
- du 01/02/2019

Décision du 30 décembre 2019 portant additif n°117 à la Pharmacopée (30/12/2019)

Médicaments génériques - Décisions :

- du 21/11/2019
- du 25/10/2019
- du 18/09/2019
- du 16/09/2019
- du 30/07/2019
- du 20/06/2019
- du 28/05/2019
- du 18/04/2019
- du 27/03/2019
- du 26/02/2019
- du 25/01/2019

PRODUITS BIOLOGIQUES

TEXTES NATIONAUX

Arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang

Arrêté du 17 avril 2019 modifiant l'annexe 1 de l'arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain

Décision du 18/10/2019 fixant le calendrier des périodes de dépôt pour l'année 2020 pour les demandes d'autorisation de communication à caractère promotionnel des plasmas mentionnés à l'article L 1223-3 du CSP (18/10/2019)

Décisions portant modification de la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du CSP :

- du 24/09/2019
- du 23/08/2019
- du 28/06/2019
- du 28/05/2019
- du 15/03/2019

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Décision d'exécution (UE) 2019/1396 de la Commission du 10 septembre 2019 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la désignation de groupes d'experts dans le domaine des dispositifs médicaux (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.)

Décision d'exécution (UE) 2019/1244 de la Commission du 1er juillet 2019 modifiant la décision 2002/364/CE en ce qui concerne les exigences applicables aux tests combinés antigènes et anticorps du VIH et du VHC et en ce qui concerne les exigences applicables aux techniques d'amplification des acides nucléiques pour ce qui a trait aux matériaux de référence et aux tests qualitatifs VIH [notifiée sous le numéro C(2019) 4632]

Rectificatif au règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no/178/2002 et le règlement (CE) no/1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE) (JO L 117 du 5.5.2017)

Rectificatif au règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no/178/2002 et le règlement (CE) no/1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE) (JO L 117 du 5.5.2017)

Décision d'exécution (UE) 2019/939 de la Commission du 6 juin 2019 désignant les entités d'attribution chargées de mettre en oeuvre un système d'attribution d'identifiants uniques des dispositifs (IUD) dans le domaine des dispositifs médicaux

TEXTES NATIONAUX

Arrêtés modifiant l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions de mise en oeuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-24 du Code de la santé publique :

- du 29 novembre 2019
- du 4 octobre 2019

Arrêté du 13 février 2019 pris en application de l'article R. 5212-29 du Code de la santé publique et précisant les conditions d'accréditation des organismes de contrôle de qualité externe

PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE

TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlements (UE) de la Commission modifiant et rectifiant les annexes du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques :

- 2019/1966 du 27 novembre 2019 : II, III et V
- 2019/1857 du 6 novembre 2019 : VI
- 2019/698 du 30 avril 2019 : III et V
- 2019/680 du 30 avril 2019 : VI
- 2019/1858 du 6 novembre 2019 : V
- 2019/831 du 22 mai 2019 : II, III et V
- 2019/681 du 30 avril 2019 : II

Décision (UE) 2019/701 de la Commission du 5 avril 2019 établissant un glossaire des dénominations communes des ingrédients à utiliser dans l'étiquetage des produits cosmétiques

TEXTES TRANSVERSAUX

TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2019-1189 du 15 novembre 2019 relatif aux droits perçus à l'occasion des demandes de changement de nom ou d'adresse de l'exploitant d'autorisation de mise sur le marché déposées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Décret n° 2019-389 du 30 avril 2019 pris pour l'application de l'article 1635 bis AE du Code général des impôts relatif aux droits perçus à l'occasion de demandes déposées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Décret n° 2019-388 du 30 avril 2019 relatif aux modifications mineures de type IA des termes d'une autorisation de mise sur le marché qui ne sont pas subordonnées au paiement du droit prévu à l'article 1635 bis AE du Code général des impôts

ANNEXE 4

Bilan des procédures d'arbitrages 2019

ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU CHMP

Nom (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Médicaments contenant des esters éthyliques d'acides oméga-3 et à usage oral pour la prévention secondaire après un infarctus du myocarde (divers)	22/03/2018	28/03/2019	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Septanest et noms associés (articaïne (chlorhydrate)/ adrénaline (tartrate))	28/06/2018	28/03/2019	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Médicaments pour les affections respiratoires contenant des lysats bactériens (Haemophilus influenzae / Klebsiella pneumoniae / Moraxella catarrhalis / Staphylococcus aureus / Streptococcus mitis / Streptococcus pneumoniae / Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae / Klebsiella pneumoniae / Moraxella catarrhalis / Staphylococcus aureus / Streptococcus pneumoniae / Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae / Streptococcus agalactiae / Staphylococcus aureus / Haemophilus influenzae, Haemophilus influenzae / Klebsiella ozaenae / Klebsiella pneumoniae / Moraxella catarrhalis / Staphylococcus aureus / Streptococcus pneumoniae / Streptococcus pyogenes / Streptococcus viridans, Haemophilus influenzae / fraction membranaire de Klebsiella pneumoniae / fractions ribosomales de Klebsiella pneumoniae / Streptococcus pneumoniae / Streptococcus pyogenes, Escherichia Coli/ Klebsiella pneumoniae / Staphylococcus Aureus / Staphylococcus epidermidis / Streptococcus salivarius / Streptococcus pneumoniae / Streptococcus pyogenes / Haemophilus influenzae / Corynebacterium pseudodiphtheriticum / Moraxella catarrhalis)	28/06/2018	27/06/2019	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole (candésartan, irbésartan, losartan, olmésartan, valsartan)	16/07/2018	31/01/2019	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Syner-Kinase et noms associés (urokinase)	26/07/2018	28/02/2019	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Basiron AC et noms associés (peroxyde de benzoyle)	15/11/2018	28/03/2019	Article 13 du règlement (CE) N° 1234/2008
Noréthistérone et éthinylestradiol (noréthistérone et éthinylestradiol)	13/12/2018	26/04/2019	Article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004
Anticoagulants oraux directs (AOD)	31/01/2019	En cours	Article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004
Lartruvo (olaratumab)	31/01/2019	26/04/2019	Article 20 du règlement (CE) No 726/2004 l
Médicaments contenant du méthocarbamol/paracétamol (méthocarbamol/paracétamol)	29/05/2019	En cours	Article 31 du règlement 2001/83/CE
Flurbiprofen Geiser (flurbiprofène)	27/06/2019	17/10/2019	Article 29(4) du règlement 2001/83/CE
Impuretés nitrosamines dans les médicaments à usage humain contenant des principes pharmaceutiques actifs synthétisés chimiquement	19/09/2019	En cours	Article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004
Médicaments contenant de la ranitidine (ranitidine)	19/09/2019	En cours	Article 31 du règlement 2001/83/CE
Budésonide SUN et noms associés (budésonide)	17/10/2019	En cours	Article 29(4) du règlement 2001/83/CE

ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU PRAC

Nom de la procédure (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Médicaments contenant du méthotrexate (méthotrexate)	12/04/2018	22/08/2019	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant du fenspiride (fenspiride)	14/02/2019	29/05/2019	Article 107i de la directive 2001/83/CE
Fluorouracile et substances apparentées au fluorouracile (capécitabine, fluorouracile, tégafur, flucytosine)	15/03/2019	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments à usage topique contenant de l'estradiol (0,01 % en poids)	11/04/2019	En cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Lemtrada (alemtuzumab)	11/04/2019	14/11/2019	Article 20 du règlement (CE) N° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance
Xeljanz (tofacitinib)	16/05/2019	14/11/2019	Article 20 du règlement (CE) N° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments de dépôt contenant de la leuproréline (leuproréline)	14/06/2019	En cours	Article 31 du règlement 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant de la cyprotérone (cyprotérone)	11/07/2019	En cours	Article 31 du règlement 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Picato (mébutate d'ingéno	05/09/2019	En cours	Article 20 du règlement (CE) N° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance

ANNEXE 5

Produits biosimilaires autorisés en Europe (décembre 2019)

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date autorisation
Genotropin	Omnitrope	somatropine	Sandoz GmBH	12/04/2006
Eprex	Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
	Epoetin Alfa Hexal		Hexal AG	28/08/2007
	Abseamed		Medice Arzneimittel Pütter GmbH	28/08/2007
	Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
	Silapo		Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Neupogen	Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
	Ratiograstim		Ratiopharm GmbH	15/09/2008
	Filgrastim Hexal		Hexal AG	06/02/2009
	Zarzio		Sandoz GmbH	06/02/2009
	Nivestim		Hospira UK Limited	08/06/2010
	Grastofil		Apotex Europe BV	18/10/2013
	Accofil		Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Remicade	Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
	Inflectra		Hospira UK Limited	10/09/2013
	Flixabi		Samsung Bioepis UK Limited	26/05/2016
	Zessly		Sandoz GmbH	17/05/2018
GONAL-f	Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
	Bemfola		Finox Biotech AG	27/03/2014
Lantus	Abasaglar	insuline glargine	Eli Lilly Regional Operations	09/09/2014
	Semglee		Mylan S.A.S	22/03/2018
Enbrel	Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
	Erelzi		Sandoz GmbH	23/06/2017
Humira	Amgevita	adalimumab	Amgen Europe B.V.	21/03/2017
	Imraldi		Samsung Bioepis UK Limited Amgen Europe B.V.	24/08/2017
	Hulio		Mylan S.A.S.	15/09/2018
	Hefiya		Sandoz GmbH	25/07/2018
	Hyrimoz		Sandoz GmbH	25/07/2018
	Halimatoz		Sandoz GmbH	25/07/2018
	Idacio		Fresenius Kabi Deutschland GmbH	02/04/19
Clexane	Inhixa	énoxaparine	Techdow Europe AB	15/09/2016
	Thorinane		Pharmathen S.A.	15/09/2016

Produits biosimilaires autorisés en Europe (décembre 2019)

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Substance active	Laboratoire	Date autorisation
Forsteo	Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
	Movymia		STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Humalog	Insulin lispro Sanofi	insuline lispro	Sanofi-Aventis groupe	19/07/2017
MabThera	Truxima	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
	Rixathon		Sandoz GmbH	15/06/2017
	Riximyo		Sandoz GmbH	15/06/2017
	Blitzima		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
	Ritemvia		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
	Rituzena		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Herceptin	Ontruzant	Trastuzumab	Samsung Bioepis NL B.V.	14/11/2017
	Kanjinti		Amgen Europe B.V., Breda	15/05/2018
	Herzuma		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	7/02/2018
	Ogivri		Mylan S.A.S	11/12/2018
	Trazimera		Pfizer Europe MA EEIG	26/07/2018
Avastin	Mvasi	Bevacizumab	Amgen Europe B.V.	14/01/2018
	Zirabev		Pfizer Europe MA EEIG	14/02/2019
Neulasta	Ziextenzo	Pegfilgrastim	Sandoz GmbH	21/11/2018
	Pelgraz		Accord Healthcare Limited	19/09/2018
	Fulphila		Mylan S.A.S	19/11/2018
	Pelmeg		Cinfa Biotech S.L.	20/11/2018
	Udenyca		ERA Consulting GmbH	19/09/2018
	Cegfila		Mundipharma Corporation (Ireland) Limited	19/12/19
	Grasustek		Juta Pharma GmbH	20/06/19

La pénétration des produits biosimilaires dans l'UE n'est pas actuellement comparable à celle des médicaments génériques de médicaments chimiques. Ces produits sont nouveaux sur le marché et leurs profils d'efficacité et de sécurité sont moins connus des prescripteurs. La liste des médicaments biosimilaires publiée sur le site internet de l'ANSM est régulièrement mise à jour.



Conception : Dialogues Conseil
Impression : Bialec
Crédit photos : ANSM, Bruno Beucher, iStock
Septembre 2020

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

ansm.sante.fr