ansm

Rapport d'activité 2022

Édito

Valérie Delahaye-Guillocheau, présidente du conseil d'administration de l'ANSM
Jean-Philippe Plançon, vice-président du conseil d'administration de l'ANSM
Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale de l'ANSM

En 2022, année qui a vu la sortie progressive de la crise sanitaire due au Covid-19, l'ANSM a poursuivi sans relâche son rôle de protection envers les citoyens.

Face aux tensions d'approvisionnement mondiales qui ont touché de nombreux médicaments et produits de santé, l'Agence a joué un rôle pivot pour assurer l'accès aux produits de santé et accompagner les patients et les professionnels de santé. Elle s'est mobilisée avec tous les acteurs concernés, en France et au niveau européen.

Pour nombre de malades et d'usagers du système de santé, ces difficultés d'accès ont rendu l'année compliquée. Le dialogue constant et régulier de l'ANSM avec les représentants d'associations de patients et les professionnels de santé a permis d'identifier des solutions palliatives au plus fort de la crise. S'appuyant sur la réglementation en vigueur et l'obligation de constitution de stocks de médicaments d'intérêt majeur et son expertise, l'Agence a joué son rôle de facilitateur entre l'ensemble des parties prenantes, des patients aux industriels, en passant par les pharmaciens d'officine, les grossistes répartiteurs et les prescripteurs, dans l'objectif de garantir l'accès de tous aux produits de santé.

Dialogue et transparence sont deux de nos piliers essentiels et illustrent la manière dont nous travaillons au quotidien. C'est toujours au plus près des préoccupations du terrain que nous menons nos actions.

Les compétences et les atouts de l'ANSM sont d'ailleurs pleinement reconnus, comme en témoigne la mission qui lui a été confiée pour anticiper d'éventuelles difficultés pour l'hiver 2023/24, avec la préparation d'un plan anti-pénuries.

Or, on ne peut plus aujourd'hui penser les sujets des médicaments, des dispositifs médicaux, de la sécurité sanitaire, des essais cliniques et même de l'accès à l'innovation sans évoquer l'Europe. La place qu'occupe l'ANSM au sein de l'Agence européenne du médicament est centrale et incarnée par des représentants toujours plus mobilisés pour défendre avec leurs homologues européens l'accès à des produits de santé sûrs et efficaces.

Sur des dossiers à enjeux majeurs comme celui des pénuries, l'Agence a joué un rôle décisif dans la gestion de cette crise, dont les réponses ne sont pas que nationales mais s'inscrivent à l'évidence dans le cadre européen.

L'année 2022 a vu aussi l'entrée en vigueur de deux règlements européens majeurs : le règlement des dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro et le règlement sur les essais cliniques, tous deux s'inscrivant dans une démarche de renforcement de sécurité sanitaire pour les patients et de meilleure prise en compte de l'innovation. La vision One Health, une seule santé, est une dimension que l'ANSM souhaite porter avec force.

Autre temps fort européen 2022, la présidence française du Conseil de l'Union européenne au premier semestre, pendant laquelle l'ANSM a organisé plus de 20 réunions de comités ou groupes de travail avec ses homologues européens, permettant de faire avancer des sujets d'intérêt commun pour les pays de l'Union.

Dans ce contexte, l'élection de plusieurs membres à des postes de président et de vice-président de comités est un signal fort et une opportunité pour le collectif ANSM et l'écosystème de la santé en France comme en Europe.

Les valeurs et l'engagement de l'ANSM ne pourraient rayonner sans les fondations qui la soutiennent : nos collaboratrices et collaborateurs. C'est avant tout grâce à la mobilisation de tous les agents, motivés par le sens du service public, que les missions de l'Agence prennent tout leur sens. Nous mettons un point d'honneur à l'amélioration constante de leur qualité de vie au travail, pour leur offrir le meilleur environnement possible et l'équilibre entre leur vie professionnelle et leur vie personnelle. L'Agence a été ainsi précurseuse sur le télétravail, avant même le Covid. En 2022, une charte d'équilibre des temps de vie a été mise en place. Articulé autour de 9 engagements, ce document de référence investit des champs tels que le droit à la déconnexion ou l'amélioration des modalités d'information et de communication.

Dans un monde globalisé au sein duquel la santé est un enjeu complexe, l'ANSM revendique son rôle d'agence de santé publique au plus proche de ses citoyens. Animée par des valeurs telles que l'expertise, la pertinence et la sincérité, l'Agence se veut non seulement garante de la sécurité des patients dans le cadre de leur exposition aux produits de santé, mais s'inscrit aussi dans une dynamique d'innovation, d'écoute, d'engagement et de performance au service de la population.

Sommaire

Qui sommes-nous ? 5
2022 en bref..... 14
Agir en toute transparence par le dialogue et l'ouverture 20
Assurer la sécurité des patients exposés aux médicaments et produits de santé 50
Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants.....119
Avancer grâce à nos ressources..... 149
Glossaire 166
Annexe..... 172

Photo de la page 1 : Getty Images.
Pictogrammes : The Noun Project Pictos

QUI SOMMES-NOUS ?

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 principales sont de :

- Permettre un accès précoce et rapide aux produits innovants ;
- Autoriser les essais cliniques ;
- 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 ;
- Recueillir et analyser les déclarations d'effets indésirables ;
- Étudier les impacts de leur utilisation ;
- Veiller à la disponibilité des produits de santé « essentiels » ;
- 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[4] et d'instances consultatives[5]. Elle s'appuie également sur un service de déontologie et sur un référent déontologue qui contribuent à garantir l'indépendance et l'impartialité de ses décisions[6].

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

Une Agence certifiée ISO 9001 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 ;
- Organiser le contrôle qualité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
- Instruire les demandes des usagers ;
- Autoriser les nouvelles demandes et modifications d'AMM ;
- Gérer les établissements.

Pour en savoir plus sur l'ANSM :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/

---

[1] Voir « Nos objectifs », page 8.
[2] Voir « Une implication renforcée dans les travaux européens et internationaux », page 39.
[3] Voir « Nos instances de gouvernance », page 11.
[4] Voir « Nos instances de gouvernance », page 11.
[5] Voir « Concertation et pluridisciplinarité : les travaux de nos instances consultatives », page 23.
[6] Voir « Indépendance et impartialité : nos obligations déontologiques », page 26.

Vers un bâtiment commun Anses-ANSM à Lyon-Gerland : pose de la première pierre

Le 19 octobre 2022, l'Anses et l'ANSM ont lancé officiellement la construction de leur futur bâtiment commun à Lyon, avec la pose symbolique de la première pierre.

Le futur bâtiment accueillera le laboratoire de Lyon de l'Anses et une partie de la direction des contrôles de l'ANSM. Dans une approche « *One Health* – une seule santé », il alliera plateformes technologiques de pointe, laboratoires de haute sécurité biologique en santé humaine, animale et végétale et espaces de bureaux.

La livraison du bâtiment est prévue courant 2024 et la finalisation du projet global, incluant la plantation d'une mini-forêt, en 2025.

La construction de ce bâtiment commun renforce l'implantation des deux agences sanitaires au coeur du Biodistrict Lyon-Gerland, au sein duquel elles entretiennent de nombreux partenariats. Dédié à la santé et aux maladies infectieuses, ce lieu accueille des établissements publics et privés de renommée internationale.

https://ansm.sante.fr/actualites/vers-un-batiment-commun-anses-ansm-a-lyon-gerland-pose-de-la-premiere-pierre

Notre périmètre

Les 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.

Les 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.

Les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

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

Les cosmétiques et produits de tatouage

Notre place au sein du 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

Nos objectifs

Le 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 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 comprend quatre axes stratégiques déclinés en 21 objectifs majeurs, eux-mêmes traduits en actions opérationnelles. 32 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 est 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 en charge 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 renforce 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, et ceci grâce à une administration toujours plus performante et efficiente.

2022

Indicateurs atteints : 22
Indicateurs non atteints : 8
Indicateurs non applicables à la fréquence de mesure : 2

A noter en 2022 :

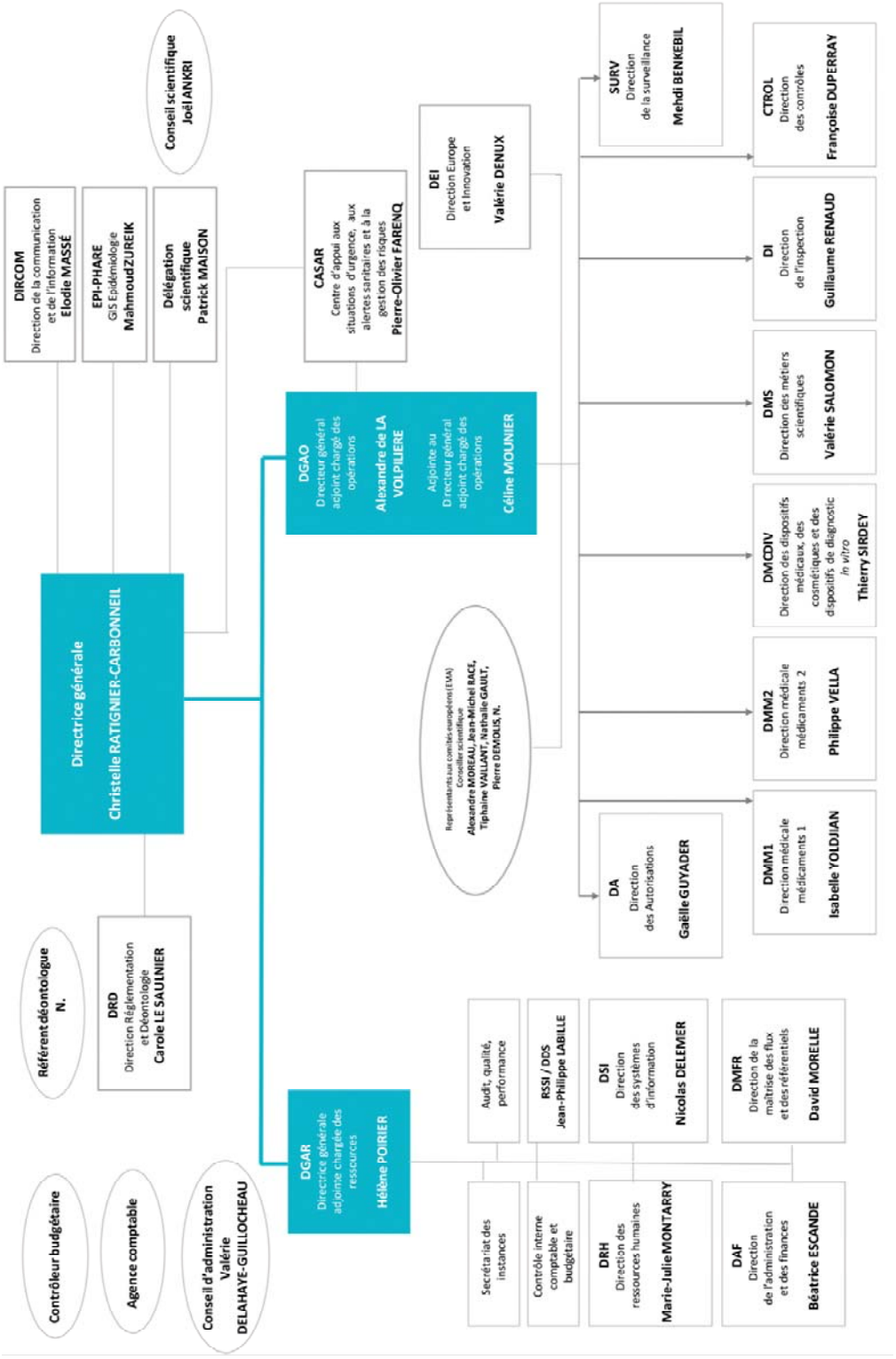
- On observe encore les effets du Covid-19 notamment sur certains calendriers de réalisation ;
- Les changements engendrés par la nouvelle organisation de l'ANSM intervenue en 2021 impactent encore les délais de certains travaux ;
- En raison d'évolutions règlementaires, un avenant au COP a été signé avec l'introduction de nouveaux indicateurs, notamment sur les sanctions financières liées aux pénuries, les essais/investigations cliniques et les accès dérogatoires, portant le nombre d'indicateurs et de sous-indicateurs à 32.

Retrouvez le bilan 2022 complet des indicateurs de suivi en annexe 3 page 175
(résultats au 31 décembre 2022).

Retrouvez également les indicateurs classés par activité dans le rapport avec la mention suivante :
« Indicateurs COP 2019-2023 ».

Pour en savoir plus sur notre Contrat d'objectifs et de performance :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/publications-institutionnelles/contrat-dobjectifs-et-de-performance

Notre Organisation (septembre 2023)



Pour en savoir plus sur nos directions et nos services :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-directions-et-nos-services

Nos instances de gouvernance

Le conseil d'administration

Le conseil d'administration de l'ANSM a été renouvelé en novembre 2021 pour une durée de 3 ans.

Sa présidente est Valérie Delahaye-Guillocheau qui a été nommée par décret du président de la République en décembre 2021.

Jean-Philippe Plançon, membre représentant les associations d'usagers, a été élu vice-président du conseil d'administration le 15 mars 2022. Il est vice-président de l'Alliance Maladies rares et administrateur de France Assos Santé. Le vice-président exerce toutes les prérogatives du président en cas d'absence ou d'empêchement de ce dernier.

Le Conseil est composé de 27 membres, parmi lesquels une place importante est accordée aux parlementaires, aux professionnels de santé et aux représentants des patients[7].
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'ANSM qui sont élus, les membres du conseil d'administration sont nommés par le ministre chargé de la Santé. A l'exception des parlementaires, leur mandat est de 3 ans, renouvelable une fois.

Le conseil d'administration fixe les grandes orientations de la politique de l'Agence, délibère sur certaines matières liées à son fonctionnement, notamment le Contrat d'objectifs et de performance (COP) [avant sa conclusion avec le ministère des Solidarités et de la Santé sur la période 2019-2023] et adopte le budget.

Il s'est réuni à 4 reprises en 2022 (mars, juin, septembre et novembre), dans un format mixte permettant la participation des membres au conseil d'administration à distance en visio-conférence, comme le permet son règlement intérieur.

Le conseil scientifique

Le conseil scientifique de l'ANSM a été renouvelé en septembre 2020 pour une durée de 3 ans.

Son président est le professeur Joël Ankri.

Il est composé de 16 membres[8] choisis en raison de leur domaine de compétence, parmi lesquels figurent des personnalités scientifiques étrangères. Ils sont nommés par arrêté du ministre chargé de la Santé.

Le conseil scientifique veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'ANSM en prenant en compte l'évolution des connaissances. Il donne un avis sur les politiques de santé publique et la programmation scientifique de l'Agence. Il assiste la direction générale de l'ANSM notamment en formulant des recommandations sur les orientations scientifiques souhaitables afin de mieux anticiper et adapter les choix stratégiques de l'Agence face aux évolutions et transformations scientifiques et sociétales.

[7] Liste complète des membres en annexe 1, page 172.
[8] Liste complète des membres en annexe 2, page 174.

Le conseil scientifique s'est réuni à trois reprises en 2022 (février, mai et décembre). Il s'est prononcé sur la stratégie des politiques de santé publique engagées à l'ANSM, celle sur la prévention du mésusage des médicaments et celle sur les ruptures dans la disponibilité des produits de santé.
Le Conseil a émis un avis sur les études suivantes :

- La surveillance des implants de renfort pour traitement de l'incontinence urinaire féminine et pour le traitement du prolapsus avec la présentation du projet Vigimesh ;
- Les résultats du projet Iatrostat, « Iatrogénie médicamenteuse, source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant » ;
- La politique numérique de l'ANSM.

Par ailleurs, un séminaire destiné au personnel de l'ANSM a été organisé en décembre 2022 pour restituer les conclusions des travaux du conseil scientifique sur les deux thématiques suivantes :

- L'évaluation réglementaire des produits de santé à base de nanotechnologies dans l'intérêt de la santé publique (position publiée dans *Frontiers in Public Health*[9]) ;
- L'implication des patients dans l'évaluation des bénéfices et des risques et dans la décision régulant les produits de santé.

Pour en savoir plus sur nos instances de gouvernance et consulter les informations sur les séances :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-instances/p

[9] *Front. Public Health*, 02 March 2023, Sec. Public Health Policy, Volume 11 – 2023.

2022 en bref

1

Regards sur... ..... **15**
Temps forts 2022 ..... **17**
Chiffres clés **17**

REGARDS SUR...

Écouter ses publics pour progresser en permanence

En 2022, l'ANSM a mené un baromètre d'image auprès du grand public et une enquête de satisfaction auprès de ses usagers *pour recueillir leur opinion sur l'Agence et mesurer leur niveau de satisfaction sur les services qu'elle leur rend.*
Les enjeux et les résultats de ce dispositif avec Annie Dumortier, *responsable qualité de l'ANSM* ***et Rose-Marie Tunier,*** *directrice de la communication et de l'information.*

Pourquoi avoir mené en 2022 un baromètre d'image et une enquête de mesure de la satisfaction ?

Rose-Marie Tunier : Ces deux enquêtes complémentaires s'inscrivent dans notre stratégie d'ouverture et de transparence. Elles nous permettent de mesurer comment nos actions sont perçues et comprises par l'ensemble de nos parties prenantes, qu'elles soient externes ou internes, et plus largement par le grand public. Renouvelées régulièrement, ces enquêtes évaluent l'impact de nos transformations, mesurent notre efficience et la qualité de nos services mais aussi identifient de nouvelles attentes. Elles constituent ainsi à la fois un outil de pilotage pour notre direction générale et une source de réflexion pour construire notre prochain contrat d'objectifs et de performance avec l'État.

Annie Dumortier : En effet, l'enquête de mesure de la satisfaction de nos usagers s'inscrit dans le cadre de notre politique qualité et de notre système de management de la qualité, certifié ISO 9001. Grâce à la mesure régulière de l'évolution du taux de satisfaction de nos usagers, nous pouvons en tirer des enseignements objectifs pour ajuster et enrichir nos pratiques. Cette enquête nous permet aussi de nous nourrir des besoins et attentes de nos usagers et de répondre à l'enjeu d'amélioration continue, essentielle à notre démarche qualité.

R-M. T. : Le baromètre d'image est complémentaire de l'enquête de satisfaction : le premier recueille l'opinion de tous les Français sur notre contribution au sein du système national de santé, tandis que l'autre cible plus précisément les publics qui interagissent avec nous et se focalisent sur la qualité des services délivrés à nos usagers.
Ces deux enquêtes sont réalisées par un institut d'études indépendant selon des règles de neutralité et de déontologie strictes.
En complément, nous mettons également en place d'autres moyens d'écoute pour être en phase avec notre environnement et apporter le meilleur service possible. En témoigne cette année le lancement d'un réseau de correspondants[10] (binômes médecins généralistes-pharmaciens d'officine) qui permet à l'Agence d'être au plus près de la réalité du terrain, d'évaluer l'impact de certaines décisions et d'identifier des sujets particuliers.

Quels sont les principaux enseignements du baromètre d'image ?

R-M. T. : Suite à l'analyse des réponses du grand public, des professionnels de santé et de leaders d'opinion, cinq points clés sont à retenir. Premièrement, l'Agence est mieux connue qu'auparavant et elle est reconnue pour son expertise, sa pertinence et sa sincérité. Notre expertise et notre sincérité, deux de nos valeurs phares, sont particulièrement soulignées et ce capital de confiance est essentiel pour mener notre mission. Deuxièmement, l'Agence est qualifiée de « légitime » et « utile », tout en étant « attendue ». Troisièmement, ayant prouvé qu'elle était agile et adaptable, le public souhaite désormais qu'elle soit au rendez-vous de ce qui fait l'actualité. Quatrième point, notre approche personnalisée et qualitative des sujets, mise en œuvre en tenant compte de l'hétérogénéité de nos publics et des thèmes abordés, est très appréciée. Enfin, nous devons mieux valoriser nos actions en Europe et

[10] Lire aussi « Coup d'envoi du réseau des correspondants : croiser les regards des pharmaciens et des médecins sur les produits de santé », page 29.

à l'international auprès du grand public car elles restent méconnues, et travailler à faire converger la perception des collaborateurs et celle des publics externes de l'Agence.

Pourquoi est-il si important que l'expertise et les informations diffusées par l'Agence soient mieux connues ?

R-M. T. : Le grand public comme les professionnels de santé doivent savoir que nous œuvrons au quotidien pour qu'ils disposent de médicaments et de produits de santé sûrs et efficaces. Nous voulons également que leur premier réflexe soit de consulter notre site quand ils sont à la recherche d'une information fiable. Nous sommes convaincus que l'information de nos publics sur les questions de santé doit passer par une multiplicité de canaux d'information, dans une dynamique de maillage. Informer directement le patient, le grand public et les professionnels de santé est l'une de nos préoccupations majeures. Tous informés, ils peuvent dialoguer sur de bonnes bases. Nous nous attachons par la fiabilité des informations dont nous sommes les émetteurs à lutter contre la « malinformation » qui circule, notamment sur Internet, et peut conduire à des mésusages ou à des prises de risques par nos concitoyens pour leur santé.

Que retenir des résultats de l'enquête de satisfaction ?

A. D. : « Sommes-nous performants dans nos missions de surveillance, de traitement des situations à risque élevé, d'inspection, de contrôle, d'autorisation, d'accueil des usagers et d'information ? » Telle est la question qui a été posée pour mesurer la satisfaction de nos parties prenantes sur les différents services rendus par l'Agence, avec des résultats très positifs.
Notre valeur ajoutée est clairement reconnue par tous et en progression depuis deux ans. Notre ouverture est grandissante et remarquée, notamment par les professionnels de santé et les industries de santé, tandis que les patients, eux, constatent la prise en compte de leurs besoins et souhaitent un renforcement de nos actions, en co-construction et en partenariat avec leurs représentants. Notre volonté de donner accès à l'information est, quant à elle, plébiscitée par tous. Enfin, la confiance vis-à-vis de nos actions grandit. Notre légitimité et notre efficacité sont reconnues unanimement. Notre gestion du risque, et tout particulièrement celle des ruptures de stocks de médicaments et de produits de santé, y a particulièrement contribué en 2022. Enfin, les professionnels de santé et les industries de santé constatent notre attractivité au niveau européen et souhaitent que nous conservions cette avance bénéfique à l'innovation et aux patients français.

Quelles suites avez-vous donné à ces enquêtes ?

R-M. T. : Le baromètre d'image est une pierre angulaire de notre stratégie de communication, d'information et de dialogue avec nos publics. Cela nous a permis de mesurer objectivement si nous allions bien dans la bonne direction. Nous sommes l'acteur de référence sur les médicaments et les produits de santé et nous produisons de l'information de référence dans ce domaine, fiable et vérifiée. Notre rôle et notre responsabilité sont majeurs auprès des Français, patients, professionnels de santé et plus largement le grand public. Notre objectif est de créer le réflexe ANSM et nous irons toujours plus loin dans cette direction. Notre capacité à interagir avec nos parties prenantes et à les intégrer à nos décisions est reconnue comme un modèle à suivre. La valoriser à l'Europe et à l'international pourrait inspirer d'autres pays. Enfin, car sans nos collaborateurs rien n'est possible, nous allons continuer à déployer toutes nos actions de communication internes afin, non seulement qu'ils aient connaissance des enjeux et des attentes, mais aussi qu'ils mesurent l'impact de leur engagement et de leurs actions à sa juste valeur. Plus largement, l'Agence met tout en œuvre pour s'assurer que sa stratégie et ses actions répondent pleinement à son objectif de contribuer à améliorer le service qu'elle apporte aux Français.

TEMPS FORTS 2022

Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments (janvier)

Présidence française du Conseil de l'Union européenne : l'ANSM organise 20 réunions de groupes de travail et comités européens (février à juin)

La présidence du conseil d'administration de l'ANSM renouvelée (mars)

Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (mai)

Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive (juin)

Coup d'envoi du réseau des correspondants : croiser les regards des pharmaciens et des médecins sur les produits de santé (juin)

Paracétamol : l'ANSM mobilisée pour assurer la couverture des besoins des patients (juillet)

L'ANSM toujours plus engagée avec les associations de patients et d'usagers : le comité d'interface renouvelé est lancé (septembre)

Vers un bâtiment commun Anses-ANSM à Lyon-Gerland : pose de la première pierre (octobre)

Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients (novembre)

CHIFFRES CLÉS

AGIR EN TOUTE TRANSPARENCE PAR LE DIALOGUE ET L'OUVERTURE

94 réunions des comités scientifiques permanents

1 309 DPI contrôlées

1 586 contributions et analyses déontologiques

135 actualités et 4 communiqués de presse publiés

4 209 711 visiteurs uniques sur le site de l'ANSM

99 216 abonnés LinkedIn et 42 510 abonnés Twitter

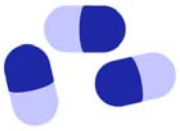
12 webinaires d'information et d'échanges avec les professionnels de santé, les associations de patients et les exploitants et industriels

8 873 sollicitations du service d'accueil des usagers

ASSURER LA SÉCURITÉ DES PATIENTS EXPOSÉS AUX MÉDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

26 **nouvelles SRE** avec une moyenne de 43 SRE en cours

MÉDICAMENTS



102 221
cas d'effets indésirables ont été recueillis, analysés et enregistrés par les CRPV dont 46 829 hors vaccins Covid-19 dans la base nationale de pharmacovigilance

41 467
cas d'effets indésirables ont été déclarés par les laboratoires pharmaceutiques dont 38 223 hors vaccins Covid-19

67 **enquêtes de pharmacovigilance** étaient en cours en 2022 avec 5 nouvelles enquêtes ouvertes

France rapporteur de
146 **dossiers inscrits** aux ordres du jour du PRAC

6 314 **notifications spontanées** de cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné ont été recueillies, analysées et enregistrées par les CEIP-A dans la base nationale de pharmacovigilance

30 **enquêtes d'addictovigilance** étaient en cours en 2022

1 926
signalements d'erreurs médicamenteuses ou de risques d'erreurs médicamenteuses rapportés à l'ANSM

3 761 **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

1 890 **signalements de défauts** de qualité

PRODUITS SANGUINS

6 850
effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des **donneurs** de produits sanguins labiles

7 899
effets indésirables ont été déclarés en hémovigilance chez des **receveurs** de produits sanguins labiles

DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

29 203
effets indésirables ont été déclarés en **matériovigilance** dont 1 451 reçus de patients et associations de patients

1 754
effets indésirables ont été déclarés en **réactovigilance**

INSPECTIONS ET CONTRÔLES EN LABORATOIRE

562
inspections ont été réalisées dont : 8 % d'inspections inopinées, 4 % d'inspections réalisées à l'étranger

3 879
contrôles en laboratoire effectués

FACILITER L'ACCÈS DES PATIENTS AUX TRAITEMENTS INNOVANTS

337
accompagnements scientifiques ou réglementaires via le Guichet innovation et orientation pris en charge

101
avis scientifiques européens attribués à la France

63 340
AAC octroyées et
27 427
patients traités

30
avis favorables d'AAP rendus

2 296
patients inclus dans l'expérimentation du cannabis médical depuis le début de l'expérimentation

738
essais cliniques autorisés pour les médicaments

69
autorisations d'investigations cliniques de DM délivrées

588
AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM (procédure nationale et procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle)

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

France rapporteur ou co-rapporteur pour
107 **plans d'investigations pédiatriques** (PIPs)

La France est le
2e **État membre libérateur de lots de vaccins** sur le marché européen

AVANCER GRÂCE A NOS RESSOURCES

126,85 M€
de budget

940
ETPT sous plafond autorisés en budget initial et
37 **ETPT** hors plafond

94 %
des agents en télétravail

+ de 150
applications exploitées chaque jour et réparties sur
336 **serveurs**

Agir en toute transparence par le dialogue et l'ouverture

2

Regards sur... 21

Concertation et pluridisciplinarité : les travaux de nos instances consultatives 24

Indépendance et impartialité : nos obligations déontologiques 27

Dialogue et partage de l'information avec nos parties prenantes 30

Une agence à l'écoute de ses usagers 34

Une mise à disposition proactive et progressive de nos données 36

Une forte activité juridique et réglementaire 38

Une implication renforcée dans les travaux européens et internationaux 40

REGARDS SUR...

Un leadership international crucial pour innover au service des patients français

En 2022, la présidence française du Conseil de l'Union européenne a permis à l'ANSM de réaffirmer son rôle moteur au sein de l'Europe du médicament *et ainsi renforcer l'accès des Français à l'innovation. En complément de son implication au niveau européen, l'Agence partage également son expertise ailleurs dans le monde, comme au Rwanda.*
Retour sur les enjeux et les perspectives du positionnement de l'ANSM hors de nos frontières avec Pierre Démolis*, conseiller scientifique,* ***et Valérie Denux,*** *directrice Europe et innovation.*

Pourquoi la collaboration européenne et internationale est importante ?

Pierre Démolis : La vie des patients français est directement impactée par les décisions prises à l'échelle européenne, car c'est à ce niveau réglementaire que des médicaments innovants et/ou utiles sont mis à disposition dans les meilleures conditions possibles, ou bien au contraire interdits de mise sur le marché. Ces décisions sont le fruit de travaux et d'échanges menés sur les dossiers instruits par les 27 agences nationales, fédérées au sein de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui organise débats et comités, et présente les opinions produites à la Commission européenne. Il est de notre intérêt d'apporter à l'EMA la contribution qui est attendue compte tenu de notre taille, de notre ancienneté et du manque de moyens d'autres pays. C'est également important que notre voix soit entendue à travers l'EMA, comme lors de nos échanges sur les médicaments et les dispositifs médicaux avec l'Agence américaine (FDA), ainsi qu'avec des pays sud-américains ou africains qui sont à l'écoute de propositions européennes.

Valérie Denux : La France a toujours été contributrice aux travaux européens et plus particulièrement à ceux de l'EMA depuis sa mise en place en 1995. Cette contribution s'est faite cependant avec plus ou moins d'implication. Aujourd'hui, il existe une véritable volonté française de se positionner fortement au niveau européen notamment pour ce qui concerne les produits de santé. La crise Covid a évidemment été motrice dans cette dynamique de mise en commun mais elle est aussi devenue indispensable face à des crises multifactorielles, des pénuries récurrentes ou plus particulièrement dans le domaine de l'innovation face à des technologies de plus en plus complexes. C'est pourquoi la participation à la construction d'une « Europe de la santé » est devenue un enjeu majeur pour notre pays. Nous avons, de plus, dans un contexte de nouvelles pandémies potentielles et face à la mondialisation des productions, tout intérêt à construire un certain niveau d'harmonisation et de collaborations avec les autres continents.

Quelle est aujourd'hui la place de l'ANSM en Europe ?

P. D. : Le manque de ressources de l'Agence au début des années 2000 nous a fait connaître un léger déclin sur la scène européenne. Consciente de l'importance de renforcer la présence de l'ANSM à cette échelle, notre direction générale a obtenu les financements permettant, grâce à des recrutements, de créer au sein de l'Agence une structure dédiée à l'évaluation européenne, qui travaille en lien étroit avec le reste de l'Agence sur les dossiers européens. Ainsi, depuis 5 ans, nous avons retrouvé un leadership au sein de l'Europe à la mesure de notre envergure, et au bénéfice des citoyens français comme européens. Notre retour en première ligne est particulièrement bienvenu, au moment où l'EMA doit s'adapter au départ de la Grande-Bretagne lié au Brexit.

Quel était l'enjeu de la présidence française du Conseil de l'Union européenne (PFUE), temps fort de 2022 pour l'Agence ?

P. D. : Au-delà de nous donner l'occasion de mieux connaitre et de mieux nous faire connaître de nos homologues des autres agences, de faire valoir notre expérience, nos domaines d'expertise et au-delà aussi de l'organisation de 20 réunions[11], l'enjeu était double. D'une part, avoir une voix forte quant au choix global des thèmes de ces réunions, d'autre part, montrer notre intérêt et lancer une thématique importante pour nous, mise en œuvre sur 18 mois. Nous avons pleinement saisi cette opportunité de faire avancer nos sujets et entendre notre voix.

V. D. : Travailler en amont à son organisation et vivre pendant six mois au rythme d'une présidence, avec tous les échanges informels qu'elle implique, permet d'aborder les sujets autrement ou en aborder de nouveaux. Cela ouvre la réflexion. De plus, l'organisation de sessions informelles pour les groupes de travail permet de prendre du recul sur les travaux en cours et de réfléchir tous ensemble, au-delà des dossiers concrets, à nos cadres et méthodes de travail.

Pourquoi avoir pris l'initiative d'organiser une conférence sur les données en vie réelle (*real world evidence*, RWE) au cours du cycle de vie du médicament ?

V. D. : Explorer ce sujet des données en vie réelle (RWE), c'est comprendre que les patients ayant aujourd'hui accès à des innovations de manière plus précoce qu'auparavant, le recueil d'un maximum de données en vie réelle devient essentiel pour vérifier leurs bénéfices. C'est aussi réaliser que le raisonnement statistique n'est pas suffisant pour répondre au besoin de plus en plus fort de prendre en compte chaque patient, dans toutes ses particularités. Enfin, c'est anticiper l'impact majeur de ces données sur notre métier pour imaginer de nouvelles méthodes d'évaluation.

P. D. : Ce sujet des données en vie réelle prend une importance croissante à l'heure où des découvertes scientifiques identifient des mécanismes pathologiques de plus en plus précis, et où de nombreux traitements dédiés à des cibles extrêmement pointues sont développés. La personnalisation rend plus difficile la réalisation d'essais cliniques et plus nécessaire la vérification de leur efficacité comparée aux données en vie réelle. Ces données peuvent aussi permettre en amont d'innover, si de nouvelles techniques d'essai sont créées. Enfin, l'analyse de ces données est précieuse pour confirmer, à plus long terme, l'efficacité réelle d'un médicament. Aujourd'hui, ces données sont disponibles. C'est une occasion inédite de mettre plus rapidement à la disposition des patients de vraies solutions encore plus fiables. Nous sommes convaincus qu'il serait inconscient, voire irresponsable de s'en priver. C'est pourquoi nous avons choisi ce sujet ; sujet d'ailleurs plébiscité par tous vu le succès de cette conférence.

Quel est, pour vous, le bilan de la présidence de l'ANSM ?

P. D. : La forte participation, la qualité des contributions, l'intérêt suscité et la satisfaction des participants témoignent du succès de cette présidence. Sur le fond, elle a illustré notre expertise et notre contribution majeure à l'avancée de la santé en Europe. Sur la forme, notre hospitalité a été saluée ainsi que, il faut saluer pour cela les équipes organisatrices, notre capacité à l'agilité dans des conditions difficiles ; le Covid nous a obligés à nous adapter au fil de l'eau entre distanciel et présentiel.

V. D. : Les 20 réunions que nous avons organisées – détaillées dans le fait marquant – ont permis d'avancer collectivement sur des sujets majeurs et d'amorcer des discussions, tant formelles qu'informelles, qui se prolongeront lors des prochaines présidences, dans une approche transversale et pluridisciplinaire.

[11] Lire aussi « Présidence française du Conseil de l'Union européenne : l'ANSM organise 20 réunions de groupes de travail et comités européens », page 42.

Plus largement, au-delà de l'Europe, quelle est la place de l'ANSM à l'international ?

V. D. : Compte tenu de nos ressources limitées, nous avons choisi de concentrer notre action en priorité dans le cadre des relations entre l'Europe et ses homologues à l'international. Nous sommes notamment très impliqués dans l'*International Coalition of Medecine Regulation Agency* (ICMRA), présidée par l'EMA, qui réunit toutes les agences de régulation mondiales. A l'initiative de cette coalition, nous y travaillons aujourd'hui avec les Japonais sur l'un de nos objectifs majeurs : l'innovation. Lorsque nous nous engageons dans une coopération bilatérale, c'est le plus souvent en réponse à un appel à projets de la Commission européenne, comme par exemple au Rwanda.

Focus sur le Rwanda
En quoi consistent le projet et notre intervention ?

V. D. : Nous avons répondu un consortium d'États européens à l'appel de la Commission européenne car cela nous permet, tout en aidant une agence africaine à se structurer, de travailler avec nos collègues européens et de favoriser l'émergence de l'Agence africaine du médicament (AMA) qui sera mise en place grâce aux agences africaines qui se seront elles-mêmes développées. L'AMA sera le pendant de l'EMA et leurs relations seront essentielles pour aller de l'avant sur les sujets de régulation des produits de santé. Les pays africains ont d'ailleurs décidé que l'AMA se trouvera au Rwanda comme l'EMA se trouve aux Pays-Bas.
Le jumelage que nous conduisons avec le Rwanda vise à accompagner, à ce stade, le développement de leur agence nationale. L'objectif est qu'elle atteigne le niveau 3 OMS (sur quatre niveaux) et devienne opérationnelle, pour tous les produits de santé, sur toutes les missions de régulation : autoriser les mises sur le marché, conduire des essais cliniques, inspecter et contrôler, surveiller les effets indésirables, etc. Sous la coordination d'Expertise France, nous contribuons à ce projet en collaboration avec l'Allemagne, la Belgique et la Lituanie, auxquels s'ajoute une participation de l'Autriche, de la Grèce et de la Suède. Notre mission a démarré fin 2022 et se déroulera sur 2 ans. L'ANSM pilote deux composantes phares du projet : la structuration, la stratégie, l'organisation et les procédures de l'agence d'une part ; la pharmacovigilance et le contrôle d'autre part. Nous accompagnons ainsi l'Afrique dans sa montée en capacité de produire et de réguler les produits de santé, y compris des vaccins.

Un mot pour conclure ?

P. D. : La France a retrouvé toute sa place. Grâce aux moyens obtenus, nous sommes à nouveau des acteurs essentiels de la régulation à l'échelle européenne.

V. D. : Cette forte implication est indispensable compte tenu des expertises et de l'ampleur des investissements nécessaires pour innover. Le plan français « santé 2030 » ne peut être conduit efficacement qu'en travaillant avec nos partenaires européens puisque les autorisations pour des produits innovants passent aujourd'hui obligatoirement par l'Europe. C'est le partage collégial des connaissances et des compétences communes qui nous permettra d'aller plus loin, au bénéfice de tous.

CONCERTATION ET PLURIDISCIPLINARITÉ : LES TRAVAUX DE NOS INSTANCES CONSULTATIVES

La politique d'ouverture de l'ANSM vers la société civile s'est traduite depuis 2019 par une implication systématique des usagers du système de santé dans ses instances consultatives d'expertise. L'Agence est en effet convaincue de la nécessité d'agir en concertation avec les patients et les professionnels de santé afin que son action réponde aux enjeux quotidiens auxquels ils sont confrontés.

C'est pourquoi ses décisions s'appuient sur les avis de plusieurs comités consultatifs, au sein desquels l'expertise des représentants de la société civile, leur point de vue et leur vision du monde de la santé contribuent à la prise de décisions objectives et éclairées. Par exemple, les comités scientifiques permanents (CSP) permettent depuis 2019 d'appuyer les décisions de l'Agence sur la base d'une expertise multidisciplinaire, collégiale et transparente. À travers ce dispositif majeur de la politique d'ouverture aux parties prenantes, les professionnels de santé et les patients contribuent activement, ensemble, à une action toujours plus efficace et pertinente de l'ANSM, au service des usagers du système de santé.

Pour en savoir plus sur les instances consultatives :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-instances/p

Bilan d'activité des conseillers et du Collège des conseillers

Le bilan d'activité des conseillers et du Collège des conseillers a été présenté début 2023 aux directeurs de l'Agence lors d'une réunion de Collège en session plénière. Ce bilan a permis de construire le cadre d'implication des conseillers médicaux et du conseiller patient au sein des directions, depuis 2020.

Les conseillers ne sont pas des experts externes car ils travaillent au sein des directions tout en maintenant leur expérience de terrain à l'extérieur de l'Agence dans leur secteur d'activité médicale ou de partenaire patient. La diversité des modèles d'intervention et des activités de ces conseillers a été mise en évidence. Ils interviennent directement en appui, conseil et accompagnement auprès des directions ; ils sont impliqués également dans la coordination et le pilotage de projets et de priorités de santé publique et de sécurité sanitaire. Ils sont ainsi autant sollicités sur des sujets précis par des directions que sur certains sujets transversaux concernant plusieurs directions. Une charte des conseillers et du Collège des conseillers a été diffusée au sein de l'Agence afin de définir le cadre de leur activité et de favoriser leurs interactions avec les directions.

En plus de leur activité individuelle et transversale auprès des directions, les conseillers agissent collégialement lors des réunions du Collège mis en place en février 2020, auxquelles participent les directions scientifiques. Ces réunions ont notamment permis de formaliser les politiques de santé publique portant successivement sur la prévention des risques liés à l'usage inapproprié de médicaments et sur la disponibilité de produits de santé. Un plan d'actions relatif à la prévention du mésusage a été défini.

Comité scientifique temporaire « Révision des bonnes pratiques de préparation »

Les bonnes pratiques de préparation (BPP) sont le référentiel opposable destiné aux pharmaciens d'officine et hospitaliers pour garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques en décrivant les exigences à respecter.
Les nouvelles règles ont été élaborées grâce à un comité scientifique temporaire « Révision des bonnes pratiques de préparation » regroupant pharmaciens hospitaliers, officinaux, inspecteurs et universitaires, en tenant compte des propositions formulées lors de plusieurs consultations publiques. Elles répondent aux évolutions scientifiques et réglementaires.
Elles entreront en vigueur à compter du 20 septembre 2023, en remplacement de celles de 2007 qui s'appliquent toujours aujourd'hui. Dans un premier temps, les nouvelles règles des bonnes pratiques comprennent neuf chapitres généraux, des annexes et deux lignes directrices (LD1 : préparations de médicaments stériles et LD2 : préparations de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement), ainsi qu'un glossaire.

Deux autres lignes directrices seront disponibles prochainement : LD3, sur les préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparations de médicaments expérimentaux, et LD4, sur les préparations de médicaments radiopharmaceutiques.

Par rapport à la précédente version de 2007, cette version actualisée prévoit :

- L'amélioration des démarches d'analyse de risque, grâce à différentes annexes pédagogiques ainsi qu'une approche pour aider à étudier la pertinence et la faisabilité technique de la préparation. Pour ce faire, un modèle de dossier de préparation est mis à disposition ;
- L'élargissement des contrôles, y compris via de la sous-traitance, en lien avec les préconisations du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), sur l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique de janvier 2015. Des recommandations sont ainsi formulées concernant les tests à effectuer et leur fréquence ;
- Le renforcement de la formation des opérateurs, avec notamment des exemples de fréquence des formations (en particulier concernant la préparation de médicaments stériles) ;
- Une modification des quantités maximales produites par lot, qui correspondront désormais à un nombre maximal de patients potentiellement traités par la préparation réalisée.

Huit réunions des Comités français de la Pharmacopée (CFP)

Les Comités français de la Pharmacopée participent à la préparation des monographies détaillant précisément les méthodes de contrôle à appliquer sur les matières premières, les produits finis et les préparations pharmaceutiques. Leurs travaux s'inscrivent principalement dans un appui à l'élaboration de textes techniques destinés à être ensuite proposés au niveau de la Pharmacopée Européenne ou Française.
Cette année, 8 réunions des Comités français de la Pharmacopée (CFP) ont été organisées : CFP plantes médicinales, huiles essentielles et homéopathie (trois réunions), CFP produits biologiques et thérapies innovantes (deux réunions) et substances et préparations chimiques, pharmaceutiques et radiopharmaceutiques – galénique en vue de l'étude des monographies et des dossiers plantes de la Pharmacopée française (trois réunions).

Leurs travaux ont été marqués par :

- L'inscription au formulaire national des trois monographies de préparations officinales de mélanges d'huiles essentielles ;
- La discussion de la monographie en enquête publique « Cannabidiol » au CFP substances et préparations chimiques, pharmaceutiques et radiopharmaceutiques – galénique ;
- La discussion de la nouvelle monographie générale en enquête publique « Médicaments de thérapie génique pour usage humain » au CFP produits biologiques. Elle définit les exigences de production et de contrôle des médicaments de thérapie génique et les rend obligatoires *(en remplacement du chapitre 5.34 seulement indicatif)*.

DONNÉES 2022

- 94 réunions des comités scientifiques permanents ;
- 31 réunions des comités scientifiques temporaires, organisées par 7 CST différents ;
- Création de 3 nouveaux CST :
    - Analyse initiale des études MetaPreg ;
    - Appareils de ventilation Philips Respironics concernés par le rappel de juin 2021 – État des lieux des données disponibles et préconisations[12] ;
    - Culture en France du cannabis à usage médical – spécifications techniques de la chaine de production allant de la plante au médicament[13].

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
1	Nombre d'auditions publiques par an	≥ 5	8	2 auditions publiques 10 webinaires	Thématiques abordées : - auditions publiques respirateurs Philips - évolutions règlementaires (nouveau règlement DM et EC médicaments) - vaccins et traitements anti-Covid - réforme de l'accès précoce
4	Taux de progression de la satisfaction des parties prenantes des comités permanents et temporaires		+30 % par année de référence	Pas d'enquête en 2022. Un audit interne sur le fonctionnement des comités permanents a été conduit en décembre 2022 en vue du renouvellement des instances mi-2023	
21	Taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe	-	≤-5 % par année précédente	-25 %	1 010 recours à des experts ponctuels (1 343 en 2021). Malgré l'augmentation en 2021, tendance largement en baisse depuis 2019 (1 266).

[12] Lire aussi « Appareils pour le traitement de l'apnée du sommeil et ventilateurs de la société Philips respironics : décision de police de sanitaire et suivi », page 92.
[13] Lire aussi « L'ANSM rend son avis technique pour encadrer la production française de cannabis médical », page 126.

INDÉPENDANCE ET IMPARTIALITÉ : NOS OBLIGATIONS DÉONTOLOGIQUES

Compte-tenu des enjeux de santé publique liés 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, légitimité et 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.

Pour en savoir plus sur nos exigences déontologiques :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/deontologie-et-transparence/deontologie-et-transparence/p/nos-exigences-deontologiques#title

Contrôle déontologique : une nouvelle organisation

Suite aux nouvelles modalités de contrôle déontologique opérées par la loi n° 2019-828 du 6 août 2019 de transformation de la fonction publique, la réorganisation de la déontologie au sein de l'ANSM, visant à simplifier les procédures tout en renforçant le rôle du référent déontologue et mettant fin au mandat du comité de déontologie, instance consultative mise en place depuis 2012, a été approuvée lors de la séance du conseil d'administration du 26 novembre 2020.

L'organisation repensée fin 2020 et mise en place en 2021 pour mettre en œuvre une politique de déontologie et en contrôler l'application repose sur un service spécifiquement dédié à cet effet.

Le service déontologie, éthique et probité est rattaché depuis juillet 2022 à la Direction réglementation et déontologie, elle-même rattachée à la directrice générale.

Cette nouvelle organisation, approuvée lors de la séance du conseil d'administration du 23 juin 2022 a été présentée à l'ensemble des directions de l'Agence au cours de l'année 2022.

Indépendamment de ce service, un référent déontologue, fonction assurée par une personnalité extérieure à l'Agence, constitue un appui externe en matière de déontologie de la fonction publique.

Il peut apporter à tout agent qui le demande des conseils utiles au respect des principes déontologiques de la fonction publique et peut également être saisi par la direction générale, pour rendre un avis en cas de doute sur la compatibilité entre les fonctions d'un agent de l'ANSM et l'activité privée préalablement exercée ou envisagée.

Il a en outre un rôle de conseil et d'appui à la direction générale sur toute question d'ordre général relative à la déontologie et à la prévention des conflits d'intérêts, ainsi que sur l'environnement de contrôle relatif à la déontologie.

Carine Chevrier, référente déontologue de l'ANSM depuis le 1er mars 2021, a été appelée à d'autres fonctions. Il a été mis fin à sa demande à son mandat de référente déontologue de l'ANSM le 1er octobre 2022.

Renforcement de la formation et de l'information du personnel de l'ANSM aux règles de déontologie et à la prévention des atteintes à la probité

En 2022 comme en 2021, la sensibilisation du personnel de l'Agence en matière de lutte anti-corruption s'est poursuivie avec la mise en place d'une formation relative à l'anti-corruption obligatoire pour l'ensemble des directeurs et managers. Une formation interne animée par le service de déontologie est également en cours d'élaboration. Elle devrait s'accompagner dans un second temps d'ateliers pratiques afin de répondre aux besoins et questions des agents.
Parallèlement, des outils et des documents d'informations ont été élaborés et diffusés :

Une procédure de déport existe pour l'ensemble du personnel de l'ANSM afin qu'un agent ne puisse pas traiter un dossier, donner des instructions ou user de sa délégation de signature, s'il présente, dans l'affaire considérée des liens susceptibles de remettre en cause son objectivité et son impartialité. En 2021, une réflexion sur la mise à disposition d'un outil commun pour la traçabilité et la gestion des réserves par les directions a été initiée par le service de déontologie. Cette réflexion qui s'est poursuivie en 2022 avec une analyse des pratiques existantes a donné lieu à la mise à disposition des directions d'un exemple d'outil de traçabilité, assorti des réserves s'appliquant à leurs personnels.

De même, au regard de sa mission de conseil, le service de déontologie est régulièrement sollicité par les agents, en amont de l'envoi à la DRH de leur demande de mobilité, sur la faisabilité de leur projet professionnel. Compte tenu des questions fréquentes auxquelles il répond et afin d'orienter les personnels, le service de déontologie a publié sur le site intranet de l'Agence, en mars 2022, une foire aux questions portant sur la mobilité public/privé des agents. Ce questions/réponses à visée informative s'accompagne d'un schéma décrivant des exemples de réserves issues de la jurisprudence dans des situations diverses de mobilités d'agents, et des avis émis par l'ancienne commission de déontologie de la fonction publique, la HATVP et le service de déontologie.

DONNÉES 2022

Les opérations de contrôle interne de 2e niveau réalisées par le service de déontologie, éthique et probité ont porté sur :

- La conformité des déclarations publiques d'intérêts (DPI) des personnels présents dans l'organigramme au regard de leur obligation d'annualité et de publication ;
- Le suivi des réserves s'appliquant aux personnels de l'ANSM (émises au moment du recrutement, pendant et après les fonctions) ;
- La conformité des DPI des membres des conseils d'administration et scientifique ;
- Le suivi des actions mises en place par les directions suite au précédent contrôle portant sur le fonctionnement des conseils scientifiques permanents (CSP) ;
- La traçabilité de l'analyse des liens d'intérêts devant être effectuée par les secrétariats d'instance préalablement à chaque séance de comité scientifique temporaire et de la gestion de ces liens ;
- L'évaluation par les directions qui y font appel, des risques de conflits d'intérêts lors des sollicitations d'experts ponctuels.

Dans le cadre de ces opérations, **1 082 DPI ont notamment été contrôlées.**

Dossiers ayant donné lieu à une analyse du risque déontologique par le service de déontologie

250 dossiers analysés au regard du risque déontologique dont :

- 39 dossiers de candidats lors de la phase de pré-recrutement ;
- 15 dossiers d'internes en pharmacie et 18 dossiers de stagiaires ;
- 37 dossiers de départs d'agents de l'ANSM ;
- 7 demandes d'autorisations de cumul d'activités ;
- 38 demandes de participation à des manifestations extérieures ;
- 93 nominations de membres d'instance et 21 désignations ou sollicitations d'experts ponctuels, soit 114 candidatures d'experts.

Dans le cadre de ces analyses, **227 DPI ont notamment été contrôlées.**

Répartition cumulée des analyses

1 586 contributions et analyses dont :

- 1 118 avis rendus portant sur l'expertise interne (70,5 %),
- 382 avis rendus portant sur l'expertise externe (24 %),
- 79 contributions suite à des demandes des directions de l'ANSM (5 %),
- 7 contributions suite à des demandes institutionnelles (0,5 %).

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
22	Taux de conformité issue du contrôle interne (Personnel / Expertise collégiale/ Expertise individuelle)	95 %	100 %	Agents : 99 %* Expertise collégiale : 100 % Expertise individuelle : 78 %	Expertise ponctuelle : l'analyse déontologique est bien réalisée avant la sollicitation de l'expert. Cependant les fiches de traçabilité ne sont parfois signées qu'après, d'où les écarts constatés. Pas de difficulté sur les liens, mais le processus reste à consolider.

*En 2021, ce chiffre était de 97,3 %

DIALOGUE ET PARTAGE DE L'INFORMATION AVEC NOS PARTIES PRENANTES

L'ANSM est fortement mobilisée dans la poursuite de son engagement en matière d'information de ses publics. En 2022, l'Agence a franchi une nouvelle étape dans ses interactions avec ses publics avec la création d'un réseau de correspondants inédit qui permet d'engager un dialogue direct avec des médecins généralistes et des pharmaciens de terrain. Le renouvellement du comité d'interface avec les associations illustre également la volonté de renforcer la co-construction des projets.

Par ailleurs, l'Agence a poursuivi le déploiement d'une approche pédagogique de ses communications, avec une stratégie d'information de plus en plus proactive qui se manifeste à travers notamment ses relations avec les médias et ses parties prenantes, et a accentué sa présence sur les réseaux sociaux. Elle développe aussi une stratégie de communication fondée sur une vision intégrée de la communication interne et de la communication externe, qui participe fortement à l'engagement de ses collaborateurs. Cette année, tournant la page de la crise sanitaire, l'ANSM a particulièrement mis l'accent en interne sur l'engagement et a multiplié les évènements pour resserrer les liens entre les agents.

Pour en savoir plus sur l'information des publics :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p/informer-nos-publics#title

Coup d'envoi du réseau des correspondants : croiser les regards des pharmaciens et des médecins sur les produits de santé

L'ANSM, le Collège de la médecine générale (CMG), la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et l'Union de syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) se sont associés pour créer un dispositif inédit de « réseau des correspondants », constitué de binômes de médecins généralistes et de pharmaciens d'officine exerçant partout en France.
L'objectif est d'enrichir les réflexions de l'ANSM de ces expériences terrain, en amont ou une fois prises une décision ou des mesures de sécurisation de l'utilisation de produits de santé. Les binômes peuvent également faire remonter des problématiques, des idées ou des initiatives issues de leur quotidien.

Sollicité au travers de courtes enquêtes dont le thème et les questions sont décidés en concertation entre les quatre partenaires, le réseau permet de mieux connaître et prendre en compte les pratiques, les attentes et les éventuelles difficultés rencontrées par ces professionnels et leurs patients.
Les enquêtes « flash » auxquelles les correspondants sont amenés à répondre portent sur des médicaments, des dispositifs médicaux, voire des thématiques de nature réglementaire, dans l'objectif de contribuer à l'amélioration du bon usage de ces produits.

Ce réseau des correspondants, qui repose sur un partenariat entre la FSPF, l'USPO, le CMG et l'ANSM, s'est naturellement structuré en binômes médecin généraliste-pharmacien d'officine répartis dans toute la France, y compris les régions d'outre-mer. Ainsi, les correspondants représentent la médecine et la pharmacie des villes et des zones rurales.
« C'est important que l'ANSM s'investisse au cœur des territoires, au plus près des patients et des professionnels de santé, en leur donnant la parole. Grâce à ce réseau, nous allons mieux appréhender les questionnements des médecins et des pharmaciens, la vision de chacun, nous enrichir mutuellement de nos pratiques et adapter les mesures au terrain afin de mieux sécuriser l'utilisation des produits de santé », souligne Pierre-Olivier Variot, président de l'USPO.

Le médecin généraliste et le pharmacien d'officine sont des professionnels de santé de proximité et de confiance pour les patients. Par le recueil de leurs points de vue croisés et, indirectement, de celui des patients qu'ils accompagnent au quotidien, le réseau des correspondants permet de prendre la température du terrain à propos des décisions de l'Agence visant à favoriser le bon usage des produits de santé. Pour Paul Frappé, président du CMG, *« s'appuyer sur des binômes médecin généraliste-pharmacien d'officine pour pouvoir observer des deux côtés la même ordonnance, le même patient, le même questionnement est inédit et utile pour nos métiers et nos patients. ».*

Pour sa phase pilote lors de cette première année, le « réseau des correspondants » se compose de 100 correspondants, soit 50 binômes de médecins et de pharmaciens qui se sont choisis mutuellement.

Philippe Besset, président de la FSPF, espère *« qu'à l'issue de cette phase pilote prometteuse, ce dispositif inédit va se développer, notamment en termes de nombre de binômes mobilisés pour toujours plus de représentativité ».*

Ce réseau des correspondants s'inscrit dans la stratégie d'ouverture engagée par l'ANSM depuis plusieurs années. C'est un levier complémentaire aux dispositifs existants que sont notamment les comités scientifiques permanents et les comités d'interface.
« Le réseau des correspondants illustre une devise qui me tient à cœur : "Seul on va plus vite, ensemble on va plus loin". Sa création marque une nouvelle étape pour notre Agence qui s'inscrit ainsi toujours plus au cœur de la vie de nos concitoyens », conclut Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale de l'ANSM.

L'ANSM toujours plus engagée avec les associations de patients et d'usagers : le comité d'interface renouvelé est lancé

L'Agence a réuni le 9 septembre 2022 son nouveau comité d'interface avec les associations de patients et d'usagers du système de santé. Créé en 2013, ce comité a été renouvelé afin de consolider les liens noués entre les patients et l'Agence. Sa mission : favoriser les réflexions stratégiques et transversales sur des sujets d'intérêt communs et intégrer dans ses travaux la voix des patients et des usagers de santé. Ces derniers sont également présents depuis 2019 dans les comités scientifiques permanents (CSP) et temporaires (CST), participant ainsi aux discussions et aux décisions de l'ANSM sur les médicaments et les produits de santé.
France Assos santé (FAS), acteur majeur de la représentation des patients et des usagers, participe activement à la coordination et à l'animation du comité, avec l'ANSM.

Les membres du comité d'interface sont nommés pour 4 ans. Comme le rappelle Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale de l'Agence : *« Notre préoccupation première, au cœur de nos actions chaque jour, est la sécurité des patients. Depuis sa création en 2011, l'ANSM évolue pour répondre aux attentes de la société et s'est transformée jusque dans son organisation et sa gouvernance pour toujours mieux intégrer la voix des patients. Je suis profondément attachée à cette dynamique et je remercie chaque membre de ce comité ».*

À l'écoute des patients et des usagers, l'Agence est définitivement engagée dans un dialogue permanent pour être au plus proche de leurs préoccupations et de leur vécu afin notamment d'élaborer ensemble des projets qui contribuent au principe majeur de démocratie sanitaire.
« Ce comité d'interface est un espace de co-construction et de dialogue visant à dynamiser la participation des associations et à défendre l'intérêt de tous les usagers ainsi que les victimes d'aléas thérapeutiques. France Assos Santé jouera toute sa place pour élaborer des propositions associatives et donner un nouvel élan à la démocratie en santé », assure Gérard Raymond, président de France Assos santé (FAS).

Communication interne : le visage d'une agence engagée

La stratégie de communication interne et d'accompagnement des projets stratégiques a pour ambition de :

- Tenir les collaborateurs de l'ANSM informés sur l'actualité de l'Agence au travers d'une vision intégrée de la communication interne et de la communication externe ;
- Communiquer sur sa raison d'être et donner du sens pour favoriser la compréhension et l'engagement ;
- Accompagner la politique et les grands chantiers de transformation ;
- Valoriser la démarche RSE de l'Agence ;
- Stimuler et augmenter les moments de convivialité.

Cette stratégie repose à la fois sur des événements en direct (25 en 2022) et sur le site intranet qui constitue, avec ses 3 000 000 de consultations à l'année (soit une moyenne de 250 000 vues par mois) l'outil de référence en matière de communication interne. La hausse de plus de 20 % des consultations en raison du télétravail étendu pendant la crise sanitaire s'est confirmée en 2022. Une enquête réalisée auprès des équipes pendant l'été 2022 montre d'ailleurs que l'impact de la communication interne est fortement et positivement perçu.

En 2022, au sortir de la crise sanitaire, l'objectif était de montrer l'engagement de l'Agence :

- Au service des patients, autour de multiples thèmes : innovation thérapeutique et accès précoce, expérimentation du cannabis médical, accompagnement des tensions d'approvisionnements, lutte contre le Covid-19 et Mpox, politique de santé publique en faveur du bon usage des médicaments, campagne d'information sur les médicaments pendant la grossesse etc. ;
- En Europe et à l'international, avec la présidence française du Conseil de l'Union européenne (PFUE) et le partenariat avec l'Agence africaine du médicament, au Rwanda ;
- Au service des enjeux sociétaux, avec la semaine du développement durable et le déploiement d'une politique en faveur de la sobriété, énergétique comme numérique ;
- Au service de ses équipes, avec l'adoption d'une charte d'équilibre des temps de vie ou le déploiement d'outils en faveur de l'amélioration des conditions de travail et notamment du télétravail.

Dans le même temps, un programme de journées thématiques visant à resserrer le lien entre les agents a également été mis en place :

- Journées de sensibilisation pour insuffler de bonnes pratiques, à l'image de la journée du rangement lancée en mars 2022 ;
- Engagement pour des causes, à l'image de la mobilisation intersites pour Octobre rose ou bien la collecte de sang organisée sur le site de Saint-Denis ;
- Moments de partage, pour le plaisir d'être ensemble comme les bars à glaces pour la clôture de la PFUE ou la semaine du « pull de Noël ».

L'Agence a également restitué en interne les résultats des enquêtes réalisées auprès des usagers, qu'elles portent sur sa réputation et son image ou sur ses services rendus, avec la fierté de partager que les valeurs associées à l'ANSM par ses publics sont : expertise, pertinence et sincérité.

Publications et communications scientifiques des agents de l'ANSM

Au cours de l'année 2022, des agents ont été auteurs ou coauteurs de 28 communications scientifiques. Parmi celles-ci, 20 publications ont été publiées dans des revues internationales à comité de lecture et huit lors de congrès.
Les thèmes scientifiques de ces articles étaient la pharmacovigilance (11 articles), l'hémovigilance (huit communications, dont six dans des congrès), les essais cliniques (six articles, dont quatre en oncologie), et le contrôle des médicaments (deux articles).
Pour faciliter et harmoniser cette activité, l'Agence a mis en place la publication en interne et la mise en application de la charte des publications scientifiques de l'ANSM.

DONNÉES 2022

- Publication de **135** actualités et de **4** communiqués de presse ;
- Diffusion de **52** newsletters ;
- **4 209 711** visiteurs uniques sur ansm.sante.fr ;
- + de **3 millions** de pages vues sur le site intranet, en augmentation de **21 %** en un an ;
- **12** webinaires d'information et d'échanges avec les professionnels de santé, les associations de patients et les exploitants et industriels ;
- + de **12 358** retombées media ;
- + de **76** interviews données ;
- Twitter : **42 510** abonnés (+ **3 321** nouveaux abonnés, soit une augmentation de **8,47 %** par rapport à 2021) ;
- LinkedIn : **99 216** abonnés (+**17 258** nouveaux abonnés, soit une augmentation de **21,06 %** par rapport à 2021) ;
- Youtube : 3 254 abonnés (+ **1 135** nouveaux abonnés, soit une augmentation de **53,56 %** par rapport à 2021).

Evolution du nombre de visiteurs[14] sur le site internet de l'ANSM

Nombre de visiteurs différents*	2018	2019	2020	2021	2022
Janvier	245 736	339 968	390 881	480 341	**637 185**
Février	224 603	291 605	359 406	445 591	**371 319**
Mars	232 338	288 563	459 741	218 867	**297 619**
Avril	255 681	315 315	431 090	338 698	**307 464**
Mai	204 675	302 681	377 966	357 502	**269 560**
Juin	210 248	304 458	316 969	312 843	**273 808**
Juillet	263 880	287 225	282 922	531 491	**300 323**
Août	135 397	257 573	267 409	640 879	**252 229**
Septembre	246 331	305 968	324 631	397 853	**333 312**
Octobre	275 500	330 257	346 630	362 185	**360 727**
Novembre	311 732	366 798	369 017	467 899	**402 950**
Décembre	285 741	320 397	361 533	561 140	**396 215**

[14] Un visiteur = une adresse IP

UNE AGENCE À L'ÉCOUTE DE SES USAGERS

Dans le cadre de sa politique de transparence et d'ouverture vers la société civile, l'ANSM a lancé depuis 2019 un processus d'évolution qui s'est concrétisé en 2021 avec la mise en place d'un service d'accueil des usagers. Ce service a pour objectifs de centraliser la gestion et le traitement de toutes les sollicitations des publics en interface avec l'ANSM (patients, professionnels de santé, industriels, institutionnels etc.) et d'y apporter une réponse dans les meilleurs délais.

En parallèle, l'Agence contribue aux réponses apportées aux courriers et aux questions écrites des parlementaires adressés au ministre chargé de la Santé ou directement à l'Agence.

Par ailleurs, 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 2019 une procédure via une adresse spécifique accessible sur la page d'accueil de son site internet. Elle permet désormais 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.

En janvier 2022, le service accueil des usagers a obtenu la certification ISO 9001 sur sa capacité à « Instruire les demandes usagers »[15].

DONNÉES 2022

Le service d'accueil des usagers

8 873 demandes d'usagers ont été reçues dont :

- **6 674** demandes traitées au niveau 1
- **1 773** demandes traitées au niveau 2

Les demandes de niveau 1 sont traitées directement par le service d'accueil des usagers. Le délai moyen de leur traitement en 2022 est de **1,7** jour.
Les demandes de niveau 2 nécessitent une expertise plus approfondie. Elles sont traitées en collaboration avec les directions expertes de l'Agence. Le délai moyen de leur traitement en 2022 est de **17** jours.

60 % des sollicitations émanent de particuliers/patients, **26 %** des professionnels de santé, **4 %** des industriels et 10 % d'autres catégories d'usagers.

Pour en savoir plus sur le service d'accueil des usagers :
https://ansm.sante.fr/actualites/un-service-daccueil-des-usagers-a-lansm-pour-toujours-mieux-informer-nos-publics

[15] Lire aussi : « Préparation de l'audit pour une certification sur l'autorisation des nouvelles demandes et modifications d'AMM », page 153.

L'information des parlementaires

En 2022, l'Agence a répondu à 10 questions écrites et 17 courriers parlementaires.
Les principales questions des parlementaires ont porté sur :

- Les ruptures de stocks de certains médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les difficultés d'approvisionnement ;
- L'accès aux traitements de maladies rares ou aux traitements innovants (cancer du sein triple négatif, algie vasculaire de la face, gliome de haut ou bas grade, maladie d'Alzheimer, cancer bronchitique, fibrodysplasie ossifiante progressive…) ;
- Les effets indésirables de certains médicaments (Ritaline, Roaccutane, etc.) ;
- La présence de dioxyde de titane dans les médicaments ;
- La spécialité Levothyrox ;
- La lisibilité des dates de péremption des médicaments pour les personnes malvoyantes ;
- L'extension du délai de certification des dispositifs médicaux produits en Europe.

Les déclarations des signalements faits par les lanceurs d'alerte

- **190 signalements de lanceurs d'alerte ont été reçus** via l'adresse accessible depuis le site de l'ANSM lanceur.alerte@ansm.sante.fr ;
- **170 signalements traités ont donné lieu à des suites** et ont été clôturés (le reste étant toujours en cours de traitement).

Catégorie de produits concernés par les signalements reçus :

- **37,9 %** médicaments ;
- **28,9 %** DM-DMDIV ;
- **7,3 %** autres (matières premières à usage pharmaceutique, essais cliniques) ;
- **21,7 %** autres (hors ANSM : denrées alimentaires, divers) ;
- **4,2 %** cosmétiques.

Origine des alertes :

- **57,9 %** particuliers, anonymes ;
- **22,1 %** professionnels de santé ;
- 11 % salariés, prestataires, industriels ;
- **9 %** autres.

Pour en savoir plus sur la déclaration des signalements :
https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-met-en-place-ladresse-lanceur-alerte-ansm-sante-fr

UNE MISE À DISPOSITION PROACTIVE ET PROGRESSIVE DE NOS DONNÉES

Emblématique de sa volonté d'ouverture, inscrite dans son schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID), cette politique a pour objectif la mise en ligne proactive et progressive des données et documents de l'Agence, dans le respect des secrets légaux, afin de mieux faire connaître ses actions, de valoriser son expertise et de favoriser l'exploitation de ses données, en les accompagnant 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 Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et la Commission d'accès aux documents administratifs pour les questions juridiques (CADA).

L'utilisation des données sur les produits de santé à destination du grand public et des agents

L'ANSM a transmis en septembre 2022 à la mission de la délégation ministérielle au numérique en santé (DNS) les informations relatives aux travaux conduits afin de rendre publiques des données relatives aux essais cliniques en France, et en particulier le bilan des observations recueillies auprès des représentants d'usagers, lors des tests utilisateurs de maquettes réalisées dans le cadre du projet de publication de données sur des médicaments (RIPH1).

Conformément à sa politique d'ouverture, l'Agence a souhaité dès 2020 faciliter l'accès des patients et des professionnels de santé, aux données relatives aux essais cliniques autorisés en France. Dans cette perspective, l'Agence estime opportun de rendre accessibles ces données aux patients via un outil commun et partagé. Pour établir son cahier des charges, une concertation a été engagée avec les professionnels de santé et les représentants de patients. Les attentes recueillies invitent à déterminer la typologie des données et des documents souhaités par les patients, à être attentif à la lisibilité des données (explicitation des informations présentées dans les rubriques et éléments pédagogiques associés), à la fiabilité des informations présentées quant à leur exactitude et à leur actualisation régulière. Ces informations ont été transmises à la DNS dans le cadre de la mission qui lui a été confiée par le ministre de la Santé en vue de l'élaboration d'une plateforme nationale sur les essais cliniques. L'accès à une plateforme unique apparaît en effet de nature à favoriser la transparence et à faciliter l'inclusion des patients, face à la diversité des réflexions engagées et des acteurs (institutions, établissements de santé, représentants d'associations de patients, promoteurs institutionnels et académiques), et compte tenu des différents périmètres possibles des essais cliniques visés (soit les spécificités propres à un domaine thérapeutique sont prises en compte, soit tous domaines thérapeutiques sont confondus).

Cartographie des données de l'Agence établie

L'Agence s'est dotée d'une cartographie de ses données, flux et outils, en interrogeant l'ensemble de ses métiers et sources de données. Cette cartographie à l'échelle nationale et européenne a permis d'apporter une vision globale de la donnée et servira de support pour les futurs chantiers en lien avec l'exploitation de ses données.

DONNÉES 2022

Demandes d'accès aux documents administratifs de l'Agence

L'ANSM a reçu 186 demandes de transmission de documents administratifs reçus ou produits par l'Agence (représentant plus de 25 000 pages) qui se répartissent dans les domaines suivants :

- 72 % AMM ;
- 14 % PV ;
- 5 % essais cliniques ;
- 4 % dispositifs médicaux ;
- 5 % divers (Produits sanguins labiles, rapports d'inspection, cosmétiques…).

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
5	Taux de réalisation du programme de travail sur la publication des données	75 %	100 %	88 %	Programme de travail spécifique pour la publication des données mis en place et concerne : - publication des données de Pharmacovigilance, - publication des documents d'instruction essais cliniques, - publication des données sur les dispositifs médicaux, notamment au travers de la création du portail européen EUDAMED, - projet DATAMED.

UNE FORTE ACTIVITÉ JURIDIQUE ET RÉGLEMENTAIRE

L'ANSM a une activité juridique majeure puisqu'elle produit plus de 80 000 décisions chaque année, de nature soit individuelle soit réglementaire pour certaines d'entre elles, une particularité à souligner pour un établissement public administratif. Elle participe par ailleurs à la rédaction des textes relatif à son champ de compétence en appui du ministère chargé de la Santé et contribue à l'évolution de la législation et de la réglementation au niveau national et européen[16].

Classement des substances vénéneuses

Depuis 2022, l'ANSM est chargée de classer les substances et les médicaments destinés à la médecine humaine sur les listes I et II des substances vénéneuses, ainsi que de classer toute substance, destinée ou non à la médecine humaine, comme stupéfiant ou psychotrope. Elle est également compétente pour exonérer certaines substances ou certains médicaments de ces listes.

Relevant auparavant du ministère chargé de la santé, cette compétence permet à l'ANSM d'encadrer ou de limiter l'accès à certains médicaments si nécessaire, notamment pour garantir leur bon usage et la sécurité des patients, ou éviter les détournements. En lien avec les autres administrations, cela a pour conséquence de lutter contre le trafic illicite de stupéfiants et psychotropes.

Les substances vénéneuses correspondent à toutes les substances stupéfiantes, psychotropes ou susceptibles de présenter un danger pour la santé (alors classées sur « liste I » ou « liste II » selon le degré de risques pour la santé). Lorsqu'une substance ou un médicament est classé comme « substance vénéneuse », sa dispensation en pharmacie est soumise à prescription médicale obligatoire, et pour les médicaments stupéfiants, à la présentation d'une ordonnance dite « sécurisée ».

Par ailleurs, dans certains cas et sous certaines conditions, des substances ou des médicaments utilisés dans des pathologies courantes, à faible dose et/ou sur une courte durée de traitement, peuvent être exonérés de la liste des substances vénéneuses et être ainsi délivrés sans prescription médicale.

Les médicaments en rétrocession

Depuis la publication du décret n° 2021-1531 du 26 novembre 2021, l'ANSM a fixé et publié en 2022 la liste des médicaments rétrocédables (dite « liste de rétrocession ») mentionnée à l'article L. 5126-6 du code de la santé publique. Cette compétence relevait auparavant du ministère chargé de la Santé.

La rétrocession correspond à la dispensation de médicaments par les pharmacies hospitalières aux patients non hospitalisés, par dérogation ou en complément du circuit habituel des pharmacies de ville. Elle permet aux patients d'avoir accès à certains traitements malgré leurs contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, ou qui nécessitent un suivi particulier de la prescription ou de la délivrance.

Ces médicaments bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation d'importation (AI). Certains médicaments peuvent également être nommément inscrits sur cette liste à la demande des ministres chargés de la Santé ou de la Sécurité sociale. Enfin, d'autres médicaments peuvent être rétrocédés sans être nommément inscrits sur la liste de rétrocession. Il s'agit des catégories de médicaments suivantes : préparations magistrales ou hospitalières, médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel.

[16] Lire aussi le « Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2022 », annexe 5, page 186.

DONNÉES 2022

Contentieux jugés et décisions rendues

- 45 nouvelles requêtes (toutes juridictions confondues) liées aux décisions et activités de l'Agence,
- 31 décisions ont été rendues par la juridiction administrative,
- 93 % des contentieux introduits se sont conclus par une décision favorable à l'Agence.

Etat des lieux des sanctions financières prononcées par l'ANSM

En application de l'article L. 5471-1 du CSP, la directrice générale de l'ANSM peut prononcer des sanctions financières à l'encontre des auteurs de manquements à la règlementation notamment aux règles encadrant la mise sur le marché, la fabrication, la pharmacovigilance, la publicité des médicaments, l'anticipation et la gestion des risques de rupture de stock de médicaments ainsi qu'aux règles encadrant la mise sur le marché et la publicité des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.
Ces sanctions financières sont prévues aux articles L. 5421-8, L. 5422-18, L. 5423-8, L. 5423-9, L. 5426-2 , L. 5438-1, L. 5461-9 et L. 5462-8 du CSP. Elles sont prononcées pour un montant ne pouvant dépasser, selon le type de manquement concerné, 30 % du chiffre d'affaires réalisé pour le produit ou groupe de produits concernés ou 10 % du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos. Ces sanctions ont vocation à s'appliquer sans préjudice de la prise de mesures de police sanitaire propres à chaque secteur d'activité et produit concerné.

Secteur	Domaine d'activité	2018	2019	2020	2021	2022
Dispositif médical	Publicité	3	0	1	0	**0**
	Mise sur le marché	0	0	0	3	**0**
	Matériovigilance	0	0	0	0	**0**
Etablissement pharmaceutique	Bonnes pratiques de distribution	0	0	2	1	**0**
	Obligations de service public	5	0	0	2	**1**
	Bonnes pratiques de fabrication	-	-	1	0	**0**
Médicaments	Publicité	1	1	0	0	**0**
	Ruptures de stock	1	2	2	0	**2**
Matière première à usage pharmaceutique	Bonnes pratiques de fabrication	0	0	1	0	**2**
Total		10	3	7	6	**5**
Montant total (euros)		989 123	264 175	1 269 235	508 048	**445 360**

UNE IMPLICATION RENFORCÉE DANS LES TRAVAUX EUROPÉENS ET INTERNATIONAUX

La collaboration européenne et internationale est indispensable pour assurer aux patients l'accès à des médicaments, à des dispositifs médicaux et à des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de qualité, sûrs et efficaces, indépendamment de leur lieu de fabrication et de leur procédure d'autorisation. L'ANSM s'implique fortement dans les travaux européens et internationaux afin de porter l'expertise et la position de la France lors des réflexions et décisions prises à ces niveaux.

L'Agence est ainsi membre du réseau réglementaire européen des agences sanitaires (HMA – *Heads of Medicines Agencies*), des différents comités de l'Agence européenne du médicament (EMA) mais également du réseau européen des autorités compétentes en charge des dispositifs médicaux (CAMD) et du groupe de coordination des dispositifs médicaux (MDCG). Elle est aussi membre fondateur de la Coalition internationale des autorités de règlementation des médicaments (ICMRA).

2022 restera marquée par un évènement exceptionnel : la présidence française du Conseil de l'Union européenne (PFUE) qui s'est traduite pour l'ANSM par l'organisation de 20 réunions de comités ou de groupes de travail européens.

Pour en savoir plus sur la participation de l'ANSM aux instances européennes et internationales :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p/participer-aux-instances-internationales#title

Une forte implication
…dans les groupes européens de gestion des pénuries de médicaments

L'ANSM participe activement aux groupes européens de gestion des pénuries de médicaments, le *Medicines Shortages Steering Group* (MSSG) et le groupe de travail *Medicines Shortages Single Point of Contact* (SPOC). Ces groupes ont été fortement mobilisés sur les tensions d'approvisionnement en amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique et paracétamol, qui ont engendré des tensions sur des antibiotiques, antipyrétiques et analgésiques, en particulier les formes pédiatriques.

En collaboration avec ces deux groupes de travail, l'EMA a poursuivi le suivi des stocks et de la prévision de la demande des médicaments critiques pour le Monkeypox et le Covid-19, tous deux déclarés urgences de santé publique en 2022. Ces données, à la fois fournies par les titulaires d'AMM et les autorités sanitaires nationales via le réseau SPOC, permettent d'anticiper les besoins de ces médicaments.

En 2022, le réseau SPOC a été sollicité par l'EMA et les États membres pour répondre à 95 demandes portant sur la gestion de ruptures (informations sur leur disponibilité, évaluation de la criticité de la pénurie, élaboration de DHPC européennes, etc.) notamment sur les antibiotiques, les thrombolytiques et les antiépileptiques. L'ANSM a attiré l'attention de l'EMA sur plusieurs de ces demandes.

Par ailleurs, des travaux ont été lancés pour développer la plateforme européenne de gestion des pénuries (ESMP). Cette plateforme, qui devrait être opérationnelle à partir du 2 février 2025, facilitera la collecte d'informations sur les pénuries auprès des industriels et des États membres.

… dans les groupes européens de supervision des organismes notifiés (NBO) habilités pour l'évaluation de la conformité des DM et DMDIV

L'ANSM, en tant qu'autorité responsable des organismes notifiés français, est membre du groupe *«Notified Bodies Oversight »* (NBO) du *Medical Devices Coordination Group* (MDCG).

L'Agence est particulièrement impliquée dans plusieurs groupes de travail du groupe NBO qui réalise des guides d'orientation ou des formulaires dédiés aux activités des autorités désignantes, des organismes notifiés et à leurs activités d'évaluation de la conformité. Ces documents, soumis au MDCG pour approbation, sont des outils indispensables pour structurer les activités de désignation et de surveillance des organismes notifiés (par la production de formulaires-type ou de guides détaillant de façon opérationnelle les étapes de la désignation ou de la re-désignation, par exemple). Ils permettent également d'assurer une approche harmonisée sur des points d'intérêt particulier. L'ANSM co-dirige par exemple actuellement, avec un représentant de la Commission européenne, les groupes de travail ayant pour mission :

- La mise à jour du guide concernant les compétences requises pour le personnel des organismes notifiés impliqué dans les évaluations de la conformité de dispositifs médicaux ;
- La création d'un formulaire d'évaluation des documentations techniques fournies par les fabricants de dispositifs médicaux et destiné aux organismes notifiés.

Elle participe également aux groupes de travail chargés de :

- La mise à jour du guide relatif à la désignation et à la re-évaluation des organismes notifiés ;
- La mise en place d'une procédure d'évaluation entre les autorités désignantes de leurs pratiques.

… et dans la coordination européenne en matière de DM et DMDIV

L'ANSM a soutenu, avec la Direction générale de la santé, des actions qui ont conduit la Commission européenne à proposer de revoir les échéances du règlement sur les dispositifs médicaux. Elle a été à l'initiative, avec ses homologues irlandais et allemands, d'un courrier à la Commission européenne, sollicitant une action rapide au niveau européen.

L'Agence a continué et continue à influencer les débats et les décisions européennes par une présence renforcée dans les différents forums de discussion (*Medical Device Coordination Group, Medical Device Core Group* HMA et bureau du CAMD). Elle a porté au niveau européen les mesures d'accompagnement réglementaire proposées en France aux fabricants rencontrant des difficultés liées aux procédures de transferts de certification. Elle pilote un groupe de travail européen sur le suivi opérationnel du déploiement des règlements.

L'ANSM maintient également une relation constante avec les parties prenantes, représentants des patients, des professionnels de santé, des industriels ou des organismes de certification, pour accompagner ce changement de réglementation au sein de comités d'interfaces et de groupes de travail dédiés. Elle poursuit un cycle de webinaires thématiques, ouvert à l'ensemble des parties prenantes, et comptant à chaque fois plusieurs centaines de connexions. Les 10 séances qui se sont tenues depuis mai 2021, sont accessibles via la chaine Youtube de l'ANSM.

Enfin et depuis un appel à manifestation d'intérêt publié au Journal officiel de la République française, l'ANSM participe à l'augmentation de l'offre d'organismes certificateurs en France, et étudie les dossiers de plusieurs candidats.

Autres faits marquants

- **Nominations** : plusieurs membres de l'ANSM ont été élus pour 3 ans président ou vice-président d'un groupe de travail ou d'un comité européen :
    - Pierre Démolis, conseiller scientifique à l'ANSM, est président de l'Oncology Working party et vice-président du SAWP (mars),
    - Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale de l'ANSM, est vice-présidente du Conseil d'administration de l'EMA (juin),
    - Sylvie Benchetrit, référente pédiatrie à l'ANSM, est vice-présidente du PDCO (octobre),
    - Rose-Marie Tunier, directrice de la communication et de l'information de l'ANSM, est vice-présidente du WGCP (décembre).

  https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p/participer-aux-instances-internationales#title

- **Installation d'un nouveau groupe d'experts au sein de l'EMA : le « Quality Innovation Group » (QIG)**

  Sa création a été décidée dans le cadre du plan « Regulatory Science Strategy to 2025 » de l'EMA pour répondre au souhait de la gouvernance de l'Agence européenne du médicament de se focaliser tout particulièrement sur l'innovation technologique en matière de fabrication des médicaments. L'ANSM fait partie des 8 membres de ce nouveau groupe de l'EMA qui a vocation à être une plateforme de dialogue avec l'industrie et les centres de recherche académiques au profit de l'innovation.

- **Pharmacopée européenne : renouvellement des groupes de travail**

  Plus de 800 experts des pays membres travaillent dans les groupes de la Pharmacopée dont 89 français répartis dans plus de 50 groupes sur 60. Parmi eux, 18 (dont trois présidentes de groupe) sont des agents de l'ANSM.

  Deux nouveaux groupes ont été créés : un groupe sur les vaccins à ARNm (mRNAVAC) et un groupe stratégie des excipients (EXS) dans le but de faire le lien entre les monographies d'excipients réparties dans plusieurs groupes et de standardiser l'approche des spécifications des impuretés et des interactions possibles avec les substances actives.

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
17	Ratio des recettes et des dépenses engagées dans l'activité européenne	≥ 1,4	2,50	Il était de 1,8 en 2021. L'augmentation est liée à la prise continue de rapporteurships proche de la cible de 20 par an, entraînant une activité soutenue d'AMM et de variations. Elle est aussi attribuable à la prise de 101 avis scientifiques cette année (elle était de l'ordre de 80 les années précédentes).

PRESIDENCE FRANÇAISE DU CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE : L'ANSM ORGANISE 20 REUNIONS DE GROUPES DE TRAVAIL ET COMITES EUROPEENS

Du 1er janvier au 30 juin 2022, la France a présidé le Conseil de l'Union européenne (UE). Pendant ces six mois, elle a été en charge d'organiser et de gouverner, par domaine d'activité, l'ensemble des réunions du Conseil de l'UE.

Dans le cadre de cet événement exceptionnel, l'ANSM a organisé 20 réunions de groupes de travail et de comités européens : sept sont des réunions informelles des différents comités de l'EMA, neuf des groupes de travail du réseau HMA et trois relèvent du réseau CAMD. La vingtième réunion, qui s'est tenue à l'initiative de l'ANSM, a pris la forme d'une conférence entièrement consacrée aux données en vie réelle tout au long du cycle de vie du médicament.

La PFUE à l'ANSM en quelques chiffres :
- **20** réunions organisées ;
- **+ de 157 heures** de réunions ;
- **+ de 2 000** participants ;
- **+ de 115 agents** de l'ANSM investis.

Focus sur les objectifs et les thèmes des 20 réunions organisées

7 comités informels de l'EMA

Les réunions informelles des comités de l'EMA permettent à leurs membres d'échanger sur des sujets de fond, des processus de fonctionnement ou des perspectives scientifiques ou réglementaires, qui ne peuvent pas être traités au cours des réunions mensuelles durant lesquelles sont traités les dossiers d'actualité.

- **Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT) – 3 mars 2022**
  Les échanges ont porté sur les risques liés à l'émergence des médicaments de thérapie génique composés de vecteurs viraux adéno-associés. La participation de chercheurs français reconnus a permis de souligner l'excellence de la recherche française dans ce domaine. Cette journée a renforcé le niveau de connaissance dans ce domaine très spécialisé et permettra de compléter le document de réflexion en cours d'élaboration sur les risques associés à l'utilisation des vecteurs viraux adéno-associés en thérapie génique.

- **Comité des médicaments orphelins (COMP) & comité pédiatrique (PDCO) – 31 mars 2022**
  La contribution des données en vie réelle dans le cadre de l'évaluation des plans d'investigation pédiatriques et de la désignation des médicaments orphelins était le sujet central de cette réunion informelle conjointe du COMP et du PDCO. Organisée en deux sessions, la journée a permis d'explorer les thèmes suivants :
  - la révision du règlement pédiatrique et des médicaments orphelins,
  - l'optimisation du développement de médicaments dans les maladies pédiatriques rares,
  - l'exposition de la population pédiatrique en France, de 2010 à 2019,
  - l'usage compassionnel en France et la collecte de données,
  - l'utilisation de données en vie réelle et conditions de validité dans le contexte de l'évaluation de l'efficacité, au niveau européen.

- **Comité des médicaments issus des plantes (HMPC) – 14 avril 2022**
  Cette réunion a réuni les membres du comité mais également des universitaires, des cliniciens et des représentants de l'ANMV. Les échanges se sont conclus par deux décisions :
  - optimiser les modalités de communication des données scientifiques sur le risque et les interactions médicamenteuses des plantes avec les traitements conventionnels, sur le site de l'EMA,
  - faciliter les initiatives des industriels et des professionnels de santé afin d'utiliser les données de vie réelles des médicaments OTC (en libre accès dans les officines) et de consolider les données d'efficacité et de surveillance des médicaments à base de plantes.

- **Comité des médicaments à usage humain (CHMP) & Groupe de travail consultatif sur les avis scientifiques (SAWP) – 23 et 24 mai 2022**
  Cette réunion a permis de dresser un bilan des interactions entre CHMP et SAWP et discuter des pistes d'améliorations nécessaires et possibles entre les deux groupes. Si le SAWP reste en charge de la rédaction des avis scientifiques, le CHMP les valide et peut en modifier le contenu post-discussion en réunion plénière. Les avis restant des recommandations, les demandeurs ne sont pas liés et peuvent décider de ne pas suivre les propositions du SAWP et du CHMP. De nombreux points scientifiques et réglementaires ont été abordés. La présidence française a structuré les discussions autour des axes principaux suivants :
  - rôle et évaluation des tests compagnons,
  - participation des patients aux comités et groupes de travail de l'EMA,
  - différentes AMM centralisées européennes,
  - substitution et interchangeabilité des médicaments biosimilaires en France.

- **Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments (PRAC) – 23 et 24 juin 2022**
  Les délégations de nombreux Etats membres, des membres de l'EMA ainsi que certains experts nommés par la Commission européenne, membres du PRAC, ont participé à cette réunion. Les objectifs étaient de partager des expériences françaises sur la sécurité des médicaments utilisés pendant la grossesse, d'identifier des pistes d'amélioration des méthodes de travail du PRAC sur cette thématique et sur les collaborations entre l'EMA, les autorités compétentes nationales et l'OMS. A l'issue de cette réunion, sont prévues :
  - la poursuite du groupe de travail du PRAC sur les médicaments de la sclérose en plaques utilisés chez les femmes en âge de procréer, en lien avec le plan de travail du PRAC de 2022 et avec l'implication du CHMP,
  - une contribution à la mise à jour des lignes directrices pour l'évaluation des données de sécurité des médicaments utilisés pendant la grossesse, et tout particulièrement l'allaitement,
  - l'amélioration des collaborations internationales entre l'EMA, les Etats membres et l'OMS, par exemples via l'implication de l'OMS tout au long de l'évaluation des procédures « EU-M4all », une meilleure transparence des données européennes pouvant être publiées, la circulation de newsletters, des formations inter-agences, des ateliers et des retours d'expériences.

9 groupes de travail des HMA

Les groupes de travail des HMA ne se réunissent que sous chaque présidence. Leurs objectifs : partager les sujets et les expériences nationales afin de les porter à la connaissance des autres États membres.

- **Réunions des directeurs des agences du médicament (HMA) – 3 et 4 février & 5 et 6 mai 2022**
  Les directeurs de 45 autorités européennes compétentes dans le domaine des médicaments à usage humain et vétérinaire, membres du réseau HMA (*Heads of Medicines Agencies*), se sont réunis en présence de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la DG SANTE de la Commission européenne, lors de deux réunions, en février et en mai, comme lors de chaque présidence du Conseil de l'Union européenne.
  Au cœur des échanges de la première réunion : le retour d'expérience dans le contexte de la pandémie de Covid-19, la mise en œuvre des nouvelles réglementations (essais cliniques, médicaments à usage vétérinaire, dispositifs médicaux…) et la préparation de la révision de la législation pharmaceutique dans le cadre de la stratégie pharmaceutique européenne.
  Lors de la seconde réunion, les échanges ont été fructueux pour préparer le réseau conjoint HMA/EMA aux défis futurs :
    - l'arrivée de la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et les questions stratégiques pour le secteur des dispositifs médicaux,
    - la mise en œuvre du nouveau règlement européen sur les essais cliniques des médicaments,
    - l'entrée en vigueur de la nouvelle législation sur les médicaments vétérinaires.

- **Groupe de coordination des essais cliniques (CTCG) – 24 et 25 mars 2022**
  Le CTCG, qui a remplacé le CTFG (*Clinical Trials Facilitation Group*) suite à la mise en œuvre du nouveau règlement essais cliniques entré en vigueur le 31 janvier 2022, a pour objectif principal de renforcer l'harmonisation, la coordination et la transparence des essais cliniques médicaments entre les États membres. Les échanges ont été structurés en quatre axes :
    - la présentation du plan de travail du CTCG 2022-2023,
    - l'implémentation du nouveau règlement dont les Bonnes Pratiques,
    - le suivi des Joint Action CT (Clinical trial) Cure & Safe CT,
    - la continuité des essais impliquant la participation de l'Ukraine.

- **Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) – 7 avril 2022**
  La réunion a permis de présenter aux autres États membres les nouvelles mesures françaises mises en place depuis 2021 concernant :
    - l'accès compassionnel (ex ATU/RTU) des patients français aux médicaments en cas d'impasse thérapeutique (chaque État ayant son propre système d'accès),
    - la prévention des risques de pénurie (notamment les 6 000 médicaments d'intérêt thérapeutique majeurs (MITM)).

  Les futurs travaux du CMDh sur la révision de la législation pharmaceutique ont également été abordés. Enfin, un point d'étape a été réalisé sur le groupe travail analysant et proposant des actions afin de prévenir une crise européenne liées aux abus et mésusages des dérivées opiacées.

- **Réunion de coopération des agences médicales européennes pour les questions juridiques et législatives (EMACOLEX) – 21 avril 2022**
  L'objectif de ce groupe est de permettre des échanges et une coopération entre États membres sur les questions juridiques et législatives. Lors de cette réunion, l'ANSM a présenté deux points majeurs : les nouvelles mesures nationales pour prévenir les pénuries de médicaments, et l'expérimentation française du cannabis médical. La Commission européenne est intervenue sur la mise à jour de la stratégie pharmaceutique de l'UE et l'EDQM sur l'accès des laboratoires officiels de contrôle des médicaments de l'UE/EEE aux informations relatives à l'évaluation des risques des produits.

- **Réunion des directeurs des systèmes d'information des agences du médicament (IT DIRECTORS) – 25 avril 2022**
  L'IT *Directors Meeting* regroupe l'ensemble des directeurs des systèmes d'information (DSI) des agences européennes ainsi que le DSI de l'EMA et d'autres représentants. Les participants partagent leurs expériences sur le déploiement de nouvelles solutions ou sur la mise en place de bonnes pratiques (technologie, stratégie, processus ou sécurité). Lors de cette réunion, les échanges ont porté sur :
    - la nouvelle gouvernance de l'EMA en matière de SI,
    - la stratégie en matière de technologie de l'information,
    - la stratégie d'hébergement des données sur le Cloud,
    - la sécurité des systèmes d'information,
    - le RETEX sur la nouvelle application CTIS.

- **Groupe de travail sur les médicaments homéopathiques (HMPWG) – 12 & 13 mai 2022**
  Les membres du groupe de travail ainsi que des universitaires, des cliniciens et des collaborateurs de l'Agence nationale du médicament vétérinaire se sont réunis afin d'avancer sur les travaux d'harmonisation au sein des États membres. Les discussions ont été menées notamment autour des axes suivants :
    - l'importance du travail d'harmonisation des exigences sur la qualité, la sécurité et l'usage homéopathique des médicaments autorisés et mis à disposition des patients,
    - la poursuite de la révision du Guideline sur la qualité pharmaceutique des médicaments homéopathiques.

- **Groupe de travail des professionnels de la communication des agences du médicament (WGCP) – 19 & 20 mai 2022**
  Les professionnels de la communication des différentes autorités nationales compétentes sur le médicament et de l'EMA ont pu partager leurs bonnes pratiques et leurs retours d'expérience sur la communication de crise, en particulier suite à la pandémie de Covid-19. Plusieurs points de convergence ont été identifiés :
    - la nécessité de poursuivre le partage d'informations entre les autorités compétentes,
    - l'amélioration de la coordination des communications en période de crise,
    - la définition d'une stratégie de communication pour les HMA en période de crise,
    - le développement de l'implication des HMA auprès de ses parties prenantes

- **Groupe de travail sur les médicaments et produits de santé falsifiés (WGEO) – 8 au 10 juin 2022**

  Cette réunion a réuni à Paris une centaine de représentants des agences réglementaires en charge du médicament humain et vétérinaire, des agences de polices et de douanes de 24 États membres de l'Union européenne, de la Norvège, Serbie, Suisse, Royaume-Uni, ainsi que des pays observateurs (Etats-Unis, Turquie, Israël) et des membres de l'EDQM, de l'OMS et d'Europol. Les participants ont pu confronter leurs expériences, leurs pratiques et leurs expertises sur la criminalité pharmaceutique et, au sein de plusieurs sessions en plénière ou en comités, travailler sur les thèmes suivants :
  - la présentation des activités françaises dans la lutte contre les médicaments falsifiés,
  - les travaux européens en cours : cadre législatif des dispositifs médicaux, projet MEDI-THEFT piloté par l'agence italienne AIFA,
  - les initiatives internationales : projets des HMA, programme de formation et de renforcement des capacités de l'OMS, opération SHIELD III,
  - la présentation de cas opérationnels : opération ANXI, lutte contre la vente de médicaments falsifiés sur les réseaux sociaux.

- **Groupe de travail sur le management de la qualité (WGQM) – 16 & 17 juin 2022**

  Les échanges entre les représentants des autorités compétentes ont porté sur les enjeux et bonnes pratiques mis en œuvre en termes de management de la qualité et d'organisation dans le réseau des agences européennes. Le WGQM supporte également les HMA pour le développement des meilleures pratiques en management de la qualité et soutient le *benchmarking* européen. Les thèmes de la réunion du WGQM étaient structurés autour des cinq axes du programme de travail 2021-2025, soutenant la mise en œuvre de la stratégie du réseau européen de réglementation des médicaments (EMRN) jusqu'en 2025 :
  - les normes de management de la qualité, y compris l'évaluation externe,
  - le management des processus,
  - le management des risques,
  - les audits internes,
  - les meilleures pratiques.

3 réunions sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostics in vitro

Lors de la présidence française, l'ANSM a mis un accent particulier sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Le semestre de présidence était marqué, à la fois par la mise en application du nouveau règlement européen (UE) 2017/746 du 26 mai 2017 sur les DMDIV et le premier anniversaire de celui dédié aux dispositifs médicaux, le règlement européen (UE) 2017/745 du 26 mai 2017.
Afin de répondre aux enjeux du secteur et de contribuer au déploiement de ce cadre réglementaire renforçant la sécurité des dispositifs médicaux dans l'intérêt des patients, l'ANSM a travaillé sur la coopération entre les États membres. Tout d'abord, par des sessions DM et DMDIV lors des deux réunions du réseau *Heads of medecine agencies* (HMA), en présence de la Commission européenne, et lors de la réunion du *Competent autorities medical device network* (CAMD). Ces réunions ont permis de fédérer les États membres autour d'une position commune et d'alerter la Commission européenne sur les besoins de mesures d'accompagnement devant le risque d'un engorgement des organismes de certifications.
L'ANSM a également organisé deux ateliers virtuels réservés aux agents des autorités compétentes du DM et du DMDIV. Ces deux ateliers ont porté sur la structuration de la surveillance du marché et sur le secteur du diagnostic *in vitro*.

- **Atelier de travail sur la surveillance du marché des dispositifs médicaux (MS Workshop) – 17 février 2022**
  Cet atelier a permis de faire le point sur les progrès de la coordination européenne et d'explorer les pistes de renforcement de cette coopération sur la base des modèles d'organisation propres à chaque autorité et du partage d'expertise. L'ANSM a saisi cette opportunité pour présenter l'initiative française de co-construction d'un programme de surveillance du marché national avec la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Cet atelier de travail a ouvert la voie à des échanges opérationnels qui seront poursuivis tant au niveau technique dans le travail quotidien des experts nationaux, qu'au niveau stratégique dans les collaborations entre autorités compétentes.

- **Atelier de travail sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (IVD Workshop) – 18 mars 2022**
  Ce second atelier a permis de cerner comment des actions communes de surveillance de marché des DIV pourraient être concrètement mises en place en identifiant les types de signalements pouvant déclencher de telles opérations (vigilance, innovation…), les différents formats possibles (contrôles de marché documentaires et/ou techniques, inspections communes) et les modalités opérationnelles à suivre (implication du *IVD Working Group* et du *Market Surveillance WG* notamment).

- **Réunion du réseau européen des autorités compétentes en charge des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (CAMD) – du 1er au 3 juin 2022**
  L'ensemble des pays de l'UE et les pays associés au programme de santé de l'Union (directeurs DM et DMDIV des autorités compétentes), ainsi que des observateurs du bureau DM de la Commission européenne se sont rassemblés lors de cette réunion plénière. Les échanges ont permis de faire le point sur les activités du réseau CAMD et sur la mise en œuvre des règlements. Des sujets clés pour le réseau ont également été mis en avant par le biais de présentations et de tables rondes afin de partager les points de vue des autorités sur les défis communs tels que la capacité de certification des DM ou encore l'accompagnement de l'innovation. L'ANSM et la Direction générale de la santé ont aussi pu exposer leurs activités et l'organisation française en matière de DM et de DMDIV. Enfin, à cette occasion, les autorités compétentes ont réélu le représentant danois au poste de président du CAMD.

Une conférence thématique, créée à l'initiative de l'ANSM, sur les données en vie réelle au cours du cycle de vie du médicament – 8 & 9 mars 2022

Les réunions à l'initiative du pays assurant la présidence lui permettent de cibler des sujets d'actualité sur lesquelles il souhaite apporter une contribution particulière. L'objectif de l'ANSM via cette conférence sur les données en vie réelle (RWE pour *Real World Evidence*) était de mettre en valeur l'utilisation de ces données dans la surveillance des médicaments en post mise sur le marché et dans la prise de décision, notamment à travers l'exemple de la crise sanitaire Covid-19.

Cette conférence a été l'occasion d'échanger à partir de témoignages sur les bonnes pratiques avec les agences de régulation européennes et d'autres acteurs de santé. L'ANSM, Epi-Phare et le *Heath Data Hub* côté français et des représentants d'autres institutions européennes ont partagé leurs expériences avec leurs collègues. La conférence a également permis d'explorer la place grandissante des données en vie réelle dans l'étude de l'efficacité des médicaments, dans leur phase de développement aussi bien qu'en pharmaco-épidémiologie, et qui constitue une évolution majeure dans l'évaluation des médicaments.

La gestion des données en vie réelle va accélérer le développement d'innovations et implique l'adaptation des méthodologies d'évaluation et des organisations : renforcement du travail en réseau, accélération de la recherche, modes de régulation. Il s'agit donc d'un véritable défi à court terme pour l'organisation au sein de l'Union européenne. L'objectif est bien de renforcer la sécurité des patients dans son ensemble, mais aussi de répondre de manière de plus en plus personnalisée à chaque individu, notamment grâce à l'intelligence artificielle. L'échelle de l'Union européenne pour ce nouveau défi est essentielle car c'est la quantité de données et leur croisement qui permettra d'affiner les systèmes et d'être compétitifs à l'international.

Clôturée par une table ronde, la conférence a souligné la nécessité d'une collaboration renforcée pour une utilisation réussie des données du monde réel : collaboration dans la construction de plateformes fiables et autres modèles de données communs, collaboration dans l'analyse des données impliquant un large panel de compétences, et collaboration avec les patients pour l'optimisation des prises de décision.

Les recommandations issues de cette conférence ont été publiées : "Real-world evidence (RWE): A challenge for regulatory agencies discussion of the RWE conference with the network of the european medicine agencies, patients, and experts." *Frontiers Pharmacology* 2022.

Lien du replay de la conférence :
https://www.youtube.com/playlist?list=PLWW-ynCS_y0tDq6nXUsnS6BnCBUTZwn02

Assurer la sécurité des patients exposés aux médicaments et produits de santé

3

Regards sur... 51

Situations à risque élevé (SRE) : 26 nouvelles en 2022 parmi les 43 suivies ... 54

La surveillance des médicaments 57

La surveillance des produits sanguins 89

La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro 92

La surveillance des autres produits de santé 102

L'inspection pour veiller au respect de la qualité 103

Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire 114

REGARDS SUR...

Politique de santé publique sur la prévention du mésusage : mobilisation à tous les étages

Avec le déploiement d'une politique de santé publique (PSP) sur le mésusage des médicaments et la création d'une cartographie inédite des classes à risques de mésusage, *l'ANSM franchit une nouvelle étape. La lutte contre ce phénomène croissant prend de l'ampleur avec l'objectif d'une plus grande compréhension des risques pour mieux les réduire. Pourquoi un engagement aussi marqué ? Comment se traduit-il en actions ?*
Réponses avec ***Dominique Masset,*** *coordonnateur reproduction grossesse allaitement,* ***Dahlia Saccal-Diab,*** *référente usage non conforme, et* ***Philippe Vella,*** *directeur médical.*

Qu'est-ce que le mésusage et pourquoi l'ANSM a-t-elle initié une politique qui vise à le réduire ?

Dahlia Saccal-Diab : Si l'on devait le définir au sens qu'il a pour l'ANSM, le mésusage correspond à une utilisation d'un médicament dans un but médical, non conforme à la preuve scientifique, de manière intentionnelle mais inappropriée. Ce mésusage est susceptible d'entraîner pour les patients des effets indésirables qui peuvent être graves et durables.
Parmi les exemples les plus courants de mésusage figurent la prescription des antibiotiques dans les angines virales, le recours au paracétamol avec une posologie supérieure à celle prévue dans le RCP ou la notice, ou encore le renouvellement systématique des traitements à base de benzodiazépine sans réévaluation appropriée de leur pertinence.

Philippe Vella : Le mésusage concerne toutes les catégories de patients, et il est plus particulièrement sensible, c'est-à-dire à préjudiciable, lorsqu'il implique les populations les plus vulnérables : personnes âgées, en particulier polymédiquées, femmes enceintes ou enfants. Tous les médicaments comportent un risque de mésusage qui peut survenir à toutes les étapes de la chaîne de soin – prescription, délivrance, administration, utilisation. Il peut s'observer à un ou plusieurs temps de l'utilisation d'un médicament : indication, posologie, schéma d'administration, durée du traitement, contre-indications... Il recouvre aussi la problématique de la surprescription.
Plus l'accès au médicament est simple et facile – comme c'est le cas en France –, plus il est nécessaire de sécuriser son utilisation et de provoquer une prise de conscience pour éviter les dérives. Le médicament ne devrait pas être considéré comme un bien de consommation courante. Notre engagement renforcé sur ce sujet vise à fédérer et à sensibiliser plus fortement encore tous les acteurs de la chaîne de soin. L'objectif de cette politique de santé publique est de faire bouger les lignes.

D. S-D. : Évidemment, nous n'avons pas attendu une politique de santé dédiée pour initier notre réflexion et mettre en place des actions de prévention du mésusage des médicaments. En effet, acteur majeur de la sécurité d'emploi des produits de santé en France, l'Agence a toujours pris des mesures pour réduire les risques liés à certaines situations de mésusage, au cas par cas, via les outils réglementaires à sa disposition. À titre d'exemple, nous pouvons citer l'adaptation de la taille de conditionnement d'un médicament à sa durée du traitement, l'adaptation des conditions de prescription et de délivrance, ou encore la mise en place d'une carte patient pour informer sur la sécurité d'emploi d'un médicament et ainsi favoriser son bon usage. Mais au cours des dernières années, le constat d'une utilisation inappropriée de nombreux médicaments et classes thérapeutiques a transformé cette problématique en enjeu de santé publique. Cette situation nous a conduits à mettre en place une politique volontariste, large, dédiée à la prévention du mésusage et engageant l'ensemble des acteurs, qu'ils soient prescripteurs, pharmaciens, patients ou aidants. L'objectif de cette politique est d'agir en amont pour favoriser la prévention, la sensibilisation au bon usage des médicaments, et ainsi réduire les risques de mésusage et améliorer la sécurité des patients.

En quoi consiste cette politique de santé publique sur la prévention du mésusage et comment se traduit-elle concrètement en actions ?

P. V. : Trois axes prioritaires de prévention des risques ont été définis : anticipation, pédagogie et information. Ils se déclinent ensuite en plans d'action.

D. S-D. : Pour l'axe anticipation, l'identification des classes de médicament les plus à risque de mésusage a été développée, afin de prioriser les mesures de prévention appropriées. En 2022, nous avons publié la méthodologie qui a été appliquée dans la mise au point de notre toute première cartographie des molécules les plus à risque de mésusage. Les axes pédagogie et information, eux, visent à sensibiliser l'ensemble des acteurs concernés, à tous les niveaux de notre société, aux conséquences du mésusage des médicaments, pour favoriser leur bon usage.
En termes de pédagogie, l'Agence intervient de plus en plus dans des programmes de formation initiale et continue pour les professionnels de santé. Nous prévoyons également de sensibiliser progressivement les futurs professionnels de santé sur le mésusage, dans le cadre du service sanitaire, afin qu'ils puissent à leur tour porter ces messages de prévention auprès des jeunes publics. Enfin, sur l'axe information, 2023 sera une année importante pour l'ANSM : après l'avoir préparée tout au long de cette année en concertation avec nos parties prenantes, nous lancerons la première phase d'une campagne de promotion du bon usage des médicaments.

Pourquoi faut-il une priorisation des actions et pourquoi avoir créé une cartographie des risques ?

Dominique Masset : Pour anticiper et mettre en place des actions de prévention efficaces, prioriser est nécessaire : on ne peut pas tout faire, partout, en même temps. L'enjeu est de réduire le mésusage en commençant par limiter les risques les plus importants, touchant les populations les plus fragiles, et c'est dans cette optique que nous avons réalisé cette cartographie. Prioriser implique d'abord de capter au plus près les situations à risques, via des outils de collecte et d'analyse, en croisant données de recherche et de terrain. Pour y parvenir, nous sommes partis d'une revue bibliographique du mésusage pour connaitre les facteurs de risques, des remontées terrain des effets indésirables et des pratiques de mésusage. Nous avons ensuite distingué celles qui peuvent être bénéfiques. Nous avons également identifié toutes les causes pouvant provoquer des effets indésirables et intégré, en les pondérant, tous les critères qui peuvent accroître ce risque (durée, interaction médicamenteuse, population sensible, publicité, etc.).
Enfin, croisant toutes les données (les cas de mésusage de la base nationale de pharmacovigilance, le volume d'exposition à la substance, les visas de publicité, les conditions de prescription et délivrance et l'exposition à une population sensible) pour chaque molécule à risque de mésusage, nous avons calculé un score de risque haut, important, modéré, ou faible.
Ainsi, nous avons créé la première cartographie des risques de mésusage. Ce classement a confirmé d'une part un mésusage déjà observé et faisant l'objet de mesures de prévention et d'autre part, les molécules associées à un mésusage en augmentation afin de les associer de manière prioritaire à des mesures de prévention appropriées. Sans surprise, cette cartographie a identifié comme classes de médicaments les plus à risques de mésusage : les antalgiques simples ou combinés, les antiinflammatoires, les hypnotiques et les anticoagulants. Cette cartographie constitue désormais un guide précieux pour développer des plans d'action pour réduire ces risques.

Pourquoi avoir réalisé une enquête d'opinion dans le cadre de cette politique de santé publique et pourquoi la concertation de vos parties prenantes et la collaboration entre tous les acteurs est-elle indispensable pour prévenir le mésusage ?

D. S-D. : Si nous avons réalisé, en 2021, cette enquête d'opinion auprès d'usagers, de médecins et de pharmaciens d'officine, c'était pour disposer d'un état des lieux des pratiques et des interactions entre ces trois acteurs de la chaîne de soin. Notre objectif était de mieux comprendre les usages mais aussi les freins au bon usage pour ensuite identifier des leviers d'action.
Cette enquête illustre à quel point la dynamique collective et la mobilisation de chacun est indispensable dans la prévention du mésusage du médicament. La participation des professionnels de santé et des patients est donc cruciale et c'est bien avec eux que la politique de santé publique se construit.

Votre politique de santé publique de prévention du mésusage est entrée en phase opérationnelle en 2022. Quel impact attendez-vous à moyen terme de cette politique de santé publique ?

P. V. : Chaque médicament est associé à un rapport bénéfice risque favorable lorsqu'il est utilisé dans les conditions pour lesquelles il a été autorisé. Le bon usage des médicaments permet de conserver cette situation d'équilibre favorable au patient. En revanche, par un usage inapproprié, le patient est exposé ou s'expose à des risques connus « évitables » alors que le bénéfice n'est plus garanti (indication non autorisée par exemple), ou à des risques majorés (modification de la dose, de la durée de traitement…). Notre politique donne une trajectoire claire pour agir efficacement collectivement contre ces dérives et garantir le bon usage des médicaments.

D. M. : Grâce à la cartographie, nous disposons non seulement d'une vision du paysage du mésusage des médicaments en France à partir de données disponibles à l'Agence, mais aussi des éléments qui doivent conduire à prioriser sa prévention en fonction du niveau de risque observé. En fédérant toutes les parties prenantes, nous espérons réduire l'ensemble des impacts sur la santé : impact humain et aussi économique, dépendance, interaction ou surconsommation médicamenteuse, diminution de l'automédication, etc.

D. S-D. : Par la sensibilisation des professionnels de la santé et des patients sur les risques potentiels du mésusage des médicaments et par des mesures de prévention efficaces, nous voulons promouvoir une utilisation appropriée et responsable des médicaments.

SITUATIONS À RISQUE ÉLEVÉ (SRE) : 26 NOUVELLES EN 2022 PARMI LES 43 SUIVIES

En 2022, environ 43 SRE ont été suivies dont 26 nouvelles. Certaines ont porté sur des sujets particulièrement sensibles : rappel mondial de certains appareils de ventilation Philips[17], épidémie de Mpox, risque de troubles neurodéveloppementaux associés à l'exposition *in utéro* au topiramate[18], alerte concernant certains stimulateurs cardiaques implantables Assurity et Endurity Abbott[19], tension d'approvisionnement en Ozempic dans un contexte de mésusage[20], tensions en paracétamol et antibiotiques[21], etc.

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.
Cette gestion du risque se caractérise plus particulièrement par les actions suivantes :

- La priorisation, selon une analyse de risque, des activités de surveillance ;
- La coordination des situations à risque élevé (SRE) ;
- Le développement d'une stratégie de veille et d'anticipation.

Une SRE est ainsi définie comme la survenue d'un évènement émergent, ou d'un ensemble d'éléments inhabituel et/ou méconnu, 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 (avéré ou potentiel).

Ces situations font l'objet d'une analyse de risque intégrant notamment comme critère la population concernée, l'impact médiatique et sociétal, l'acceptabilité et la maîtrise interne/externe de la situation. Des mesures immédiates de réduction des risques sont alors établies et un plan d'action défini.

Classées en plusieurs catégories selon le niveau de risque, les SRE peuvent aller jusqu'à la situation sanitaire exceptionnelle (SSE), lorsque le risque est le plus élevé. Dans ce cas, une SSE correspond à un évènement sanitaire émergent, inhabituel et/ou méconnu, susceptible de mettre en tension ou de perturber le fonctionnement de l'Agence. Il dépasse le cadre de la gestion courante des SRE au regard de son ampleur, de sa gravité et/ou de son caractère médiatique et peut aller jusqu'à la crise. À ce titre, une SSE est une SRE particulière.

Epidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive[22]

Des cas confirmés d'infection par le virus mpox (nouvelle nomenclature pour le virus Monkeypox) sans lien direct avec un voyage en Afrique centrale ou de l'Ouest (zone endémique) ou avec des personnes de retour de zone endémique ont été signalés en Europe et à l'international.
En France, les premiers cas d'infections mpox ont été confirmés mi-mai 2022 par le Centre national de référence des Orthopoxvirus et Santé publique France (SpF).
En Europe, ces cas sont survenus principalement, mais pas uniquement, chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), sans lien direct avec des personnes de retour de zone endémique.

---

[17] Lire aussi « Appareils pour le traitement de l'apnée du sommeil et ventilateurs de la société Philips Respironics : décision de police de sanitaire et suivi », page 92.
[18] Lire aussi « Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* et rappel des règles d'utilisation chez les femmes », page 83.
[19] Lire aussi « Stimulateurs cardiaques implantables Abbott / St jude medical (Assurity et Endurity) : problème de fabrication sur certains dispositifs », page 93.
[20] Lire aussi « Ozempic (sémaglutide - analogue du GLP1) : tensions d'approvisionnement dans un contexte de mésusage », page 76.
[21] Lire aussi « Une forte mobilisation…face aux tensions d'approvisionnement en amoxicilline et en amoxicilline/acide clavulanique » page 73 et « …face aux tensions d'approvisionnement en paracétamol », page 74.
[22] Lire aussi « Virus mpox : estimation des capacités diagnostiques pour sa détection » page 99, « Émergence du virus mpox : l'ANSM accompagne les opérateurs et adapte le système des autorisations » page 107 et « Vaccins antivirus mpox : durée de conservation prolongée après contrôles par l'ANSM », page 114.

Il s'agit de la première épidémie à virus mpox dans ces populations. Ce virus mpox est proche de celui de la variole mais beaucoup moins sévère. Le 23 juillet 2022, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a reconnu l'émergence de cette épidémie d'infections à virus mpox comme une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI).

L'ANSM a travaillé en étroite collaboration avec la Haute Autorité de santé (HAS) et le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) suite à l'apparition des premiers cas d'infection mpox. Le HCSP a émis, le 24 mai 2022, un avis relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection au virus mpox. Cet avis a été actualisé le 8 juillet 2022. La HAS, dans son avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022, a initialement recommandé la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec les vaccins antivarioliques dits de « troisième génération » (Imvanex et Jynneos de la firme Bavarian Nordic). Cette indication a été ensuite complétée par une recommandation de vaccination préventive aux personnes les plus à risque d'exposition dans l'avis HAS n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022. Plusieurs avis ont permis d'étendre la prévention aux personnes les plus à risque, au fur et à mesure des connaissances concernant cette épidémie (avis HAS n° 2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022).

En effet, des vaccins (Imvanex de la firme Bavarian Nordic) disposaient d'une autorisation européenne sous circonstances exceptionnelles datant du 31 juillet 2013 dans l'indication contre la variole chez les adultes. L'utilisation d'Imvanex dans la prévention spécifique contre l'infection au virus mpox, a donc été autorisée en France par arrêté du ministère chargé de la santé le 25 mai 2022[23]. L'Agence européenne du médicament (EMA) a par la suite étendu les indications du vaccin Imvanex : immunisation active contre la variole (virus Smallpox), la variole du singe (virus mpox) et la maladie causée par le virus de la vaccine (virus Vaccinia) chez les adultes[24].

En parallèle, des stocks du vaccin Jynneos ont été importés en France. Ce vaccin (de la même firme Bavarian Nordic et identique à Imvanex en termes d'efficacité et du profil de tolérance) avait obtenu une AMM aux États-Unis le 24 septembre 2019, à la fois dans la prévention de la variole et de la variole du singe (virus mpox). Au total plus de 142 000 doses de ces vaccins ont été administrées.

Les informations concernant l'accès à la vaccination sont rassemblées sur le site « Vaccination contre le Monkeypox (variole du singe) » : https://www.sante.fr/monkeypox

En parallèle, l'ANSM a facilité l'accès pour les patients qui avaient un besoin de traitements spécialisés (antiviraux dont Tecovirimat de la firme SIGA ou immunoglobulines spécifiques) : https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-traitements

L'Agence a également mis en place une surveillance renforcée des effets indésirables avec les vaccins et traitements contre le virus mpox[25]. A la date du 31/12/2022, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence (nombre de doses de vaccins administrées en 2022 = 142 072). Le suivi renforcé continue : https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/surveillance-des-effets-indesirables-des-vaccins-et-traitements

[23] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376041/fr/avis-n2022-0054/ac/sespev-du-6-octobre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-strategie-de-vaccination-contre-le-monkeypox
[24] https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease
[25] Lire aussi « Epidémie de mpox : surveillance renforcée sur les traitements et les vaccins » page 70.

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
2	Taux de situations à risque élevé (SRE) associant les parties prenantes dans le processus de gestion des dossiers	80 %	100 %	100 %	Concernent 14 SRE
6	Taux de réalisation des plans d'actions d'urgence des situations à risque élevé (SRE)	80 %	100 %	100 %	66 actions sur 66 actions prévues ont été réalisées dans le délai de 30 jours.

LA SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS

Afin que les patients puissent bénéficier de médicaments de qualité, sûrs et efficaces, l'ANSM exerce une surveillance continue de ces produits depuis leur développement et tout au long de leur cycle de vie.

L'ANSM réceptionne ou détecte des signaux potentiels issus de sources variées (signalements de pharmacovigilance, d'erreurs médicamenteuses, de mésusage, des articles de la veille de la littérature scientifique, etc.). Elle catégorise chaque signal selon son niveau de risque et l'analyse en croisant les données à sa disposition pour le confirmer ou l'infirmer. Des échanges avec les réseaux de vigilances, les représentants des patients et des professionnels de santé, sont organisés tout le long du processus d'évaluation des signaux.

En complément, l'Agence établit un programme de surveillance renforcée sur certains médicaments basé sur une analyse des risques de certaines situations ou produits a priori, sans qu'il existe nécessairement un signal identifié.

De plus, via le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE[26] créé en 2018 par l'ANSM et la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), des études de pharmaco-épidémiologie sont réalisées à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS) afin d'apporter des connaissances nouvelles sur l'usage, le mésusage, l'efficacité et les risques des produits de santé en vie réelle.

L'ANSM assure également la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) ainsi que le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques.

Enfin, l'ANSM réalise le contrôle a priori de la publicité en faveur des médicaments.

En 2022, l'Agence a été particulièrement mobilisée sur la problématique des tensions d'approvisionnement avec 3 761 signalements de risques de ruptures ou de ruptures contre 2 160 en 2021. Parmi eux, les tensions sur des médicaments fortement répandus tels que le paracétamol ou l'amoxicilline ont impacté la vie quotidienne des Français. Leur gestion par l'Agence a permis de limiter autant que possible l'indisponibilité de ces spécialités et les risques associés pour la santé des patients.

L'année a été également marquée par le maintien d'une surveillance renforcée sur les vaccins Covid-19 ainsi que sa mise en place sur les vaccins et les traitements liés à la variole du singe (mpox).

Toujours en 2022, en raison de nouveaux risques identifiés de troubles neurodéveloppementaux pour l'enfant à naître, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de topiramate (Epitomax et génériques) pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, afin de limiter l'exposition pendant la grossesse.

Pour en savoir plus sur la surveillance des médicaments :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/surveiller-les-medicaments#title

[26] Pour en savoir plus sur EPI-PHARE : https://www.epi-phare.fr/

L'IDENTIFICATION ET LE TRAITEMENT DES SIGNAUX

Finastéride 1 mg en traitement de la chute des cheveux à un stade peu avancé : mise à disposition d'un dossier d'information et d'une vidéo pour aider à déclarer les effets indésirables

Dans la continuité des actions engagées pour favoriser le bon usage et sécuriser l'utilisation du finastéride 1 mg, deux nouveaux outils, conçus en concertation avec l'association d'Aide aux Victimes du Finastéride (AVFIN), ont été mis à disposition sur le site internet de l'ANSM : un dossier thématique d'information ainsi qu'une vidéo « pas-à-pas », du réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, pour faciliter la déclaration des effets indésirables associés à ce médicament. Dans ce dossier, des informations sur l'alopécie androgénétique, sur l'action hormonale du finastéride et sur ses effets indésirables potentiels, qui peuvent apparaître pendant et même après l'arrêt du traitement sont détaillées. Un focus particulier est fait sur les effets indésirables sexuels et psychiques. De plus, ce dossier détaille les messages importants et présente la conduite à tenir, tant pour les patients que pour les professionnels de santé, lors de la mise en place du traitement et dans le cadre du suivi médical des patients.

https://ansm.sante.fr/actualites/finasteride-1-mg-en-traitement-de-la-chute-des-cheveux-a-un-stade-peu-avance-un-dossier-dinformation-et-une-video-pour-aider-a-la-declaration-des-effets-indesirables

Antibiotiques fluoroquinolones : publication d'un dossier thématique

Les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques pouvant être utilisés lors d'infections bactériennes sévères. Elles peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, parfois invalidants et irréversibles, nécessitant d'informer les professionnels de santé et patients sur les précautions à prendre avant toute prescription, dispensation ou utilisation, afin d'assurer leur bonne connaissance de ces effets.

Ainsi, plusieurs actions d'information ont été mises en place afin de promouvoir le bon usage et la connaissance des effets indésirables des fluoroquinolones :

- Des échanges avec les sociétés savantes et des représentants de patients ;
- La publication d'un dossier thématique destiné au grand public, afin de mieux informer sur les effets indésirables liés aux fluoroquinolones et sur la conduite à tenir par les patients dès les premiers symptômes. Ce dossier thématique a été préparé avec l'appui des professionnels de santé et des représentants de patients. En effet, certains troubles nécessitent une prise en charge rapide, ce qui impose d'en connaître les symptômes afin de pouvoir réagir rapidement. Ce dossier rappelle également la restriction des indications des fluoroquinolones depuis 2019, suite à la réévaluation de leurs effets indésirables au niveau européen, ainsi que les situations dans lesquelles ces antibiotiques ne doivent plus être prescrits ;
- Un message d'information dans les logiciels d'aide à la prescription qui apparaît lorsqu'une fluoroquinolone est prescrite à un patient ;
- Un message d'information dans les logiciels d'aide à la dispensation qui apparaît lorsqu'une fluoroquinolone est dispensée à un patient ;
- Une communication scientifique au congrès de la RICAI.

Enfin, d'autres actions par l'ANSM sont en cours de préparation pour 2023 :

- Un courriel destiné aux professionnels de santé concernés pour leur rappeler les précautions à prendre lors de l'utilisation des fluoroquinolones ;
- L'apposition d'un message de sécurité sur les boîtes définies en concertation avec les professionnels de santé et les associations de patients.

https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/fluoroquinolones

Bonnes pratiques de pharmacovigilance : nouvelle publication

L'ANSM a publié en 2022 une nouvelle version des bonnes pratiques de pharmacovigilance, suite à celle de 2018. Cette actualisation intègre les évolutions induites par la réforme de l'accès dérogatoire des médicaments. Elle précise également les nouvelles modalités de déclaration et de traitement des signalements d'erreurs médicamenteuses sans effet indésirable liées à un médicament. Des précisions sont ajoutées dans le chapitre dédié au rôle des titulaires et exploitants d'autorisation de mise sur le marché.

Ces bonnes pratiques ont pour objectif de guider l'ensemble des acteurs et parties prenantes du système de pharmacovigilance, professionnels de santé, patients, ANSM, centres régionaux de pharmacovigilance et entreprises pharmaceutiques, en détaillant le rôle de chacun.

https://ansm.sante.fr/actualites/nouvelle-edition-des-bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance

Pharmacovigilance : autres faits marquants

- **Irinotécan (cancer colorectal) :** suite à la remontée d'un signalement de neutropénie et diarrhées sévères chez un patient métaboliseur lent de l'UGT1A1 recevant de l'irinotécan et d'une revue au niveau européen, les professionnels de santé ont été informés de la nécessité de réduire la dose initiale chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 qui doivent recevoir une dose d'irinotécan > 180 mg/m² ou qui ont une santé particulièrement fragile, quelle que soit la dose.
  https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/irinotecan-cancer-colorectal-reduire-la-dose-initiale-chez-les-patients-metaboliseurs-lents-de-lugt1a1-qui-doivent-recevoir-une-dose-dirinotecan-180-mg-m2-ou-qui-ont-une-sante-particulierement-fragile-quelle-que-soit-la-dose

- **Arbitrages européens à l'initiative de la France**

  - **Acétate de nomégestrol et de chlormadinone et méningiome :** adoption de mesures de réduction du risque de méningiome avec les produits à base de nomégestrol et de chlormadinone suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque pour ces produits (utilisation en dernière intention, contre-indication en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome, surveillance des patientes pour le suivi et la détection des méningiomes). L'ANSM a rappelé l'avis divergent de la France concernant les conclusions européennes de l'arbitrage, jugeant que le bénéfice/risque pour les indications suivantes est négatif : ménopause, cycle artificiel en association avec un estrogène, irrégularités du cycle, syndrome prémenstruel, douleurs aux seins non sévères (mastodynies), contraception.
    https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-et-meningiome-des-mesures-dans-lensemble-de-leurope-pour-limiter-le-risque

  - **Risque d'allergie grave aux curares en cas d'utilisation des sirops contre la toux contenant de la pholcodine :** l'ANSM a suspendu les AMM et a demandé le rappel de l'ensemble des lots des sirops contre la toux à base de pholcodine suite aux résultats d'une étude suggérant un risque accru d'allergie grave aux curares en cas d'exposition à la pholcodine, même en cas d'anesthésie survenant plusieurs semaines après la prise de pholcodine.
    https://ansm.sante.fr/actualites/risque-dallergie-grave-aux-curares-en-cas-dutilisation-des-sirops-contre-la-toux-contenant-de-la-pholcodine

La pharmacovigilance française

Évolution du nombre de cas d'effets indésirables déclarés au système national de pharmacovigilance

	2018	2019	2020	2021		2022	
				Total	Hors vaccins Covid-19	Total	Hors vaccins Covid-19
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV(1)	71 130[27]	59 177	49 758	169 336	34 822	**102 221**	**46 829**
• dont cas d'effets indésirables graves	34 387	34 237	27 920	50 545	18 654	**42 339**	**25 451**
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	20 192	7 802	6 492	64 957	6 081	**42 565**	**8 117**
Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des laboratoires pharmaceutiques(2)	59 371	51 807	40 258	40 999	38 343	**41 467**	**38 223**
• dont cas d'effets indésirables graves	18 436	17 192	13 486	13 689	12 974	**13 385**	**12 494**

(1) Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis.
(2) Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux.

[27] En 2018, la forte hausse constatée du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables est essentiellement due aux nombreuses déclarations rapportées avec la nouvelle formule du Levothyrox.

Déclarations des cas d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance

	Total de cas	dont cas déclarés par les patients
Janvier	15 271	7 672
Février	12 316	5 803
Mars	9 945	3 803
Avril	9 026	4 121
Mai	8 044	2 991
Juin	7 732	2 738
Juillet	9 626	5 264
Août	7 212	3 098
Septembre	6 468	2 430
Octobre	5 565	1 760
Novembre	5 170	1 572
Décembre	5 846	1 313
Total 2022	**102 221**	**42 565**

Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la BNPV

	Nombre de cas	%
Patients	42 569	41,65
Médecins*	38 883	38,04
Pharmaciens	16 359	16
Autres professionnels de santé**	4 410	4,31

* Inclus généraliste et spécialiste
** Inclus infirmiers et dentistes

Nombre de nouvelles enquêtes nationales de pharmacovigilance

2018	2019	2020	2021	2022
17	6	11	5	**5**

67 enquêtes nationales de pharmacovigilance en cours en 2022.

La pharmacovigilance européenne

Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	2 702	2 391	2 295	2 557	**2 870**
• dont France rapporteur	162	184	188	186	**146**

Répartition par type de procédure (France rapporteur)

Arbi-trage	Signaux	Plan de Gestion des Risques (PGR)	Rapport Pério-dique de Sécurité (PSUR)	Etude de Sécurité Post-Auto-risation (PASS)	Autres (incluant renouvellements et variations)	Total 2022
1	2	37	48	34	24	**146**

La contribution de la France à la pharmacovigilance internationale

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR[28] cumulées au 31/12/2022	%
États-Unis	14 849 056	43,75
Corée du Sud	2 145 089	6,32
Chine	2 132 641	6,28
Royaume-Uni et Irlande du Nord	1 828 130	5,39
Allemagne	1 523 173	4,49
France	**1 279 629**	**3,77**
Italie	855 486	2,52
Canada	710 411	2,09
Inde	661 728	1,95
Pays Bas	616 020	1,82
Autres	7 336 702	21,62
Total	**33 938 065**	**100**

La France, intégrée au programme depuis 1986, est le 6ème pays contributeur à Vigibase, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

Pour en savoir plus sur la pharmacovigilance :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances#pharmacovigilance

[28] ICSR : individual case safety report (déclaration de cas d'effets indésirables).

Étiquetage des solutions injectables de petit volume pour les spécialités en anesthésie-réanimation médicaments : introduction d'un code couleur anti-erreurs

Face à la récurrence des erreurs médicamenteuses graves avec les médicaments injectables de petit volume, notamment en anesthésie réanimation, l'ANSM a communiqué une actualisation de recommandation portant sur l'utilisation d'un code couleur sur les conditionnements primaires de petit volume (< 20 mL), permettant de mieux différencier les classes pharmacologiques entre elles.
Ce code couleur est déjà utilisé pour la préparation des seringues dans les services d'anesthésie-réanimation, en application de la norme ISO 26825 2020.
Il sera matérialisé par l'ajout d'un bandeau ou encadré coloré autour du nom de la spécialité et de sa DCI. Les nouveaux conditionnements seront distribués progressivement à partir de juin 2023, aucun rappel de lot ne sera effectué. Les pharmacies à usage intérieur devront prendre les mesures nécessaires pour empêcher la coexistence des deux conditionnements dans les services.

https://ansm.sante.fr/actualites/etiquetage-des-ampoules-et-autres-petits-conditionnements-de-solutions-injectables-de-medicaments-actualisation-de-la-recommandation-pour-limiter-le-risque-derreur-medicamenteuse

En cas de substitution du Divalcote (divalproate de sodium) avec les génériques contenant du valproate de sodium : alerte au risque d'erreur

Les spécialités Divalcote 250 mg et 500 mg comprimés gastro-résistants ont été mises sur le marché en 2022. Ce sont des génériques de Depakote indiqués dans le traitement des épisodes maniaques. Elles peuvent être à l'origine d'un risque d'erreur médicamenteuse en cas de substitution avec les génériques de Dépakine, contenant du valproate de sodium et indiquées dans le traitement de l'épilepsie, et dont les contre-indications chez la femme enceinte sont différentes de celles de Depakote.
L'ANSM alerte sur la nécessité d'apporter une attention particulière lors de la prescription, dispensation, substitution et du stockage de ces différentes spécialités. Un courrier a été envoyé en ce sens aux professionnels de santé concernés.

https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/divalcote-divalproate-de-sodium-attention-au-risque-derreur-medicamenteuse-en-cas-de-substitution-avec-les-generiques-contenant-du-valproate-de-sodium

Erreurs de reconstitution avant perfusion de certain soluté de remplissage en pédiatrie : cas du Pediaven AP-HP

L'ANSM a dû faire face à des signalements d'erreurs de reconstitution avant perfusion des spécialités Pediaven AP-HP, solutions pour perfusion chez des nourrissons ou de jeunes enfants conduisant à des risques graves, potentiellement fatals (risque d'hyperglycémie ou de nécrose au site d'injection en cas d'extravasation).

Les indications des spécialités Pediaven AP-HP, solutions pour perfusion sont celles de la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Elles répondent, en fonction des spécialités, aux besoins quotidiens en azote (acides aminés de la série L), glucose, électrolytes, oligoéléments et besoins liquidiens du nouveau-né, du nourrisson, de l'enfant ou de l'adolescent, en état stable, notamment sans pertes digestives excessives et sans dénutrition sévère.
Ces spécialités se présentent dans des conditionnements spécifiques dits compartimentés sous forme de poche afin d'assurer la qualité et éviter les risques d'interactions entre les ingrédients qui composent ces poches.

En accord avec les professionnels de santé concernés (médecins, cadres infirmiers des services de néonatalogie, de réanimations néonatalogiques et pédiatriques, de pédiatrie générale et spécialisée, et aux pharmaciens hospitaliers des établissements de santé concernés), l'ANSM a procédé à la publication de messages d'information et de minimisation de risques afin de rappeler les bonnes conditions d'utilisation de ces produits. Les échanges avec l'Ordre des infirmiers et le Syndicat National des Pharmaciens Hospitaliers (SNPHPU) ont permis de recueillir leur avis sur la stratégie à mettre en place pour réduire le risque de survenue de telles erreurs mais aussi sur les aspects pratiques d'utilisation de ces produits.

En effet, ces erreurs médicamenteuses correspondent, soit à l'absence de rupture de la soudure centrale délimitant les deux compartiments de la présentation conduisant à la perfusion du seul compartiment glucosé, soit à une rupture incomplète de cette soudure centrale conduisant à une hétérogénéité de la solution perfusée.

Ainsi, une information de sécurité a été publiée et diffusée auprès des établissements de santé et des professionnels de santé concernés afin d'attirer leur attention sur le respect des conditions de perfusion à savoir :

- De retirer le suremballage de la poche bi-compartimentée seulement au moment de la préparation du produit en vue d'une perfusion immédiate ;
- De rompre obligatoirement la soudure centrale entre les deux compartiments sur toute sa longueur et mélanger soigneusement la solution obtenue en retournant plusieurs fois la poche sur elle-même ;
- De respecter la vitesse de perfusion préconisée dans le RCP et l'adapter en fonction de l'âge du patient et de la concentration en glucose.

Par ailleurs, un travail d'amélioration de la lisibilité des conditionnements de ces spécialités a été réalisé avec les laboratoires titulaires. De nouvelles modifications, avec le rajout de la mention « rompre la soudure et mélanger les deux compartiments avant perfusion » qui apparait en bas du compartiment glucosé juste au-dessus de l'embout de perfusion, ont été mises en place afin de permettre une meilleure lisibilité de la mention.

Il a par ailleurs été rappelé que l'utilisation chez le jeune enfant de la spécialité Pediaven AP-HP G25, contenant une concentration importante de glucose (25 %), doit être évaluée avec précaution en tenant compte de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient.

Pour finir, un point d'étape est prévu en fin d'année afin de faire le bilan de l'impact de ces mesures sur la réduction des risques d'erreurs.

Erreurs Médicamenteuses : autres faits marquants

- **Xylocaïne/Adrénaline injectables : modification de l'étiquetage**
  Dans l'objectif de réduire les risques de surdosage, l'étiquetage de ces spécialités contenant 10 mg/mL et 20 mg/mL de xylocaïne avec de l'adrénaline a été modifié afin de faire apparaître plus clairement la quantité et la concentration de principes actifs par flacon. Un courrier a été envoyé pour informer les professionnels de santé concernés.
  https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xylocaine-adrenaline-injectables-nouvel-etiquetage-pour-eviter-les-erreurs-medicamenteuses

- **Klipal codéine : changement de nom et d'excipients de la spécialité Klipal Codéine qui devient Klipal**
  La nouvelle formulation contient la même quantité de codéine et supprime la présence du métabisulfite de sodium, excipient à effet notoire remplacé par deux excipients sans effet notoire. L'ANSM a souligné le risque d'erreur médicamenteuse et rappelé la nécessité d'informer les prescripteurs, les pharmaciens et les patients, de ce changement de dénomination et d'excipients.
  https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/klipal-codeine-paracetamol-codeine-devient-klipal-paracetamol-codeine-et-change-dexcipients-attention-aux-erreurs-medicamenteuses

- **Zinnat 125 mg/5 mL : changement de graduation du dispositif d'administration**
  Zinnat (céfuroxime) est un antibiotique utilisé dans le traitement de certaines infections bactériennes. Depuis le 1er juin 2022, les flacons de la spécialité Zinnat 125 mg/5 ml (disponibles en formats 40 ml et 80 ml), suspension buvable enfants et nourrissons, sont livrés avec une nouvelle seringue doseuse pour une administration orale graduée en millilitres et non plus en kilogrammes. Les professionnels de santé doivent indiquer la posologie en millilitres, et les parents sont invités à être attentifs aux règles de reconstitution et d'administration.

Ce changement de graduation du dispositif d'administration résulte d'une harmonisation dans toute l'Europe des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour cet antibiotique, car les pays disposaient de seringues différentes. Les anciens lots ont été rappelés afin d'éviter toute confusion entre les deux types de seringues.
Afin d'assurer la bonne utilisation de cette pipette modifiée, une lettre aux professionnels de santé a été initiée, ainsi qu'une information dans les logiciels d'aide à la prescription, délivrance et dans la monographie Vidal, et un feuillet patient remis lors de la délivrance d'une boîte de Zinnat en officine.
https://ansm.sante.fr/actualites/la-nouvelle-seringue-doseuse-de-lantibiotique-zinnat-cefuroxime-buvable-utilise-chez-lenfant-est-maintenant-graduee-en-millilitres

- **Colchicine et intoxications graves : rappel des règles de bon usage**
  La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite qui expose à des risques de surdosages graves, dont les premiers signes se manifestent par des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements). Ces risques peuvent être réduits en respectant les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), la posologie, les contre-indications et les interactions médicamenteuses. L'ANSM a donc rappelé aux prescripteurs et pharmaciens les règles de bon usage.
  https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/intoxications-graves-a-la-colchicine-colchicine-opocalcium-1-mg-et-colchimax-rappel-des-regles-de-bon-usage

ERREURS MÉDICAMENTEUSES - DONNÉES 2022

- **1 926** signalements ont été rapportés à l'ANSM dont **1 851** erreurs avérées, **34** erreurs potentielles et **39** risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes), **2** n'ont pas pu être qualifiées ;
- **1 436** des signalements d'erreurs avérées ont entraîné un effet indésirable (dont **851** considérés comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance) ;
- **415** des signalements d'erreurs avérées n'ont pas entraîné d'effet indésirable.

Évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses

2018	2019	2020	2021	2022
2 197	2 180	2 365	1 815	**1 926**

Pour en savoir plus sur la gestion des erreurs médicamenteuses :
https://ansm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses

Ozempic (sémaglutide) : alerte sur le détournement de son utilisation pour maigrir

Ozempic (sémaglutide) est un analogue de GLP-1 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. En 2022, des remontées de terrain ont fait état d'un usage non conforme de cette spécialité à des fins d'amaigrissement par des patients non diabétiques. Les données du système national des données de santé extraites pour la période du 1er octobre 2021 au 30 septembre 2022 montrent qu'environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des analogues du GLP-1, dont 215 000 patients la spécialité Ozempic. Parmi ces patients, 2 185 bénéficiaires d'Ozempic peuvent être considérés comme non diabétiques selon les estimations de l'Assurance Maladie. Ainsi, sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel pour la spécialité Ozempic est estimé à environ 1 %.
Bien que les détournements semblaient limités selon les données disponibles, et qu'aucun signal de sécurité n'ait été identifié, l'ANSM a mis en place une surveillance active de l'utilisation de ce médicament par le suivi des données de vente, des signalements d'usage non conforme et des déclarations d'effets indésirables aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

De plus, l'ANSM a rappelé lors d'une publication début 2023 que :

- Ozempic doit être prescrit uniquement dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, conformément à son autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- Le détournement de ce médicament pour perdre du poids a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement essentiel[29] ;
- Ce médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies.

https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2

Periactine 4 mg (cyproheptadine) : risques soulignés en cas d'utilisation non conforme à des fins esthétiques

Periactine 4 mg est indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques telles que la rhinite (exemples : rhume des foins, rhinite non saisonnière...), la conjonctivite ou l'urticaire. Ce médicament est à prescription médicale facultative. Une utilisation non conforme et potentiellement dangereuse de la cyproheptadine comme orexigène pour induire une prise de poids à des fins esthétiques a été rapportée. Elle est notamment mise en avant sur les réseaux sociaux.
Cette utilisation peut favoriser l'apparition d'effets indésirables tels qu'une somnolence, une baisse de la vigilance, une rétention d'urine, une constipation, des palpitations cardiaques ou une mydriase.
En accord avec l'ANSM, le laboratoire Teofarma a mis à disposition un courrier destiné aux pharmaciens d'officine afin rappeler les modalités de bon usage de Periactine 4 mg, comprimé, contenant la substance active cyproheptadine. Lors de la délivrance de ce médicament, il est recommandé de rappeler aux patients les risques liés à son utilisation, ainsi que son indication approuvée, dont le rapport bénéfice/risque a été évalué.

https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/periactine-4-mg-cyproheptadine-risques-lies-a-lutilisation-non-conforme-comme-orexigene-a-des-fins-esthetiques

[29] Lire aussi « Ozempic (sémaglutide - analogue du GLP1) : tensions d'approvisionnement dans un contexte de mésusage », page 76.

LA SURVEILLANCE DE L'USAGE NON CONFORME DES MÉDICAMENTS - DONNÉES 2022

- Un total de **81 signalements d'usage non conforme** (UNC) a été rapporté dont **36** situations d'usage non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché exposant à un risque avéré ou potentiel ont été identifiées. Ces signalements sont majoritairement identifiés via le circuit des cas marquants remontés par les CRPV.
- Des mesures de réduction des risques ou des actions ont été mises en place au cours de l'année pour **47 %** d'entre elles.
- **53 %** des situations étaient en cours d'évaluation au 31 décembre 2022.

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
10	Taux de réalisation du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs	-	≥80 %	87 %	Actions réalisées : - cartographie des molécules à risque réalisée, - concertation avec les parties prenantes, - interventions dans le cadre de formations universitaires diplômantes / vidéos pédagogiques, - table ronde sur la thématique du mésusage/bon usage au CMGF 2022.

LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Covid-19 : surveillance épidémiologique des vaccins

Tout au long de 2022, le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, constitué par l'ANSM et la CNAM[30] a poursuivi ses travaux liés à l'épidémie de Covid 19, qui concernent notamment la surveillance épidémiologique des vaccins et l'étude de l'utilisation et des risques des produits de santé liés au Covid-19.

Dans le cadre du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre le Covid-19, une surveillance pharmaco-épidémiologique est mise en œuvre par EPI-PHARE. Ce dispositif est basé sur l'analyse des données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui fournissent des informations individuelles sur l'ensemble des consommations de soins et des hospitalisations de la quasi-totalité de la population résidant en France, des données du système d'information vaccin Covid (VAC-SI) et des données du système d'information de dépistage (SI-DEP).

En 2022, EPI-PHARE a apporté plusieurs éléments sur les risques associés aux vaccins. Dans une première étude, EPI-PHARE a montré que les vaccins à ARN messager contre le Covid-19 ne sont pas associés à un risque d'évènements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 18 à 74 ans. L'incidence des différents événements cardiovasculaires graves (embolie pulmonaire, infarctus aigu du myocarde, ou accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique) n'était pas augmentée dans les trois semaines suivant la première ou la deuxième dose des vaccins à ARNm. Cette étude a montré par ailleurs que les vaccins à adénovirus, peu utilisés en France, apparaissent associés à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire.

Dans une seconde étude, EPI-PHARE a confirmé chez les personnes âgées de 12 à 50 ans un risque accru de myocardite et de péricardite dans la semaine suivant la vaccination contre le Covid-19 par les vaccins à ARNm, en particulier après la deuxième dose du vaccin mRNA-1273 (Moderna), chez les hommes et les femmes âgés de 12 à 50 ans. Ces cas de myocardite et péricardite après la vaccination n'apparaissent pas plus grave que ceux survenant en dehors de la vaccination. La durée de séjour hospitalier des cas survenus après exposition récente à un vaccin à ARNm (4 jours en médiane) est équivalente à celle des non vaccinés, mais avec une fréquence de réanimation et ventilation moins importante, ainsi qu'une absence de décès. Une troisième étude a par ailleurs montré que, si les myocardites associées aux vaccins à ARNm restent des évènements peu fréquents au regard du nombre de personnes exposées, leur risque est augmenté après la première dose de rappel (3^{e} dose), mais de façon moins marquée qu'après la deuxième dose. Ce risque diminue par ailleurs avec l'allongement de la durée entre les doses.

Au-delà de l'évaluation des risques en vie réelle, EPI-PHARE a continué de s'intéresser à l'efficacité vaccinale, avec la réalisation d'une étude sur l'efficacité de la première dose de rappel contre les hospitalisations pour Covid-19. Portant sur 37 millions de personnes doublement vaccinées, ses résultats montrent que l'efficacité de la première dose de rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour Covid-19 est de 83 % et que le niveau d'efficacité dépend du temps écoulé depuis la première dose de rappel. La protection apportée par la première dose de rappel atteint en effet 72 % au-delà de 3 mois post rappel.

https://www.epi-phare.fr/dossier-covid19/

[30] Pour en savoir plus sur EPI-PHARE : https://www.epi-phare.fr/

Acétate de cyprotérone : impact des mesures prises depuis 2018 pour réduire le risque de méningiome associé à l'utilisation de fortes doses

En 2018, une étude réalisée par EPI-PHARE à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) a permis de quantifier l'augmentation du risque, dose-effet dépendant, de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone à de fortes doses (≥ 25 mg/jour) en France. Suite à la mise en évidence de ce risque, l'ANSM et la CNAM ont mis en œuvre des mesures de réduction des risques avec une information des professionnels de santé et des patients, un rappel des indications visant à limiter l'utilisation d'acétate de cyprotérone et un dépistage des méningiomes par IRM cérébrale.

Les résultats des mesures prises par l'ANSM

Afin de mesurer l'effet des actions menées depuis 2018 par l'ANSM et l'Assurance Maladie pour réduire le risque de méningiome associé à l'utilisation de fortes doses (≥ 25 mg) d'acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques), EPI-PHARE a conduit une nouvelle étude à partir des données du SNDS portant sur la période 2010-2021. Cette étude est la première à démontrer le changement profond des pratiques entre 2018 et 2021. Elle met en évidence une très forte diminution de l'utilisation d'Androcur et ses génériques chez toutes les personnes exposées et notamment chez les femmes. On observe également une nette amélioration du suivi par imagerie ainsi qu'une forte chute du nombre d'ablations chirurgicales de méningiomes.

- **Diminution de 85 % du nombre de personnes traitées par acétate de cyprotérone entre août 2018 et décembre 2021**
  En décembre 2021, 7 900 personnes ont utilisé l'acétate de cyprotérone à forte dose contre 55 000 en août 2018 et 85 000 en janvier 2010. Cette baisse est liée aux arrêts de traitement (92 % des personnes traitées en juin 2018 avaient arrêté leur traitement en 2021) et à la diminution des initiations de traitement (- 94% entre juin 2018 et décembre 2021).

- **Diminution du nombre d'ablations chirurgicales des méningiomes intracrâniens attribuables à ce médicament**
  Il est établi que la taille des méningiomes associés à l'acétate de cyprotérone diminue ou se stabilise à l'arrêt du traitement, c'est pourquoi leur ablation systématique par une intervention chirurgicale lourde et à risque n'est pas à privilégier.
  L'étude révèle une très forte diminution du nombre annuel d'opérations de méningiomes associées à l'acétate de cyprotérone (- 93 %), notamment chez les femmes (7 femmes opérées en 2021 contre 95 en 2017). Cette baisse est observée alors que le dépistage par IRM (imagerie par résonnance magnétique) cérébrale a significativement progressé, avec plus de la moitié des personnes traitées qui ont réalisé cet examen en 2021, contre à peine 10 % en 2018.
  En décembre 2021, respectivement 70 % des femmes et 50 % des hommes concernés avaient réalisé ce dépistage, conformément aux recommandations de l'ANSM.
  En revanche, le taux de réalisation d'IRM à l'initiation du traitement restait inférieur à 50 % en décembre 2021, alors que depuis juillet 2019 cet examen doit être réalisé avant toute initiation de traitement.

Les actions menées par l'ANSM, en concertation avec les usagers et les professionnels de santé, et avec l'appui de l'Assurance Maladie, ont ainsi permis de réduire très significativement le risque de méningiome lié à l'utilisation d'Androcur et ses génériques. Cette étude d'impact devra être poursuivie, tout comme celles consacrées à l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone, qui sont en cours de réalisation.

https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/acetate-de-cyproterone-evaluation-de-limpact-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-meningiomes-intracraniens/

Autres faits marquants

- **Poursuite des études d'utilisations et de risques des produits de santé en lien avec l'épidémie de Covid-19 :**
  - Utilisation de l'antiviral Paxlovid
    https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-paxlovid/
  - Recours à l'oxygénothérapie à domicile pour une infection à SARS-CoV-2
    https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/oxygenotherapie-2021/
  - Couverture vaccinale contre la COVID-19 parmi les femmes enceintes
    https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/evolution-de-la-couverture-vaccinale-contre-la-covid-19-parmi-les-femmes-enceintes-en-france/
- **Caractéristiques associées au risque résiduel de forme sévère de COVID-19 après un schéma vaccinal complet en France**
  https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/risques-covid-vaccination
- **Actualisation du suivi de l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH**
  https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/suivi-utilisation-prep-vih-2022/
- **Utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha en France**
  https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-biosimilaires-antitnf-rapport/

DONNÉES 2022

- **15 rapports publiés** sur le site internet d'EPI-PHARE
- Plus de **30 articles publiés** dans des revues internationales à comité de lecture

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
9	Taux de consommation des crédits d'intervention affectés à la pharmaco-épidémiologie	80 %	100 %	83 %	En CP : 1 771 401/2 141 950 = 82,7 % CP consommés En AE : 1 995 201/2 141 950 = 93 % AE consommés Les modalités de versement des subventions pour les études ont été revues en 2022 en limitant à 50 % le versement du premier acompte et en revoyant à la remise d'un rapport intermédiaire le deuxième versement portant à 90 % le montant versé. Pour sa part, le solde est versé après remise du rapport de l'étude et du bilan financier définitif.

LA SURVEILLANCE RENFORCÉE DES MÉDICAMENTS

Vaccins Covid-19 : poursuite de la surveillance renforcée et focus sur les troubles menstruels

La surveillance renforcée du profil de sécurité des vaccins contre le Covid-19, initiée dès leur mise sur le marché lors de la campagne vaccinale, a été poursuivie durant cette année 2022, en lien avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Des CRPV rapporteurs ont ainsi été nommés pour surveiller en temps réel chaque vaccin autorisé. De plus, certaines populations, comme la population pédiatrique par exemple, font l'objet d'une surveillance spécifique.

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance ont été partagés avec les membres du comité de suivi de l'ANSM, en lien avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels notamment par le croisement avec les données émanant des essais cliniques et de la veille documentaire scientifique. Si un signal de sécurité est identifié, des mesures adaptées à la nature du risque sont prises afin de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées. Il peut s'agir par exemple d'une conduite à tenir destinée aux professionnels de santé et personnes vaccinées.

Les troubles menstruels déclarés après la vaccination, notamment suite à une vaccination par un vaccin à ARNm (Spikevax et Comirnaty), ont fait l'objet d'une surveillance accrue au niveau national et européen. Fin 2021, en lien avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et les CRPV, des conduites à tenir à destination des femmes et des professionnels de santé ont été élaborées puis publiées sur le site de l'ANSM[31].

Durant l'année 2022, l'ANSM a échangé avec les parties prenantes (CRPV, associations de patients et professionnels de santé) sur ces troubles menstruels afin de pouvoir mieux les caractériser. Dans ce contexte, l'ANSM a mis à disposition sur son site internet en juillet 2022, un guide afin d'améliorer le recueil des renseignements nécessaires lors de la déclaration de ces troubles. Ce guide élaboré avec des représentants des associations de patients et professionnels de santé, a été accompagné de la mise à disposition de deux tutoriels, l'un dédié aux patientes, l'autre aux des professionnels de santé. Au niveau européen, l'ANSM a participé activement à l'évaluation du lien entre cet effet indésirable et les vaccins ARNm (Spikevax et Comirnaty). Au terme de cette évaluation, le PRAC a recommandé le renforcement des RCP de ces vaccins par l'ajout en section 4.8 des saignements menstruels importants (il est précisé que la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire). Au niveau européen, le PRAC continue à surveiller les cas de troubles menstruels.

Par ailleurs, l'ANSM a maintenu la publication de points de situation mensuels sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19, ainsi que la mise à jour de la fiche récapitulant les effets indésirables pouvant survenir après la vaccination mise à disposition pour chaque vaccin. Chaque fiche indique comment prendre en charge les effets indésirables les plus fréquents ainsi que la marche à suivre en cas de choc anaphylactique.
https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins

Épidémie de mpox : surveillance renforcée sur les traitements et les vaccins[32]

Depuis mai 2022, des cas d'infections interhumaines autochtones à virus mypox (variole du singe), ont été signalés en France et dans le monde. En France, deux vaccins antivarioliques de troisième génération, Imvanex et Jynneos, ont été recommandés en post-exposition ou en pré-exposition aux personnes à très haut risque d'exposition, ainsi qu'un traitement antiviral (tecovirimat) pour les personnes à risque de forme grave d'infection au virus mpox. Dans ce contexte, deux enquêtes de pharmacovigilance ont été ouvertes avec la désignation des CRPV de Nancy et de Rouen pour les vaccins et des CRPV de Poitiers et de Nantes pour les traitements. Cette mobilisation permet de surveiller la sécurité

[31] https://ansm.sante.fr/actualites/troubles-menstruels-apres-la-vaccination-contre-le-covid-19-etat-des-connaissances-et-conseils-aux-femmes-concernees
[32] Lire aussi « Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive », page 53.

d'emploi des vaccins et des traitements à partir des déclarations réalisées par les patients et les professionnels de santé.
Chaque nouveau signal potentiel est analysé collégialement par l'ANSM, en lien avec les CRPV. Si un signal de sécurité est validé, des mesures de réduction du risque adaptées sont mises en œuvre. À la date du 31 décembre 2022, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence.

https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-et-traitements-contre-le-virus-monkeypox

Autres faits marquants

- **Tégéline 50 mg/mL, Immunoglobuline humaine normale (IV) poudre et solvant pour solution pour perfusion : information sur le risque d'insuffisance rénale**
  En raison de la persistance de signalements d'insuffisance rénale aigue associés à l'utilisation de Tégéline (immunoglobuline humaine polyvalente intraveineuse), notamment chez les sujets à risque, le laboratoire en accord avec l'ANSM a rappelé les mises en garde et précautions d'emploi de ce traitement nécessitant une adaptation de posologie selon la fonction rénale, la prise en compte des facteurs de risque du patient, de l'intervalle entre les cures, et la conduite à tenir lors de la survenue d'insuffisance rénale.
  https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tegeline-50-mg-ml-immunoglobuline-humaine-normale-iv-poudre-et-solvant-pour-solution-pour-perfusion-information-sur-le-risque-dinsuffisance-renale

- **Prolia (dénosumab) : pas de risque accru de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement**
  En 2018, l'ANSM a lancé une enquête de pharmacovigilance sur Prolia, étendue à Xgeva, à la suite de la survenue de plusieurs cas de fractures vertébrales multiples (FVM) signalées en France à l'arrêt du traitement, non suivi d'un traitement antirésorptif osseux de relais. Les résultats de cette enquête ont été présentés à la séance du CSP surveillance des médicaments et pharmacovigilance de l'ANSM du 27 avril 2021. L'analyse de l'ensemble des données disponibles n'a pas permis d'établir un risque accru de FVM dans les suites d'un arrêt de traitement par denosumab.
  Antérieurement, l'évaluation des données disponibles liées à ce risque potentiel par l'Agence européenne des médicaments (EMA) avait abouti aux mêmes conclusions, ne justifiant pas une modification des documents d'information des spécialités à base de dénosumab (RCP et notice patient).
  Bien que les données actuelles ne démontrent pas une augmentation du risque de fractures vertébrales multiples après l'arrêt du dénosumab, l'ANSM a rappelé que dans son avis du 16 septembre 2020, la Commission de la transparence de la HAS recommande de prévoir un traitement antirésorbeur à l'arrêt du dénosumab[33]. Ce traitement doit permettre d'éviter le remodelage de l'os (qui entraine une fragilité de l'os), survenant à l'arrêt du traitement par denosumab.
  De même, la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de Recherche et d'Information sur les ostéoporoses (GRIO) recommandent d'instaurer, en relais de Prolia, un traitement par biphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois.
  https://ansm.sante.fr/actualites/prolia-denosumab-et-risque-potentiel-de-fractures-vertebrales-multiples-a-larret-du-traitement

Pour en savoir plus sur la surveillance renforcée des médicaments :
https://ansm.sante.fr/page/la-surveillance-renforcee-des-medicaments

[33] Lire aussi : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3407696/fr/la-has-actualise-ses-recommandations-de-bon-usage-des-medicaments-de-l-osteoporose

LES MESURES DE RÉDUCTION DU RISQUE

Aetoxisclerol : mesures additionnelles de réduction du risque

Face à la persistance des signalements de pharmacovigilance relatifs aux risques cardiovasculaires associés aux sclérosants veineux, l'ANSM a publié en janvier 2022 une information visant à rappeler la conduite à tenir pour réduire ces risques.

Le Guide destiné au prescripteur inclus dans les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) a été mis à jour en octobre 2022 (version 2) et diffusé sous l'autorité de l'ANSM. Cette version du document décrit notamment les risques d'effets indésirables graves, la conduite à tenir pour les éviter, et rappelle la nécessité d'informer le patient sur les risques de la sclérothérapie.

Autres faits marquants

- **MARR Aspaveli (pegcécatoplan) : mise à jour de l'avis du HCSP**
  L'ANSM a saisi la Direction générale de la santé (DGS) en vue de la mise à jour de l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatif à la « Prophylaxie des infections bactériennes invasives chez les patients traités par inhibiteurs du complément (éculizumab, ravulizumab, pegcécatoplan) », afin d'y intégrer l'inhibiteur de la protéine C3 du complément et du fragment C3b (pegcécatoplan).
  L'avis du HCSP actualisé a été publié le 1er avril 2022 et a permis de préciser la prévention du risque infectieux lié à l'administration de pegcécatoplan dans les MARR d'Aspaveli en tenant compte des recommandations nationales.

- **MARR methotrexate per os : mise à disposition de documents d'information**
  Des surdosages, conduisant parfois au décès, ont été observés avec les médicaments contenant du méthotrexate administrés par voir orale (Imeth, Novatrex et génériques) et indiqués dans le traitement du psoriasis, rhumatisme psoriasique, de la polyarthrite rhumatoïde et des leucémies aigües lymphoblastiques. Afin de réduire le risque de surdosage en méthotrexate, une brochure à l'attention des professionnels de santé et une carte d'alerte pour des patients ont été publiés avec des rappels de bon usage.
  https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-methotrexate-par-voie-orale-imeth-novatrex-et-generiques-une-carte-patients-et-une-brochure-professionnels-de-sante-pour-eviter-les-surdosages

Pour en savoir plus sur les mesures de réduction du risque :
https://ansm.sante.fr/page/les-mesures-de-reduction-du-risque

LA SURVEILLANCE DE LA COUVERTURE DES BESOINS SANITAIRES DES PATIENTS

La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Une forte mobilisation
…face aux tensions d'approvisionnement en amoxicilline et en amoxicilline/acide clavulanique

L'épidémie de bronchiolite de l'automne 2022, à laquelle sont venues ensuite s'ajouter une nouvelle vague de Covid-19 et la grippe, a entrainé une forte augmentation de la demande des spécialités à base d'amoxicilline seule et associée, en particulier des formes pédiatriques buvables, augmentation qui n'avait pas été anticipée ni par son importance ni par sa précocité par les laboratoires. Les plannings de production des sites fournissant les États européens, situés respectivement en France, Allemagne et Autriche, qui fonctionnaient en sous-régime ces deux dernières années durant la pandémie de Covid-19 du fait d'une forte baisse de la demande, se sont avérés insuffisants et le délai nécessaire à la reprise d'une activité à hauteur des besoins n'a pas permis de couvrir les besoins immédiats.

Cette situation de tension pour cet antibiotique, qui est le plus couramment prescrit, a touché de façon plus ou moins importante l'ensemble des États européens et de nombreux pays hors Europe, comme l'a constaté l'Agence en prenant part aux travaux européens mis en œuvre dans ce contexte. Il est à noter que la France est le plus grand consommateur européen de cet antibiotique.

En réaction aux signalements successifs de tensions ou de ruptures de spécialités à base d'amoxicilline, l'ANSM a convoqué l'ensemble des laboratoires en octobre 2022 pour établir un état des lieux de la situation.
Une fiche Rupture de Stocks a été publiée rapidement afin de permettre l'interdiction des exportations aux grossistes répartiteurs (CSP L.514-17-3, L.5121-30).
L'Agence a demandé aux laboratoires d'optimiser la mobilisation des sites de production pour augmenter leur capacité de production, et dans l'attente, de rechercher des solutions à court terme, telles que des pistes d'importation de médicaments initialement destinés à d'autres pays d'Europe ou hors Europe.
Un suivi des consommations en officines, des stocks chez les laboratoires et les grossistes répartiteurs et des approvisionnements, ainsi que des points réguliers avec les laboratoires exploitants ont immédiatement été organisés.

En parallèle, afin de permettre une répartition des stocks la plus équitable possible sur le territoire national, les ventes directes des laboratoires aux officines ont été suspendues pour ne conserver que le circuit des grossistes-répartiteurs pour la ville. Le circuit hospitalier a quant à lui été préservé, ainsi que le circuit vers les territoires ultra-marins.

L'ANSM a échangé avec les parties prenantes dans la perspective de la diffusion d'informations sur la situation. Des points réguliers avec les pharmaciens et les grossistes répartiteurs, ainsi qu'un suivi de leurs états de stocks, ont permis de mesurer l'impact sur le terrain et d'ajuster le plan d'actions en conséquence et dans la mesure des possibilités.

L'Agence a publié en novembre 2022 des recommandations à destination des pharmaciens, des médecins, des patients et parents avec l'aide des sociétés savantes.
Ces recommandations portent sur les points suivants :

- Rappel du bon usage des antibiotiques ;
- Utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) angine pour les patients avec des symptômes d'angine ;
- Dispensation, autant que possible, de ces antibiotiques dans des conditionnements adaptés à une durée de traitement de 5 jours recommandée dans la plupart des pathologies infectieuses courantes (angines bactériennes, otites, pneumonies…) ;
- Priorisation de la dispensation à l'unité des spécialités dès que cela était possible.

Un lien vers les recommandations en termes d'alternatives existantes pour chaque indication thérapeutique en l'absence d'amoxicilline est fait.
https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients

Un suivi des consommations, des stocks chez les laboratoires et des approvisionnements des alternatives s'est avéré nécessaire du fait de reports importants sur ces spécialités en l'absence d'amoxicilline. Des mesures ont été mises en place sur ces spécialités au cas par cas en fonction du niveau de tensions observées. En effet, certaines de ces alternatives, en particulier les formes pédiatriques, ont fait l'objet d'une forte augmentation de la demande et ont dû être contingentées pour éviter des ruptures sèches en l'absence de pistes d'importation, face à l'ampleur internationale de ces difficultés.

En complément, le 8 décembre 2022, le groupe de pathologie infectieuse de la Société française de pédiatrie, l'Association française de pédiatrie ambulatoire et la Société française de pathologie infectieuse de langue française, ont publié des propositions pour la préparation de forme buvables d'amoxicilline à partir d'autres formes d'amoxicilline lorsque la forme buvable était indisponible.
https://www.infectiologie.com/fr/actualites/penurie-d-amoxicilline-propositions-des-societes-savantes_-n.html
Ces propositions ont été relayées sur le site internet de l'ANSM.

Enfin, face à la persistance des difficultés pour répondre à toutes les demandes, l'ANSM a publié des recommandations et des monographies de fabrication ainsi que les notices d'utilisations de préparations magistrales. L'Agence a, dans ce cadre, animé un collectif d'officines volontaires spécialisés dans les préparations magistrales pour les enfants. Ceci afin de permettre aux pharmaciens de délivrer directement, à titre exceptionnel et temporaire, une préparation magistrale adaptée pour les enfants de moins de 12 ans si le médicament prescrit n'était pas disponible. Plus de 160 000 patients auront pu être traités grâce à ces préparations.

L'ANSM travaille à des mesures d'anticipation de la saison hivernale 2023-2024, afin d'éviter des difficultés analogues.

… Et face aux tensions d'approvisionnement en paracétamol

Les spécialités à base de paracétamol (formes orales et suppositoires) ont fait l'objet de difficultés d'approvisionnement pendant plusieurs mois en 2022. Les formes injectables n'ont pas été impactées.
Cette situation, qui a particulièrement impacté la population pédiatrique, fait suite à des difficultés de production auxquelles s'est ajoutée une augmentation des consommations dans le contexte notamment de la 7^{e} vague de Covid-19 et de la précocité / intensité des pathologies au cours de la saison automne / hiver.
En avril 2022, l'ANSM a été alertée par des remontées de terrain faisant état de ruptures d'approvisionnement en paracétamol. Un suivi des consommations, des stocks et des approvisionnements, ainsi que des points réguliers avec les laboratoires ont immédiatement été mis en place.
Une vigilance a également été mise en œuvre sur le risque de rupture en substance active qui pourrait survenir des suites des confinements décidés en Chine pour freiner l'épidémie de Covid-19. Les laboratoires ont diversifié leurs sources de matières premières et n'ont finalement pas été confrontés à ce type de difficulté.

Les plannings et capacités de production en médicament ont été optimisés. Des usines ont ainsi fonctionné 24h/24 et si possible 7j/7, et des sites alternatifs ont été mobilisés.
L'ANSM s'est assurée de la mise en œuvre par les laboratoires de contingentements quantitatifs de leurs livraisons aux officines et aux grossistes-répartiteurs, tout en sécurisant les approvisionnements des établissements de santé. Cette mesure a permis de répartir équitablement les approvisionnements sur l'ensemble du territoire et de préserver les stocks disponibles.
L'exportation de ces médicaments par les grossistes-répartiteurs a également été interdite.
Le 12 juillet 2022, l'ANSM, en coopération avec les syndicats de pharmaciens d'officine (FSPF et USPO), a publié un point de situation sur ces tensions et des recommandations à destination des pharmaciens d'officine et du grand public. Il est notamment demandé aux pharmaciens de limiter la dispensation à deux boîtes par patient sans ordonnance.

Après une période d'amélioration, la situation s'est à nouveau tendue à l'automne 2022, en particulier pour les formes pédiatriques, en raison de fortes augmentations des consommations, alors que les laboratoires n'avaient pas encore pu complètement reconstituer des stocks sécurisés, face à l'épidémie de bronchiolite, à laquelle sont venues ensuite s'ajouter une nouvelle vague de Covid-19 et la grippe.

En concertation avec les laboratoires, la production a été priorisée sur les présentations permettant de répondre aux besoins de toute la population quelle que soit son poids.
Afin de permettre une répartition la plus équitable possible sur le territoire national, les ventes directes des présentations pédiatriques des laboratoires vers les officines ont également été suspendues, seul le circuit grossistes-répartiteurs a été conservé. Le circuit hospitalier ainsi que les DROM ont quant à eux été préservés.

Le 19 octobre 2022, l'ANSM en collaboration avec la FSPF, l'USPO et le Collège de la Médecine Générale (CMG) ont à nouveau formulé des recommandations à l'attention des pharmaciens, des prescripteurs et des patients afin de modérer l'utilisation de paracétamol et permettre ainsi aux patients qui ont un besoin immédiat de pouvoir en bénéficier.
Tout au long de l'année, l'ANSM a échangé régulièrement avec les parties prenantes. Des points réguliers avec l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement ainsi que les associations de patients ont permis de suivre l'impact sur le terrain du plan d'actions et de l'ajuster en conséquence, dans la mesure des possibilités.

Pour en savoir plus :
https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-lansm-et-les-syndicats-de-pharmaciens-mobilises-pour-assurer-la-couverture-des-besoins
https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-limiter-les-tensions-dapprovisionnement-qui-se-prolongent
https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-paracetamol-lansm-publie-la-liste-des-medicaments-pediatriques-a-utiliser-selon-le-poids-de-lenfant

Tensions d'approvisionnement en médicaments thrombolytiques : mise en place de plusieurs mesures

L'ANSM a dû faire face à d'importantes difficultés d'approvisionnement concernant les deux thrombolytiques les plus utilisés à l'hôpital, Actilyse (altéplase) et Therasolv (urokinase), compliquant une situation déjà critique due aux ruptures de stock des autres thrombolytiques, Actosolv (urokinase) et Metalyse (tenecteplase).

Ces spécialités sont indispensables dans le traitement en urgence des situations d'ischémie aiguë (notamment les AVC ischémiques, IDM, embolies pulmonaires massives, ischémies périphériques d'un membre), ainsi que les occlusions aiguës des cathéters.

Les tensions mondiales constatées s'expliquent par l'augmentation constante du nombre de patients éligibles et la capacité de production encore limitée de ces médicaments biopharmaceutiques (liée à la complexité du procédé de fabrication).

Des réunions régulières avec les professionnels de santé des différents domaines (cardiovasculaire, neurovasculaire, urgence, dialyse…) ont tout d'abord permis de prendre la mesure de cette situation sensible, tout en rassurant les acteurs concernés en prenant en compte les problèmes rencontrés.
Pour faire face à cette situation, plusieurs mesures ont été mobilisées : les productions ont été priorisées en faveur des dosages les plus indispensables et des recommandations de priorisation en fonction de la situation, élaborées avec les sociétés savantes, ont été publiées le 10 août 2022 :
https://ansm.sante.fr/actualites/thrombolytiques-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensionsdapprovisionnement

Par ailleurs, des règles de contingentement quantitatif ont été établies avec les éléments communiqués par les laboratoires, en lien étroit avec l'ANSM. Une extension de la durée de péremption a pu également être autorisée par l'Agence, pour ne pas perdre des unités précieuses.

Un suivi étroit de cette crise est toujours en cours à tous les niveaux :

- Pharmacovigilance car des cas d'erreurs médicamenteuses peuvent être rapportés avec Therasolv, dont l'AMM est très récente ;
- Discussion avec les autres pays qui ne disposent pas du Therasolv ;
- Evaluation des propositions d'importations d'autres spécialités biosimilaires ;
- Identification de besoins particuliers en Metalyse avec le réseau des Médecins Correspondants SAMU en vue d'accorder la libération d'un stock d'urgence.

Autre fait marquant

- **Ozempic (sémaglutide - analogue du GLP1) : tensions d'approvisionnement dans un contexte de mésusage**[34]

  Des tensions d'approvisionnement sont survenues dans un contexte de mésusage et de prescription hors AMM du sémaglutide à des fins amaigrissantes. Ce traitement est habituellement indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique.

  En complément d'un contingentement en ville et après concertation de la Société francophone du diabète et de la Fédération française des diabétiques, l'ANSM a publié des recommandations de prescription afin que les patients concernés puissent bénéficier d'un traitement adapté dans ce contexte.

  https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1.

[34] Lire aussi « Ozempic (sémaglutide) : alerte sur le détournement de son utilisation pour maigrir », page 65.

DONNÉES 2022

Évolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks	2018	2019	2020	2021	2022
	871	1 504	2 446	2 160	**3 761**

Évolution des signalements de risques de ruptures et de ruptures de stock par classe thérapeutique

Classe Thérapeutique	Part de marché de la classe thérapeutique	Proportion			Nombre de signalements		
		2020	2021	2022	2020	2021	2022
Système cardio-vasculaire	8 %	27 %	28 %	**29 %**	653	603	**1 088**
Système nerveux	33 %	26 %	21 %	**19 %**	625	446	**721**
Anti-infectieux (usage systémique)	5 %	12 %	14 %	**15 %**	291	295	**554**
Système digestif et métabolisme	16 %	9 %	9 %	**9 %**	212	204	**336**
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	0,8 %	7 %	7 %	**7 %**	174	147	**260**
Sang et organes hématopoiétiques	7 %	4 %	7 %	**4 %**	103	142	**166**
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	2 %	2 %	2 %	**3 %**	55	48	**125**
Divers	6 %	1 %	3 %	**3 %**	36	63	**124**
Système respiratoire	6 %	2 %	3 %	**3 %**	59	63	**117**
Système musculo-squelettique	3 %	3 %	2 %	**2 %**	85	42	**84**
Organes sensoriels	3 %	2 %	2 %	**2 %**	50	33	**63**
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2 %	2 %	2 %	**2 %**	60	34	**62**
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	0,3 %	0,7 %	0,6 %	**0,9 %**	16	14	**32**
Dermatologie	7 %	1 %	1 %	**0,8 %**	27	24	**29**

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais	95 %	100 %	66 %	L'augmentation des signalements de risques de pénuries ou de pénuries de +70 % sur 2022 par rapport à l'année précédente a eu un impact sur le délai de traitement des dossiers.
8*	% de sanctions financières appliquées à un manquement détecté à la réglementation relative aux pénuries	90 %	100 %	100 %	5 sanctions financières ont été émises.

* En 2022, l'indicateur 8 a évolué compte-tenu de la nouvelle réglementation. En effet, il s'agissait auparavant de la « Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises par l'Agence », qui ne paraissait plus pertinente depuis l'entrée en vigueur du décret n°2021-349 le 1er septembre 2021. Celui-ci a instauré l'obligation pour les industriels de constituer un stock de sécurité pour les médicaments destinés au marché national, et donne la possibilité à l'ANSM de sanctionner l'industriel lorsque ce dernier ne l'informe pas à l'avance pour tout risque de rupture.

Pour en savoir plus sur la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title

La gestion des défauts qualité

Héparine sodique Panpharma : réalisation d'une investigation qualité

En septembre 2022, le laboratoire a identifié 21 lots libérés de sa spécialité Héparine sodique 5000 UI/ml en solution injectable potentiellement concernés par un risque de contamination croisée entre différents médicaments sur le site de fabrication situé en Turquie. Parmi ceux-ci, 19 avaient déjà été distribués, un partiellement et un dernier pas encore. La distribution de ces dernières unités a été immédiatement bloquée.

Une analyse approfondie du risque de contamination croisée entre la spécialité Héparine sodique 5000 UI/ml en solution injectable et d'autres spécialités fabriquées par le même site a été menée. Elle s'est basée sur l'hypothèse la plus défavorable à chaque étape de la fabrication et a permis de démontrer que ces lots ne présentaient pas de risque pour la santé publique, ce qui a permis leur distribution.

Zolmitriptan et Efavirenz (Mylan-Viatris) : suspension de leurs autorisations de mise sur le marché après décision de la Commission européenne

L'Agence du médicament américaine (US FDA) a publié le 15 septembre 2021 une notification à destination de l'industrie pharmaceutique indiquant qu'elle rejetait l'intégralité des études de bioéquivalence réalisées par la société Synchron Research Services, située en Inde, en raison de défaillances et défauts de fonctionnement dans la gestion du système de données. Identifiés lors d'une inspection, ces défaillances et défauts conduisaient à la soumission de données falsifiées, remettant en cause la fiabilité des données des études de bioéquivalence réalisées par cette société. En réaction, les autorités compétentes européennes, dont l'ANSM, se sont saisies du sujet.

Au total, environ 100 médicaments génériques étaient concernés en Europe. Les investigations ont conduit la Commission européenne, dans sa décision prononcée le 28 novembre 2022[35], à imposer aux Etats membres de l'Union européenne de suspendre les AMM des médicaments dont les études de bioéquivalence ont été réalisées par la société Synchron Research Services.
En France cela concernait 10 AMM nationales portant sur les spécailités Zolmitriptan, Efavirenz et Atorvastatine commercialisées par le laboratoire Mylan-Viatris.

Concernant Zolmitriptan et Efavirenz, ces médicaments sont indiqués respectivement en cas de migraine chez l'adulte à partir de 18 ans et dans le traitement du VIH.
L'ANSM a ainsi suspendu leurs AMM et rappelé tous les lots auprès des pharmacies de ville et des grossistes-répartiteurs.

L'Atorvastatine Mylan, indiquée pour diminuer le taux sanguin de cholestérol et de triglycérides, a aussi fait l'objet d'un rappel de lots mais son AMM n'a pas été suspendue dans la mesure où les résultats des nouvelles études de bioéquivalence réalisées dans le cadre d'une modification du dossier d'AMM ont été jugés satisfaisants.

L'Agence a publié le 5 janvier 2023 :
- La décision du 28 novembre 2022 de la Commission européenne de suspension des AMM des médicaments dont les études de bioéquivalence ont été réalisées par Synchron ;
- Une information à destination des patients et une information à destination des professionnels de santé ;
- Sa décision du 29 décembre 2022 de suspension de l'AMM pour le Zolmitriptan 2,5 mg Viatris et pour l'Efavirenz déclinant la décision de la CE ;
- Les informations de sécurité avec rappels de lots sur les spécialités de Zolmitryptan, Efavirenz et Atorvastatine concernés.

[35] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho27779.htm

La suspension des AMM sera levée dès lors que la bioéquivalence avec un médicament de référence de l'Union européenne sera établie sur la base de nouvelles données.
L'ANSM a publié sur son site des recommandations à l'attention des patients et des professionnels de santé : https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-de-deux-medicaments-apres-decision-de-la-commission-europeenne

Autres faits marquants

- **Spécialité Fluanxol 4 %, solution buvable en gouttes : rappel des lots**
  Afin d'éviter le risque d'erreurs médicamenteuses, le dispositif d'administration de la spécialité Fluanxol 4 %, solution buvable en gouttes, soit une seringue de 1,5 mL graduée de 5 à 60 mg, a été remplacé par une seringue de 1,25 mL, graduée de 5 à 50 mg, cette variation d'AMM a été approuvée en juillet 2021.
  La composition en matériaux des deux seringues et la composition en substance active et en excipients sont restées inchangées. Il a été décidé de procéder au retrait des lots de la spécialité Fluanxol 4 % avec les anciennes seringues afin que les deux seringues ne coexistent pas sur le marché et d'éviter les risques de mésusage.

- **Prenoxad 0,91 mg/ml (naloxone), solution injectable en seringue préremplie : rappel d'un lot**
  En octobre 2022 des remontées de terrain ont signalé l'absence des deux aiguilles dans des kits d'un lot de Prenoxad 0,91 mg/ml (naloxone), solution injectable en seringue préremplie, indiquée dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes qui peut être délivrée avec ou sans prescription médicale.
  Étant donné que ce médicament est utilisé dans des situations d'urgence nécessitant une administration rapide et possiblement en dehors d'un site médical, il a été décidé de rappeler les kits déjà distribués du lot concerné par le défaut qualité et de bloquer ceux qui ne l'avaient pas encore été. Ce rappel a été effectué auprès des officines, des grossistes-répartiteurs et des établissements de santé.En complément, il a été demandé à ces derniers de contacter les usagers auxquels ils ont délivré du Prenoxad pour contrôler avec eux l'intégrité de leurs kits et les remplacer le cas échéant.
  https://ansm.sante.fr/actualites/protocole-de-controle-visuel-de-la-presence-des-aiguilles-dans-les-kits-de-naloxone-prenoxad-0-91-mg-ml-par-transparence

DONNÉES 2022

- **1 890** signalements en 2022
- **469** signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie
- **33** rappels de lots ont été réalisés

Évolution du nombre de signalements de défauts qualité	Nombre de signalements	Nombre de rappels de lots
2018	1 987	52
2019	2 102	70
2020	1 854	62
2021	1 798	46
2022	**1 890**	**33**

Pour en savoir plus sur la gestion des défauts qualité :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title

LE CONTRÔLE DE LA PUBLICITÉ

Publicités à destination des professionnels de santé : mise à jour de la recommandation « modifications mineures » et démarches simplifiées pour leurs dépôts

La recommandation de publicité relative aux « Modifications mineures pouvant être apportées sur un support disposant d'un visa publicité médicale (PM) en cours de validité » a été mise à jour fin 2022.

Outre l'ajout de précisions dans certains paragraphes, celle-ci intègre désormais la description de règles d'équivalence (entre supports de même type mais de formats différents) et la possibilité de procéder à des déclinaisons de supports (en définissant les groupes de déclinaison autorisés ainsi que les modalités de dénomination/numérotation des publicités déclinées).

De plus, dans le cadre de la dématérialisation des demandes de visas, et afin de disposer de supports actualisés en vue de leur archivage légal, les laboratoires sont tenus de transmettre à l'ANSM toute actualisation d'un document faisant l'objet de ces modifications mineures par déclinaisons pour information (une réponse de l'ANSM n'est pas attendue) via la messagerie de démarches-simplifiees.fr du dossier concerné.

https://ansm.sante.fr/documents/reference/modifications-mineures-pouvant-etre-apportees-sur-un-support

Inhibiteurs de Janus Tyrosine Kinase (anti-JAK) : interdiction de publicité

L'ensemble des médicaments de la classe des Inhibiteurs de Janus Tyrosine Kinase ou anti-jak (tofacitinib, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib et filgotinib) ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque en raison notamment d'un risque accru d'événements cardiovasculaires chez certains patients.

La publicité auprès des professionnels de santé pour ces médicaments a été interdite en février 2022 en application du Code de la santé publique jusqu'à l'issue de la procédure (novembre 2022) qui a abouti à une modification de l'AMM et à des mesures de réduction du risque de ces spécialités visant non seulement à renforcer l'information sur le risque cardio-vasculaire et de cancer, mais aussi restreindre leur usage à certains profils de patients.

L'ensemble des documents promotionnels a dû être modifié en conséquence et faire l'objet de nouvelles demandes de visas en vue de la reprise de leur promotion.

Publicités grand public de certains médicaments : maintien de la « mention Covid-19 »

En raison de la situation épidémiologique non stabilisée et des recommandations sanitaires gouvernementales en vigueur, l'ANSM a maintenu en 2022 sa recommandation émise en 2020 : une mention de prudence spécifique temporaire doit être ajoutée au sein des supports promotionnels grand public en faveur de médicaments dont l'indication concerne des symptômes susceptibles d'évoquer une infection au Covid-19.

https://ansm.sante.fr/documents/reference/ajout-dune-mention-de-prudence-specifique-dans-les-publicites-aupres-du-public-pendant-la-periode-depidemie-de-covid-19

DONNÉES 2022

Après une année 2021 marquée par une augmentation sensible du nombre de demandes de visas faisant suite aux mesures exceptionnelles prises pendant la période pandémique, les dépôts 2022 sont revenus à un niveau comparable à la moyenne annuelle observée sur la période 2015-2019.
Au total, **10 462 demandes de visas** (GP et PM confondus) ont ainsi été déposées.

- **9 440 demandes de visas de publicités destinées aux professionnels de santé (visa PM)**
  - 882 (9,3 %) ont fait l'objet de demandes de corrections,
  - 483 (5,1 %) ont fait l'objet d'un refus,

  Soit un taux d'intervention global de 14,4 %, en hausse par rapport à 2021 (13,2 %).

- **1 022 demandes de visas de publicités destinées au grand public (visa GP)**
  - 525 (51,4 %) ont fait l'objet de demandes de corrections,
  - 81 (7,9 %) ont fait l'objet d'un refus.

  Soit un taux d'intervention global de 59,3 %, en hausse sensible par rapport à 2022 (52,5 %).

Pour en savoir plus sur le contrôle de la publicité des médicaments :
https://ansm.sante.fr/page/le-controle-de-la-publicite-des-medicaments

MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* et rappel des règles d'utilisation chez les femmes

Une étude publiée en mai 2022 dans le *JAMA Neurol*, portant sur le risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés aux antiépileptiques pendant la grossesse, a mis en évidence, sous topiramate, une augmentation :

- du risque de survenue de troubles du spectre autistique (multiplié par 2,77),
- de déficience intellectuelle (multiplié par 3,47),

par rapport à la grossesse d'une mère épileptique sans exposition aux antiépileptiques.

S'agissant d'une nouvelle information majeure de sécurité, l'Agence a demandé aux professionnels de santé et aux patientes prendre en compte dès à présent ce risque lors de toute prescription de topiramate chez une femme en âge d'avoir des enfants ainsi qu'en cas de grossesse.

En raison de ces nouveaux risques de troubles neurodéveloppementaux pour l'enfant à naître, en sus des risques malformatifs déjà connus, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des médicaments à base de topiramate (Epitomax et génériques) pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femme enceintes, afin de limiter l'exposition pendant la grossesse :

- depuis le 2 novembre 2022 : pour les initiations de traitement par topiramate,
- à compter du 2 mai 2023 : pour les patientes en cours de traitement par topiramate.

L'Agence a également rappelé que pour les femmes enceintes ou en âge d'avoir des enfants qui ne disposent pas d'une méthode de contraception efficace, le topiramate est contre-indiqué dans le traitement de la migraine et de l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue (inefficacité ou intolérance aux autres traitements).
La prescription initiale annuelle sera réservée aux neurologues et pédiatres. Elle devra s'accompagner du recueil de l'accord de soins de la patiente (ou de son représentant légal) par ces médecins après son information complète.
Jusqu'au 2 mai 2023, les renouvellements pourront être réalisés par tout médecin.
La dispensation sera conditionnée à la présentation du formulaire annuel d'accord de soins cosigné par la patiente et le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre) et de l'ordonnance annuelle du neurologue ou du pédiatre.

Un courrier a été adressé aux professionnels de santé pour les informer des risques et de l'évolution des CPD.

Enfin, en parallèle, l'Agence a demandé que l'ensemble des données disponibles soient réexaminées au niveau européen afin de réévaluer la balance bénéfice/risque de ces médicaments chez les patientes.

https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-et-risques-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-aux-femmes-concernees-5

Infliximab (remicade, flixabi, inflectra, remsima et zessly) : utilisation de vaccins vivants à différer chez les nourrissons exposés *in utero* ou pendant l'allaitement

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie spécifiquement au TNFα humain. Ce médicament est indiqué dans le traitement de plusieurs maladies, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. Cependant, il traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. Par conséquent, les nourrissons exposés in utero à l'infliximab peuvent présenter un risque accru d'infections, y compris des infections disséminées graves pouvant devenir fatales. Ainsi, l'ANSM a indiqué que les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG, ne doivent pas être administrés aux nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant 12 mois après la naissance.

Si toutefois il existe un réel bénéfice clinique pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant pourra être envisagée plus tôt si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables ou si l'administration d'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse, lorsque le transfert placentaire d'IgG est considéré comme minime.

ce qui concerne l'exposition par le lait maternel, l'infliximab a été détecté à de faibles concentrations dans le lait maternel et dans le sérum de nourrissons après exposition à l'infliximab via le lait maternel. L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par l'infliximab n'est donc pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/infliximab-remicade-flixabi-inflectra-remsima-et-zessly-differer-lutilisation-de-vaccins-vivants-chez-les-nourrissons-exposes-in-utero-ou-pendant-lallaitement

Interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse : pourquoi la consultation médicale de contrôle est indispensable et obligatoire ?

L'IVG médicamenteuse nécessite une consultation médicale de contrôle obligatoire pour confirmer son efficacité et vérifier l'absence de complications. Le risque d'échec de l'IVG est en effet de 5 % et peut augmenter si le protocole n'est pas respecté. L'exposition prénatale aux médicaments utilisés lors de l'IVG peut également causer des malformations congénitales chez l'enfant à naître. C'est pourquoi, l'ANSM a rappelé l'importance de faire la visite de contrôle, notamment en cas d'échec.

https://ansm.sante.fr/actualites/interruption-volontaire-de-grossesse-ivg-medicamenteuse-pour-quoi-la-consultation-medicale-de-controle-est-indispensable-et-obligatoire

DONNÉES 2022

- **151** évaluations portant sur la modification de la rubrique 4.6 (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - réprotoxicité) des RCP et notices.
- **31** signaux transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance dont 7 avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures.
- **23** signaux potentiels issus de la littérature détectés et évalués dont 6 concernaient des signaux ayant des actions déjà finalisées.
- **12** courriers du citoyen traités.
- **33** analyses de plans d'investigation pédiatrique.
- **104** évaluations de dossiers d'AMM.
- **10** participations aux réunions du *Non-clinical Working Party* (NcWP – CHMP/EMA).

Pour en savoir plus sur médicaments et grossesse :
https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse

LE RÔLE DE L'ANSM DANS LA LUTTE CONTRE LES CONDUITES ADDICTIVES

Intoxication au protoxyde d'azote non médicamenteux : publication d'un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge pour les professionnels de sante

En 2021, 358 notifications (NotS) et 114 divers autres signaux (DIVAS) concernant le protoxyde d'azote ont été rapportés au réseau des CEIP-A, soit trois fois plus de notifications qu'en 2020 (120 NotS et 134 DIVAS). Les DIVAS sont essentiellement en lien avec la taille des conditionnements et leur présence sur la voie publique ainsi qu'avec l'accidentologie et la prise de risque des usagers.
Parmi les notifications analysées : 58 % concernent des consommations par des hommes, jeunes (âge moyen 21,6 ans), 11 % par des mineurs. Lorsque la forme est rapportée, il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal, principalement sous forme de bonbonnes (72 %). L'utilisation de cartouches est mentionnée dans près d'un tiers des cas (versus 77 % en 2020).

Si la fréquence de consommation reste très variable, une consommation quotidienne est rapportée dans près de la moitié des cas (versus 1/3 des cas en 2020). Les doses rapportées sont parfois très élevées (allant jusqu'à 24 bonbonnes/jour et 48 bonbonnes en une soirée).

Les principaux effets recherchés sont liés aux propriétés hilarantes ou apaisantes (anxiolyse) du gaz ou concernent une recherche de « défonce » ou « d'amnésie ». Dans certains cas, cette recherche est à visée autothérapeutique.

Parmi les effets, sont mentionnés :
- Dans près de 90 % des cas, un trouble de l'usage et/ou une dose élevée (≥ 20 cartouches) et/ou un usage quotidien (versus 72 % en 2020) ;
- Dans 80 % des cas, des complications neurologiques (versus 69 % en 2020). Il s'agit notamment de syndromes médullaires (n=70) et/ou de neuropathies périphériques (n=58) ;
- Dans 11,5 % des cas (n=39) des manifestations psychiatriques (principalement comportementales, psychotiques, thymiques et anxieuses) ;
- Dans 26 cas des effets cardiaques et dans 8 cas des complications thrombotiques.

Au regard de ces données, la surveillance des cas d'addictovigilance liés au protoxyde d'azote se poursuit. L'ANSM a élaboré un document pour les professionnels de santé[36] afin de les aider à identifier les symptômes évocateurs d'une intoxication au protoxyde d'azote et à prendre en charge une personne en situation d'intoxication.

https://ansm.sante.fr/actualites/intoxication-au-protoxyde-dazote-lansm-publie-un-document-daide-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-pour-les-professionnels-de-sante

Méthadone : rappel des précautions à prendre pour éviter un surdosage

L'utilisation croissante de la méthadone témoigne d'une amélioration de la prise en charge des usagers de drogues. Cependant, les signalements d'hospitalisations et de décès liés à un surdosage en méthadone chez les usagers de drogues continuant de progresser, l'ANSM a rappelé les règles de bon usage de la méthadone[37] afin de limiter les surdosages et la mise à disposition de la naloxone, antidote des surdosages aux opioïdes. Le kit de naloxone prêt à l'emploi peut être obtenu, avec ou sans ordonnance, en pharmacie ou en centre de soins spécialisés (centres de soin d'accompagnement et de prévention en addictologie ou CSAPA), ou dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD).
La surveillance des cas d'addictovigilance de la méthadone se poursuit.

https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage

[36] https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/18/20230118-flyer-a4-protoxyde-azote.pdf
[37] https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage

Kétamine : augmentation des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné

Des signalements marquants ont été rapportés ces dernières années, notamment avec des cas caractérisés par l'utilisation de kétamine par vapotage chez des mineurs, des tableaux cliniques graves de type hépato-biliaires et/ou urinaires. La kétamine impliquée est majoritairement issue du trafic illégal.

Les principaux résultats de l'enquête d'addictovigilance portant sur les données de juillet 2017 à juin 2020 montrent :

- Une augmentation du nombre de notifications spontanées, multiplié par 1,6 (passant de 98 en 3 ans lors de la précédente enquête à 159 en 3 ans) ;
- Cet usage non marginal se retrouve dans la diversité des typologies d'usagers (usage festif, contexte de douleur, contexte Chemsex) ;
- Fait nouveau dans ce dernier rapport, un usage est également rapporté chez des mineurs (moyenne d'âge 15,8 ans) ;
- Il est rapporté 29 cas de dépendance avérée, les 130 autres cas étant liés à des complications sanitaires, notamment d'ordre psychiatrique ou liées au système nerveux central, sans notion de dépendance ;
- Une minorité d'utilisations en soins palliatifs, qui respectent les recommandations ;
- Une majorité d'utilisations de la kétamine hors soins palliatifs avec des pratiques d'usage et des modalités d'utilisation très hétérogènes (diversification des pathologies prises en charge) ;
- Un nombre important d'ampoules de kétamine dispensées aux patients ambulatoires, sachant qu'il n'existe pas à ce jour de contrainte particulière de retour par les patients des médicaments rétrocédés n'ayant pas été utilisés.

La surveillance des cas d'addictovigilance de la kétamine se poursuit.

Autre fait marquant

- **Enquête OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) 2021 : augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées**
  Ces données sont issues de la collecte puis de l'analyse des ordonnances suspectes, identifiées dans des pharmacies françaises.
  Le critère de suspicion le plus fréquent reste celui de la falsification d'ordonnances (81,9 %). La part de ces ordonnances suspectes, identifiées par des éléments de contexte (par exemple, refus de présentation de la carte vitale par le demandeur), augmente très nettement, passant de 32,1 % en 2020 à 45,5 % en 2021.
  En 2021, les abus les plus fréquents ont concernés les antitussifs (23,2 %) contenant de la codéine seule ou en association, suivi du paracétamol – deuxième médicament le plus souvent cité – et de la prégabaline, en troisième place, devant le tramadol.
  https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance

DONNÉES 2022

- **10 466** autorisations d'importation et d'exportation relatives aux stupéfiants et psychotropes
- **879** autorisations d'activité relatives aux stupéfiants et psychotropes

Pour en savoir plus sur la régulation des flux des stupéfiants et psychotropes :
https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-relative-aux-stupefiants-et-psychotropes-pour-les-industriels

Nombre total de notifications spontanées de cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné rapportées par le réseau des CEIP-A

2018	2019	2020	2021	2022
6 633	6 705	7 275	5 159	**6 314***

* Nombre de cas saisis dans la BNPV.

Nombre de rapports d'enquête nationale d'addictovigilance

2018	2019	2020	2021	2022
21	26	24	21	**21**

Pour en savoir plus sur l'addictovigilance :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances#addictovigilance

LA SURVEILLANCE DES PRODUITS SANGUINS

Pilote du système d'hémovigilance, l'ANSM intervient dans le recueil, le suivi et l'analyse des effets indésirables et des incidents survenant chez les receveurs, comme chez les donneurs de ces produits sanguins. Cette surveillance concerne l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte de sang et de ses composants, jusqu'à la transfusion.

Pour en savoir plus sur la surveillance des produits sanguins :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p

SoHO Net : participation de l'ANSM au nouveau réseau européen

En 2022, l'ANSM a continué et accru sa participation auprès du *Vigilance Expert Subgroup* (VES) et de ses différents sous-groupes. Leur mission est de fournir une expertise technique à la Commission européenne dans le domaine de l'hémovigilance et de la biovigilance.

Dans le cadre du projet de règlement européen, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) a fait évoluer sa relation avec les États membres dans le domaine des substances d'origine humaine et a créé le SoHO Net, réseau pour les substances d'origine humaine. Plusieurs « national focal point » (NFP) ont ainsi été nommés, dont des agents de l'ANSM.

DONNÉES 2022

Déclarations d'effets indésirables graves donneurs en hémovigilance (données cumulées 2022)	Nombre d'effets indésirables graves donneurs	Dont sévères (grade>2)
Janvier	408	89
Février	647	141
Mars	622	139
Avril	491	117
Mai	576	151
Juin	561	152
Juillet	684	171
Août	595	147
Septembre	557	132
Octobre	567	123
Novembre	574	110
Décembre	568	135
TOTAL	**6 850**	**1 607**

En 2022, le nombre de déclarations d'effets indésirables graves chez les donneurs de sang, d'imputabilité possible, probable ou certaine a augmenté d'environ 10,3 % par rapport à 2021. Près de 76,5 % des effets indésirables déclarés sont de gravité modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des réactions vasovagales ou un hématome au point de prélèvement.

Déclarations d'effets indésirables receveurs en hémovigilance (données cumulées 2022)	Nombre d'effets indésirables receveurs	Dont graves (grade>1)
Janvier	582	51
Février	562	41
Mars	746	55
Avril	620	52
Mai	665	51
Juin	601	49
Juillet	585	48
Août	645	45
Septembre	618	52
Octobre	693	56
Novembre	657	48
Décembre	925	73
TOTAL	**7 899**	**621**

Déclarations d'incidents graves de la chaîne transfusionnelle (données cumulées 2022)	
Janvier	93
Février	70
Mars	95
Avril	82
Mai	76
Juin	82
Juillet	87
Août	69
Septembre	81
Octobre	84
Novembre	76
Décembre	118
TOTAL	**1 013**

Déclarations d'informations post-don en hémovigilance (données cumulées 2022)	
Janvier	266
Février	247
Mars	184
Avril	179
Mai	158
Juin	162
Juillet	205
Août	159
Septembre	147
Octobre	154
Novembre	119
Décembre	208
TOTAL	**2 188**

LA SURVEILLANCE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

L'ANSM est l'autorité compétente en France pour les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). De par la réglementation applicable, sa mission principale est d'exercer la surveillance du marché de ces dispositifs. Elle n'autorise pas la mise sur le marché des DM et DMDIV : des organismes dits notifiés sont en charge de mener les évaluations nécessaires avant leur mise sur le marché pour s'assurer de la conformité des dispositifs. La réglementation impose alors aux fabricants d'apposer sur le dispositif, avant sa commercialisation, un marquage CE, garant de sa conformité.

Dans le cadre de sa mission de surveillance du marché, l'ANSM s'assure que les DM et DMDIV disponibles en France soient sûrs, efficaces et bien utilisés. À ce titre, elle autorise les essais cliniques, inspecte les sites de fabrication, mène des actions de contrôle du marché et assure également une activité de régulation importante tant en France qu'au niveau européen.

Cette année, l'ANSM a été particulièrement mobilisée par la mise en place du nouveau règlement européen sur les DMDIV ainsi que par le rappel mondial de certains ventilateurs et appareils de pression positive continue (PPC) et par une action corrective de sécurité concernant des stimulateurs cardiaques implantables.

Pour en savoir plus sur les DM et les DMDIV :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/surveiller-les-dispositifs-medicaux-et-autres-produits#title

Nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : entrée en application le 26 mai 2022

Le règlement européen 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* est entré en application le 26 mai 2022. Il s'agit d'une évolution importante pour renforcer la sécurité des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, dans l'intérêt des patients.

La réglementation européenne sur ces dispositifs a été renforcée dans plusieurs domaines :

- Modification des règles de classifications avec l'instauration de classes de risque. L'impact de cette modification est que près de 80 à 90 % des DMDIV vont dorénavant appliquer des procédures de démonstration de conformité nécessitant l'intervention d'un organisme notifié ;
- Renforcement des exigences qui incombent aux industriels avant la commercialisation d'un DMDIV. Cela concerne notamment des exigences de démonstration de la performance clinique avec une accentuation de l'évaluation clinique de ces dispositifs, au bénéfice du patient. Il s'agit maintenant d'un passage obligé pour tout dispositif de diagnostic *in vitro* à risque ;
- Structuration du suivi clinique après commercialisation ;
- Mise en place d'un processus d'évaluation spécifique pour les DMDIV compagnons ;
- Mise à disposition de services par la technologie de l'information.

Au niveau européen, le renforcement des capacités d'expertises passe par la création d'un réseau de laboratoires de référence européen qui interviendront dans la vérification des performances des DMDIV de la classe de risque la plus élevée.

Comme pour les dispositifs médicaux, la transparence des données est également accrue grâce à la base de données européenne Eudamed qui contiendra des informations détaillées au sujet des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* disponibles en Europe et permettra notamment de connaître les incidents déclarés ainsi que l'avancée des études de performance.

Pour accompagner la mise en place de ces changement structurels importants, la période de transition a été prolongée jusqu'en 2028.

LA SURVEILLANCE DES INCIDENTS ET RISQUES D'INCIDENT

Appareils pour le traitement de l'apnée du sommeil et ventilateurs de la société Philips Respironics : décision de police de sanitaire et suivi

Le 10 juin 2021, la société Philips Respironics a informé l'ANSM du rappel mondial de certains ventilateurs et appareils de pression positive continue (PPC), suite à l'identification d'un possible problème de conception de la mousse insonorisante présente dans ces dispositifs. Cette société évoquait deux risques, l'un lié à la libération de composés organiques volatiles (COV), l'autre à celle de particules.
Le rappel de ces dispositifs médicaux utilisés aux domiciles des patients concernait environ 370 000 appareils en France.

Dès l'annonce de ce retrait, l'ANSM a mis en place des réunions d'échange entre les différentes parties prenantes : représentants des associations de patients, professionnels de santé et prestataires de santé à domicile (PSAD) mettant à disposition ces dispositifs auprès des patients. Lors de 9 réunions qui se sont tenues régulièrement tous les 2 ou 3 mois entre juin 2021 et décembre 2022, des représentants de Philips Respironics ont également été auditionnés.
Des bilatérales mensuelles avec la société Philips ont également été organisées pour suivre l'avancement du plan de remédiation.

Entre le 1er juin 2021 et le 16 janvier 2023, 3 080 déclarations de matériovigilance ont été rapportées avec les appareils de PPC et 86 déclarations pour les ventilateurs. Les effets rapportés concernent majoritairement des céphalées, de la toux, des irritations et des gênes respiratoires. Ces données de matériovigilance ne permettent pas d'établir s'il existe un lien entre l'exposition des patients aux appareils de ventilation et les risques évoqués par Philips Respironics dans le cadre de ces alertes de juin 2021.

En février 2022, l'ANSM a pris une décision de police sanitaire afin d'amener notamment la société Philips Respironics à tenir ses engagements et à accélérer le remplacement des appareils rappelés. Elle a également demandé à cette société la mise en place d'une étude épidémiologique pour confirmer avec des données cliniques de vie réelle, les risques évoqués liés aux appareils rappelés. Par cette décision, Philips Respironics était tenu de réaliser le remplacement de tous les dispositifs concernés avant fin décembre 2022. Un suivi mensuel de l'avancement du déploiement de ces remplacements a été réalisé par l'ANSM. Fin décembre 2022, il a été constaté que 98 % des appareils de PPC avaient été remplacés, 63 % des ventilateurs non support de vie et aucun ventilateur support de vie.
L'ANSM a également largement suivi le respect de l'obligation d'information des patients par les différents acteurs concernés, y compris les PSAD.

En parallèle, en avril 2022, la société Philips Respironics a précisé, dans un document publié sur le site américain de Philips US que, les résultats de tests réalisés à ce jour concluent que l'exposition au niveau de COV identifié à ce jour pour les appareils DreamStation de première génération sur la base de tests préliminaires, ne devrait pas avoir de conséquences à long terme sur la santé des patients et que des tests complémentaires étaient en cours. L'ANSM a néanmoins réuni le 8 juin 2022 un comité scientifique temporaire (CST) dont les objectifs étaient de réaliser un état des lieux des données disponibles sur les risques, d'émettre un avis sur ces données et de préconiser le cas échéant des études complémentaires.
Dans ses conclusions, publiées sur le site internet de l'ANSM, ce comité considère que la stratégie globale de tests suivie par la société Philips Respironics n'est pas compréhensible et qu'il n'est pas possible, en l'état, de déterminer les risques potentiels liés à l'utilisation de ces appareils défectueux sur la base des données disponibles. L'absence de l'un des COV à l'origine de l'alerte de sécurité de juin 2021 a pu néanmoins être établi. Suite à ce comité, des demandes complémentaires ont été faites auprès de la société Philips Respironics relatives à sa stratégie d'évaluation des risques.
Le comité a également conclu que les recommandations faites par l'ANSM dès juin 2021 de ne pas arrêter le traitement restaient valables.

Fin 2022, l'ANSM a pu confirmer qu'une grande partie des patients équipés d'appareils PPC défectueux avaient d'ores et déjà été remplacés par les PSAD, avec du matériel d'autres fabricants ou par la société Philips Respironics. Néanmoins, fin 2022, aucun ventilateur support de vie n'avait pu encore être remplacé par le fabricant.

L'Agence, en concertation avec les représentants des associations de patients, des PSAD et les professionnels de santé, continue d'évaluer les suites de ce dossier et notamment d'étudier les meilleures solutions possibles à mettre en œuvre pour les patients encore équipés de ces dispositifs défectueux.

Une page thématique sur le site Internet de l'ANSM a été créée sur ce dossier et elle est régulièrement mise à jour avec les dernières informations disponibles : https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/appareils-de-ventilation-philips

Stimulateurs cardiaques implantables Abbott / St Jude Medical (Assurity et Endurity) : problème de fabrication sur certains dispositifs

L'ANSM a été informée par la société Abbott / St. Jude Medical de la mise en œuvre d'une action corrective de sécurité portant sur une partie des stimulateurs cardiaques implantables ("pacemakers") Assurity et Endurity comprenant :

- Un rappel des stimulateurs non encore implantés ;
- Des recommandations pour la prise en charge des patients porteurs de ces stimulateurs.

Les mesures correctives prises faisaient suite à l'identification d'un problème de fabrication conduisant, dans de rares cas, à un défaut d'étanchéité susceptible de compromettre le fonctionnement du stimulateur.

Ce problème de fabrication peut par exemple causer une perte de la stimulation cardiaque, une réduction de la durée de vie de la batterie, un passage du dispositif en mode de stimulation de secours et/ou une perte des capacités de communication avec le stimulateur (par télémétrie en consultation et par télésurveillance au domicile du patient).
Il concerne des pacemakers fabriqués et distribués entre septembre 2019 et avril 2022 et possiblement implantés entre septembre 2019 et juillet 2022, soit environ 16 300 stimulateurs en France dont près d'une centaine ont été rappelés et donc non implantés.

Au moment de la publication des informations de sécurité par Abbott / St Jude Medical, respectivement les 20 juillet et 1er août 2022, le taux de défaillance observé était de 0,15 %.
D'après les données de matériovigilance en France, la fréquence des déclarations rapportant des défaillances potentiellement liées au problème de fabrication était d'environ 0,3 % au 1er septembre 2022.

Dans ce contexte, l'ANSM a informé et échangé avec les représentants des patients et des professionnels de santé concernés.

Pour une prise en charge des patients concernés la plus rapide et adaptée possible, au regard du risque potentiel, l'ANSM a élaboré et diffusé le 8 septembre 2022 des recommandations à l'attention des patients porteurs de ces stimulateurs et, en lien avec la Société Française de Cardiologie (SFC) le groupe de Rythmologie et Stimulation Cardiaque de la SFC et le Conseil National Professionnel CardioVasculaire (CNPCV), des recommandations de prise en charge des patients implantés avec ces dispositifs à l'attention des professionnels de santé :
https://ansm.sante.fr/actualites/probleme-de-fabrication-sur-certains-stimulateurs-cardiaques-implantables-pacemakers-abbott-st-jude-medical-double-chambre-assurity-et-endurity-recommandations-pour-les-patients-et-les-professionnels-de-sante

En février 2023, environ 9 500 patients ont été mis sous télésurveillance et près de 2 700 avaient été explantés à date.

L'ANSM poursuit l'évaluation des données relatives à ces dispositifs en concertation avec les associations de patients et sociétés savantes concernées.

Autres faits marquants

- **Injections d'acide hyaluronique à visée esthétique : information à destination des patients potentiels**
  Suite à la réception de nombreuses déclarations d'effets indésirables liés à des injections d'acide hyaluronique visant à combler les rides ou à modifier le volume corporel, réalisées par des personnes - lorsque leur profession est connue - non autorisées, l'ANSM a publié une information à destination des patients potentiels (11 juillet 2022).
  Ces effets indésirables, pouvant aller jusqu'à des infections graves ou des nécroses de la peau, sont en effet majoritairement dus à des pratiques non conformes, telles qu'un non-respect des conditions d'hygiène ou une injection mal réalisée. Ces pratiques réalisées par des non médecins sont dangereuses et interdites.
  L'ANSM a alerté les personnes souhaitant bénéficier de ce type d'injections sur leurs dangers et rappelé que seuls les médecins sont autorisés à les réaliser.
  L'utilisation des acides hyaluroniques injectable est réglementée et réservée aux médecins.
  https://ansm.sante.fr/actualites/injections-dacide-hyaluronique-a-visee-esthetique-seuls-les-medecins-peuvent-les-realiser

- **Valves cardiaques et les conduits valvés biologiques de la société BioIntégral Surgical : élaboration de recommandations**
  Une action de contrôle du marché a été initiée par l'ANSM en collaboration avec d'autres autorités sanitaires européennes suite à la mise en œuvre d'une action de sécurité menée par la société consécutive à l'identification de plusieurs cas d'endocardites à Mycobacterium chelonae en Europe. Les produits ont été mis en quarantaine et des recommandations ont été diffusées pour permettre que les patients concernés puissent être revus par leur médecin. Cette action de contrôle du marché est toujours en cours.
  https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/22/20220422-valves-biointegral-recommandations-ansm.pdf

- **Masques avec aimants Philips pour appareils de ventilation contre l'apnée du sommeil : risque d'interférences avec des dispositifs médicaux implantés**
  L'ANSM a été informée par la société Philips d'un risque d'interférence électromagnétique entre les masques avec aimants pour appareils de ventilation (pression positive continue ou PPC) et des dispositifs médicaux implantés métalliques (par exemple des stimulateurs cardiaques).
  Des interférences pourraient survenir lorsque les patients ou l'un des membres de leur foyer portent des dispositifs implantés métalliques et sont susceptibles de se trouver à proximité de ces masques contenant des aimants (à une distance inférieure à 15 cm). Les interférences peuvent entrainer un dysfonctionnement de ces dispositifs implantés. Quatorze cas ont été signalés dans le monde, majoritairement aux Etats-Unis.
  Pour rappel, tout appareil avec aimant est susceptible de provoquer des interférences avec des dispositifs contenant des métaux.
  https://ansm.sante.fr/actualites/masques-avec-aimants-philips-pour-appareils-de-ventilation-contre-lapnee-du-sommeil-risque-dinterferences-avec-des-dispositifs-medicaux-implantes
  et mise à jour en 2023 :
  https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/masques-avec-aimants-philips-pour-appareils-de-ventilation-contre-lapnee-du-sommeil-masque-amara-view-a-contact-minimal-masque-facial-dreamwear-masques-nasaux-dreamwisp-avec-coussin-sur-le-nez-wisp-wisp-youth-et-masque-de-traitement-3100-nc-sp

DONNÉES 2022

Signalements de matériovigilance	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de signalements	18 838	18 994	19 871	20 492	**29 203**
• **Dont graves**	1 133	1 206	1 086	1 183	**1 073**
• **Dont reçus de patients et associations de patients**	682	553	794	776	**1 451**

Origine des signalements de matériovigilance	%
Fabricants	52
Établissements de santé	28,9
Autres acteurs (associations distribuant des dispositifs à domicile, particuliers, professionnels de santé non hospitaliers, institutionnels français et européens)	19,1

Signalements de réactovigilance	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de signalements	1 344	1 628	1 554	2 012	**1 754**

Origine des signalements de réactovigilance	%
Fabricants	74,3
Établissements de santé	13,2
Autres	12,5

Pour en savoir plus sur la matériovigilance et la réactovigilance :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances#title

LA DISPONIBILITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Gestion des ruptures de DM et de DMDIV : création et mise en œuvre d'une procédure

L'ANSM, en lien avec le sous-groupe de travail dédié du Comité d'interface des industries du DM et du DMDIV, a amorcé une phase d'adaptation des modalités de gestion actuelles des situations de tension et rupture dans ce secteur spécifique des produits de santé. Le processus de gestion des ruptures ou risques de ruptures dans la disponibilité de DM ou DMDIV qualifiés d'indispensables, a été élaboré par un groupe de travail rassemblant les industriels, les utilisateurs et les acheteurs hospitaliers. Publié en 2021, il a été mis en œuvre avec une phase pilote.
Ce dispositif repose d'une part sur l'échange anticipé d'informations entre les opérateurs, d'autre part sur la responsabilité des fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs. L'ANSM peut intervenir dans les cas où une solution ne peut être trouvée entre les acteurs.

Suite au bilan de la phase pilote effectué à la fin du premier semestre 2022, les modalités d'ajustement ont conduit à la mise en place d'une grille d'analyse de risque. Ses critères portent à la fois sur le dispositif lui-même et sur la situation donnée. Cette grille, élaborée avec les parties prenantes (industriels, acheteurs, utilisateurs, instances administratives) clarifie le processus actuellement en place, le simplifie tant sur le fond que sur la forme, et le rend opérationnel. Les principes de transparence, d'information, d'anticipation et d'une gestion pilotée par les fabricants, restent les fondements du système.

Dans ce cadre, est également menée une réflexion sur les arrêts de commercialisation et les situations de monopoles, qui sont, par définition, susceptibles de mettre en péril l'accès et la continuité des soins.

L'ANSM a également maintenu en 2022 le groupe informel d'échanges créé dans le cadre du Brexit et qui a montré toute son utilité pendant la crise Covid, en le réunissant à intervalles réguliers. Ces échanges d'informations ascendantes et descendantes entre tous les acteurs sont le gage d'une gestion la plus adaptée aux situations de terrain. Dans le même objectif, l'Agence met en place un canal d'échanges avec des représentants de la médecine générale et de spécialités, susceptible de constituer un soutien et une aide à une gestion optimale des situations de tensions ou de rupture.

Enfin, l'ANSM a soutenu et participé à l'élaboration des dispositions législatives discutées au Parlement, qui confèrent aux modalités de gestion mises en place un caractère contraignant.

LE CONTRÔLE DU MARCHÉ

Implants mammaires : poursuite du contrôle renforcé et des contrôles précoces

En 2022, l'ANSM a poursuivi sa surveillance renforcée des implants mammaires, à la fois en investiguant les signaux issus de la surveillance du marché en France, et en développant ses contrôles précoces sur les implants nouvellement notifiés par les fabricants.

Suivi des données de matériovigilance sur le LAGC-AIM et analyse de l'impact de la décision du 2 avril 2019

Fin 2022, 103 cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) associés au port d'implant mammaire (LAGC-AIM) avaient été déclarés à l'ANSM en France depuis 2011, au rythme d'une dizaine de cas par an. Ces cas sont enregistrés après confirmation du diagnostic par le réseau national d'anatomo-pathologistes LYMPHOPATH, créé en 2010 par l'Institut National du Cancer (INCa). Ce dernier travaille conjointement avec le LYSARC, réseau national d'hématologues, qui a élaboré un registre spécifique des cas de LAGC-AIM. L'analyse et la vérification de chaque cas permet de collecter le maximum de précisions sur les types d'implants concernés lors de la découverte du cas, mais également de reconstituer au mieux l'historique d'implantation de chaque femme ayant développé un LAGC-AIM. Les autorités compétentes européennes échangent régulièrement sur le nombre de cas de LAGC-AIM, qui s'élevait à 452 fin septembre 2022.

L'ANSM a également porté une grande attention en 2022 à l'impact de la décision de police sanitaire du 2 avril 2019, interdisant un certain nombre de familles d'implants mammaires à la texture macrotexturée. En effet, le marché ayant évolué vers l'utilisation d'implants de plus faibles textures, les remontées de matériovigilance sont investiguées avec une attention renforcée. L'ANSM a publié à ce titre un bilan de matériovigilance permettant de comparer les différentes évolutions des familles d'implants texturés mis sur le marché et les tendances en termes d'effets indésirables : https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-de-nouvelles-donnees-sur-la-surveillance-des-implants-mammaires

Poursuite des contrôles précoces dès notification par les fabricants

En 2022, l'ANSM a également poursuivi sa politique de contrôles précoces du marché sur les nouveaux implants mammaires dès notification du fabricant de leurs nouvelles gammes d'implants.

Implants pour le traitement de l'incontinence urinaire et pour le traitement des prolapsus pelviens : poursuite de la surveillance renforcée

Les dispositifs médicaux pour le traitement de l'incontinence urinaire et du prolapsus (descente d'organes), 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.

- La surveillance particulière de l'ANSM se décline sous différents axes, notamment :
    - **Surveillance du marché :** afin de suivre et d'identifier les implants vendus en France, deux états du marché en France ont été publiés sur le site internet de l'ANSM, le premier en 2018, portant sur les données de ventes 2014-2017, et le deuxième en 2022, portant sur les données de 2018 et 2019). Environ 49 000 implants étaient vendus en 2019, les deux tiers étant destinés au traitement de l'incontinence urinaire féminine.
    - **Matériovigilance :** un suivi rapproché des incidents reçus dans le cadre de la matériovigilance est réalisé. Deux rapports sont en ligne et couvrent des périodes de 5 ans. Le dernier rapport, publié en 2022, concerne la période de janvier 2016 à décembre 2021.

    Le nombre de signalements reste faible au niveau mensuel (en moyenne 3 cas par mois en 2020 et 2021).

- En parallèle, à la suite de la réunion de concertation organisée par l'ANSM en janvier 2019 sur le traitement des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire, entre les patients, les professionnels de santé (urologues, gynécologues, médecins généralistes, infirmiers, sage-femmes...) et les autorités de santé (Direction générale de la santé, Haute Autorité de santé, Direction générale de l'offre de soins), plusieurs pistes d'action avaient été identifiées dont l'évaluation individuelle de ces catégories de dispositifs par la Haute Autorité de santé.
  Ainsi, conformément à l'arrêté du 22 février 2019 modifié, cette évaluation a successivement concerné :
  - les dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus des organes pelviens,
  - les bandelettes pour incontinence urinaire,
  - les dispositifs implantables destinés au traitement par voie haute du prolapsus des organes pelviens.

  A l'issue de ces évaluations, une liste « intra GHS » de ces dispositifs a été publiée sur le site du ministère en charge de la Santé (version du 23/12/2022).

- Au niveau européen, de 2017 à 2019, l'ANSM a activement participé à la task-force de contrôle de ces dispositifs médicaux dont l'objectif était de s'assurer que les fabricants remplissaient leur devoir de surveillance après la mise sur le marché. Dans la continuité, depuis fin 2019, l'Agence est impliquée dans la **seconde « task-force » européenne, dédiée aux modalités d'évaluation des incidents de matériovigilance** liés à l'utilisation de ces dispositifs médicaux et un guide à destination des opérateurs du marché est actuellement en cours de validation.

Un dossier thématique est disponible sur le site internet de l'ANSM :
https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/surveillance-des-bandelettes-sous-uretrales-et-implants-de-renfort-pelvien

Autres faits marquants

- **Programme national de surveillance sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : création d'un groupe de travail**
  Un groupe de travail, dénommé « GT 93-88 » en référence aux articles 93 du règlement (UE) 2017/745 relatif aux DM et 88 du règlement (UE) 2017/746 relatif aux DMDIV portant sur les activités de surveillance du marché, a été créé au sein de l'ANSM. Ce GT rassemble les principales autorités responsables de la surveillance du marché français : l'ANSM, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et la Direction générale des douanes et droits indirects (DGDDI). Ses objectifs sont d'une part de définir un programme de travail commun et partagé pour les dispositifs entrant dans le champ du règlement 2017/745 et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, tant à l'échelle nationale qu'européenne, et d'autre part, de déterminer les modalités de construction et d'établissement de ce programme de surveillance.

- **Tests Covid-19 : vigilance et contrôle du marché**
  La règlementation française prévoit pour chacun de ces types de tests des modalités de validation particulières pour leur mise sur le marché et leur utilisation sur notre territoire. Les différents contextes juridiques et les procédures de validation détaillant notamment les actions de l'ANSM sont explicitées sur la plateforme du ministère des Solidarités et de la Santé : https://covid-19.sante.gouv.fr/tests .
  Depuis mars 2020, l'ANSM a vérifié la conformité documentaire de plus de 200 tests d'amplification génique pour la détection du SARS-CoV-2 et l'identification de ses variants, 230 tests antigéniques, 84 autotests antigéniques et 190 tests sérologiques.
  Au total, 59 dérogations ont été délivrées afin de permettre une mise sur le marché plus précoce de certains dispositifs indispensables lorsque la stratégie retenue le nécessitait (tests de criblage et autotests antigéniques).
  En parallèle, l'ANSM a maintenu une surveillance du marché et un suivi renforcé des incidents signalés en réactovigilance.

Depuis le début de l'épidémie, 950 incidents de réactovigilance portant sur des tests Covid-19 ont été traités par l'ANSM. Les investigations menées l'ont conduite à prendre deux décisions de police sanitaire à l'encontre de deux tests antigéniques et à faire rappeler trois lots d'un autre test antigénique présentant des défauts de performance notamment.
Des mesures ont également été prises vis-à-vis de trois tests sérologiques indûment mis sur le marché car non conformes aux exigences nationales.

- **Virus mpox : estimation des capacités diagnostiques pour sa détection[38]**
  L'ANSM a interrogé les fabricants et distributeurs afin d'établir un état des lieux des tests potentiellement disponibles pour le marché français.
  43 tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection du virus mpox ont été identifiés et vérifiés : 29 sont marqués CE et 14 sont en "Research Use Only". Parmi ceux-ci, 23 réactifs ont été validés par le Centre national de référence (CNR). Aucun réactif ne mentionne de performances diagnostiques. Pour 38 tests, la cible est indiquée (soit dans la notice, soit dans un document supplémentaire) dont 26 tests avec la cible F3L. Les autres cibles sont J2R, J2L, G2R, MVP1, MVP2, E9L, N3R, B6R, B7R et CrmB.
  Les informations sur le capacitaire ont été recueillies en particulier pour les réactifs validés par le CNR.
  5 tests antigéniques pour la détection du virus mpox pour lesquels des performances ont été revendiquées par les fabricants ont été identifiés.
  Aucun de ces tests n'a été mis sur le marché français.

- **Dispositifs médicaux fabriqués et mis sur le marché par la société Microval : suspension de leur utilisation**
  Le 10 janvier 2022, en raison de l'absence de certificat CE valide, l'ANSM a suspendu l'utilisation des dispositifs médicaux (DM) des gammes Safire, Swift-Sling, Smile, Prolafix, Procur, S-Swift et Gyne-Pro fabriqués et mis sur le marché par la société Microval. Cette suspension n'est pas liée à un problème de sécurité mais bien à l'absence d'une attestation de conformité délivrée par son organisme notifié. Ces dispositifs médicaux implantables sont utilisés pour le traitement de l'incontinence urinaire féminine et le traitement des prolapsus (hernies) des organes pelviens chez la femme, par voie chirurgicale haute.
  https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-10-01-2022-portant-suspension-de-dm-fabriques-et-mis-sur-le-marche-par-la-societe-microval

[38] Lire aussi « Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive », page 53.

DONNÉES 2022

Enregistrement des dispositifs médicaux	2018	2019	2020	2021	2022
Dispositifs médicaux de classe I	1 703	4 316	4 515	6 027	**2 322**
Dispositifs médicaux de classes IIa, IIb, III et DMIA	7 265	9 734	10 518	6 311	**2 878**
Dispositifs médicaux sur mesure	165	371	404	65	**321**
Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*	284	609	272	258	**419**

Contrôle de qualité des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de nouveaux référentiels	0	1	0	0	**0**
Nombre de non-conformités déclarées	730	923	846	1 074	**977**

Contrôle national de qualité des examens de biologie médicale

Discipline	Opération	Mois	Examens contrôlés	Nombre maximum de laboratoires / experts contrôlés par opération
Identification par empreintes génétiques	22IEG1	Avril	IEGAV1, IEGAV2, IEGAV3, IEGAV4 : profil génétique	120
Dépistage de la trisomie 21	22T211	Juin	22TA-2T : dépistage MSM2T (AFP, hCG, hCGB, Estriol libre), 22TB-1 : dépistage combiné MSM1T (PAPP-A, hCGB) + CN	83
Identification par empreintes génétiques	22IEG2	Novembre	IEGAW1, IEGAW2, IEGAW3, IEGAW4 : profil génétique	117

Pour en savoir plus sur le contrôle de marché :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/surveiller-les-dispositifs-medicaux-et-autres-produits#title

LA SURVEILLANCE DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ

L'ANSM assure avec la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) la surveillance du marché des produits cosmétiques[39].

Comme pour les dispositifs médicaux, la mise sur le marché de ces produits s'effectue dans un cadre réglementaire européen. 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 d'emploi et avec mention de leur composition pour l'information des consommateurs.

L'ANSM peut activer quatre leviers d'action principaux :

- L'évaluation du risque dans le cadre d'expertise toxicologique à partir des déclarations de cosmétovigilance ;
- L'inspection des opérateurs[40] ;
- Le contrôle des produits en laboratoires ;
- L'information des professionnels et du grand public.

L'Agence peut élaborer des recommandations pour mieux encadrer l'utilisation de ces produits et des substances qui entrent dans leur composition et prendre des mesures de police sanitaire en cas de danger pour la santé humaine.

La réglementation applicable aux produits de tatouage se rapproche de celle des cosmétiques. Ils ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur mise sur le marché. Il incombe à la personne responsable de la mise sur le marché de garantir des produits satisfaisant aux exigences législatives, réglementaires et ne présentant aucun danger pour la santé. Les produits de tatouage 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 des autres produits de santé :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/surveiller-les-dispositifs-medicaux-et-autres-produits#title

DONNÉES 2022

- **280** signalements de cosmétovigilance traités par l'ANSM (contre 231 en 2021) dont 27 % classés comme « graves ».

[39] Lire aussi « Produits cosmétiques : transfert des activités de l'ANSM à la DGCCRF », page 112.
[40] Lire aussi « L'inspection des produits cosmétiques », page 112.

L'INSPECTION POUR VEILLER AU RESPECT DE LA QUALITÉ

Au travers de son activité d'inspection, l'ANSM veille à la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais cliniques, investigateurs, installations d'essais…), ainsi qu'à la qualité et à la sécurité des produits de santé, y compris des matières premières. Ainsi, l'Agence contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques) aux niveaux national, communautaire et/ou international, gère les établissements (autorisations, agréments, déclarations…) et s'assure que les dispositions réglementaires opposables sont mises en œuvre, par des inspections sur le terrain (en France ou à l'étranger) dans le cadre d'un programme annuel ou inopinées.

2022 a été marquée par la conduite d'un programme d'inspection ambitieux sur l'ensemble des produits de santé et une reprise progressive des inspections à l'international à la suite de la période Covid-19. Concernant les médicaments stériles, l'ANSM a piloté le groupe de travail chargé de la mise à jour des bonnes pratiques de fabrication publiée en juillet 2022. Sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, 75 inspections ont vérifié les stocks de sécurité et les plans de gestion des pénuries des exploitants. Enfin, sur les micro-organismes et toxines et face à l'émergence du virus mpox dans la population française, l'ANSM a adapté le dispositif d'autorisations pour concilier réactivité et maîtrise du risque biologique.

Pour en savoir plus sur l'inspection :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques#title

DONNÉES 2022

L'ANSM a réalisé **562** inspections (623 en 2021) dont :
- **8 %** d'inspections inopinées sur le territoire national (3 % en 2021)
- **4 %** d'inspections réalisées à l'étranger (2 % en 2021)

Le nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspections est globalement stable en 2022 par rapport à celui de 2021 :
- **29 injonctions** prononcées par l'ANSM (33 en 2021)
- **5 décisions de police sanitaire** ou déclarations de non-conformité aux BPF (2 en 2021)
- **3 sanctions financières** (2 en 2021)

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
11	Taux de suites d'inspections sensibles contrôlées	85 %	100 %	87 %

L'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES ET NON CLINIQUES

« Bonnes pratiques de laboratoire » sur les dispositifs médicaux : poursuite du programme d'inspection

Le programme d'inspection sur les « bonnes pratiques de laboratoire (BPL) » des installations d'essai réalisant des études non cliniques de sécurité sur les dispositifs médicaux, mis en place suite à l'entrée en vigueur du règlement européen 2017/745 sur les dispositifs médicaux, s'est poursuivi en 2022 avec les inspections des installations nouvellement entrées dans le programme. Il y a au total 15 installations de ce type en France.

Vérification de la conformité des « bonnes pratiques de laboratoire » : collaboration accrue entre les autorités compétentes françaises

Trois autorités nationales en France sont en charge de la vérification de la conformité des études non cliniques de sécurité aux BPL : l'ANSM (pour les médicaments à usage humain, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques et de tatouage), l'ANSES (pour les médicaments vétérinaires) et le COFRAC (pour les substances chimiques). La collaboration entre les trois agences a été renforcée en 2022, via une réunion d'harmonisation technique nationale, la participation de l'ANSM à l'évaluation du COFRAC par l'OCDE, et la participation permanente de l'Agence à la Commission BPL du COFRAC.

DONNÉES 2022

Inspection des essais précliniques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	31	30	27	30	**22**
Injonctions	0	1	0	0	**0**

Inspection des essais cliniques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	37	33	18	25	**20**
• dont en France	26	27	18	25	**19**
• dont à l'étranger	11	6	0	0	**1**
Injonctions	0	0	1	0	**2**
Décisions de police sanitaire	0	2	0	0	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	5	1	1	**1**

L'INSPECTION DES MÉDICAMENTS ET DES MATIÈRES PREMIÈRES

Révision des bonnes pratiques de fabrication de médicaments stériles : le pilotage par l'ANSM salué

La nouvelle annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication relative à la fabrication des médicaments stériles a été adoptée le 25 août 2022 par la Commission européenne. Initié par le groupe de travail des inspecteurs de l'EMA en 2015, le projet a ensuite été conduit conjointement par l'EMA, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), afin que le texte puisse être mis en œuvre de façon harmonisée dans les structures concernées.

Le groupe de travail en charge de cette révision a été piloté par l'ANSM, dont la contribution a été saluée au niveau international. Les travaux se poursuivront en 2023, avec, au niveau national la traduction de l'annexe 1 et sa publication, et aux niveaux européen et international, l'initiation d'une formation des inspecteurs à ce nouveau référentiel. Cette formation devrait être mise à disposition sur la plateforme virtuelle de la PIC/S *Inspection Academy* (PIA).

Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur : 75 inspections réalisées sur la mise en œuvre des obligations des exploitants

Dès le mois de janvier 2022, les inspections réalisées chez les exploitants de médicaments ont intégré la vérification des obligations leur incombant relatives au stock de sécurité, aux plans de gestion des pénuries, aux modalités de déclaration des ruptures et risques de rupture pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) en application du décret n° 2121-349.
Ainsi, 75 inspections d'établissements ont été conduites de janvier à décembre 2022. 46 inspections ont donné lieu à au moins un écart sur cette thématique.
Les écarts portent principalement sur :

- La gestion du processus d'identification des MITM ;
- L'absence ou l'incomplétude des plans de gestion des pénuries ;
- Les modalités de calcul des stocks de sécurité et de suivi de ceux-ci.

Autres faits marquants

- **Bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux : modification du guide**
  Une nouvelle version de l'annexe 13 est venue enrichir le guide français des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain, en lien avec le règlement européen (UE) n° 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain entré en application le 31 janvier 2022.

- **Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) : contribution à leur mise à jour (notamment le chapitre 4 « Rôle du titulaire et de l'exploitant »)[41].**

- **Règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires : enregistrement auprès de l'ANSM**
  Dans le cadre du règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires applicable au 28 janvier 2022, les importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives à usage vétérinaire ont été invités à s'enregistrer ou mettre à jour leur enregistrement auprès de l'ANSM.

- **Inspection des fabricants d'excipients : publication d'une doctrine**
  https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/22/20220622-bonnes-pratiques-mpup-doctrine-inspections-fabricants-excipients.pdf

- **Activités de fabrication de substances actives issues de la technologie de l'ADN recombinant : publication d'une note de synthèse**
  https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-dinspection-des-medicaments

[41] Lire aussi « Bonnes pratiques de pharmacovigilance : nouvelle publication », page 58.

DONNÉES 2022

- **800** établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France
- **948** établissements pharmaceutiques recensés par l'ANSM en France dont[42] :
  - 413 fabricants et/ou importateurs
  - 283 exploitants
  - 436 distributeurs en gros

Gestion administrative des établissements	2018	2019	2020	2021	2022
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	43	57	44	52	**48**
Décisions de fermeture	44	43	45	69	**43**
Autorisations de modification	110	130	146	121	**134**
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	197	228	121	279	**179**
Établissements "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les substances actives délivrés suite à inspection	79	65	41	80	**58**

Inspection des opérateurs matières premières	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	110	105	67	92	**89**
• dont en France	90	84	62	92	**82**
• dont à l'étranger	20	21	5	0	**7**
Injonctions	3	7	3	4	**2**
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	2	1	0	0	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**
• dont en France	0	0	0	0	**0**

[42] Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

Inspection des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	238	227	154	227	**194**
• dont en France	227	213	150	216	**179**
• dont à l'étranger	11	14	4	11	**15**
Injonctions	24	19	14	8	**10**
Décisions de police sanitaire/suspensions	1	2	1	0	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	1	1	**0**

Inspection des systèmes de pharmacovigilance	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	27	32	16	17	**19**
• dont en France	27	31	16	17	**19**
• dont à l'étranger	0	1	0	0	**0**
Injonctions	3	3	1	2	**0**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**

L'INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES

Émergence du virus mpox : l'ANSM accompagne les opérateurs et adapte le système des autorisations[43]

Le virus responsable de la variole du singe (mpox) est inscrit sur la liste des micro-organismes et toxines. La détention, la mise en œuvre et les échanges entre ce virus et des produits en contenant sont soumis à des autorisations de l'ANSM, dans le but de vérifier que ces opérations se déroulent avec le niveau adapté de maîtrise du risque biologique et notamment respectent les règles établies de confinement, de décontamination et de bonnes pratiques de sécurité comme de sûreté.
Au cours de l'année 2022, l'émergence du virus mpox dans la population française a demandé à l'ANSM d'adapter le dispositif d'autorisations pour concilier d'une part la réactivité nécessaire aux opérateurs du système de santé et du secteur de la recherche, et d'autre part, la maîtrise du risque biologique, essentielle pour que les opérations réalisées ne soient pas elles-mêmes des sources de risques non maîtrisés.

En conséquence, l'ANSM a accompagné en temps réel le développement du dispositif de diagnostic établi par la Direction générale de la Santé permettant en particulier d'échanger des prélèvements positifs au virus mpox entre les opérateurs du système de santé. Ainsi, 227 autorisations ont été délivrées pour permettre et tracer de multiples échanges entre les différents centres de diagnostic et de confirmation.

En parallèle, le démarrage de différents programmes de recherche sur ce virus dans des domaines variés a nécessité d'instruire des demandes d'autorisation dans des délais contraints. Ainsi, 65 autorisations pour détenir et mettre en œuvre le virus ou le génome du virus ont été délivrées en France en 2022.

Lait maternel pasteurisé : l'ANSM publie un nouveau référentiel des bonnes pratiques

En 2022, l'ANSM a publié le nouveau référentiel des bonnes pratiques en matière de lait maternel pasteurisé issu des lactariums, élaboré en concertation avec la Direction générale de la santé (DGS), l'Association des lactariums de France (ADLF), les Sociétés Françaises de Néonatalogie et de Pédiatrie (SFN, SFP) et les représentants de patients (SOS Préma, CIANE).
Ce nouveau référentiel s'inscrit dans la politique d'accompagnement des lactariums de l'ANSM, déployée depuis 2007, pour assurer la qualité et la sécurité de ce produit de santé prescrit à des nourrissons prématurés qui représentent environ 60 000 naissances par an, et en priorité, selon les recommandations de la Haute Autorité de santé, aux très grands prématurés (28 semaines d'aménorrhée).

À la différence du lait maternel dit « cru », le lait maternel pasteurisé fait l'objet d'un traitement par la chaleur visant à réduire le nombre de bactéries, champignons et virus tout en conservant ses principes actifs et son effet thérapeutique. Cette étape de traitement s'inscrit dans un encadrement strict de la collecte du lait jusqu'à sa délivrance aux services où sont hospitalisés les nourrissons, afin d'assurer la sécurité et la qualité de ce produit de santé.

La publication sur le site internet de l'ANSM du nouveau référentiel de bonnes pratiques sur le lait maternel a été accompagnée d'une infographie destinée à expliquer au grand public le circuit complet de ce produit de santé depuis sa collecte jusqu'à sa distribution. Pour les professionnels de santé, un tableau complémentaire présente les enjeux et les risques que les bonnes pratiques permettent de gérer à chaque étape de ce circuit.

https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-le-nouveau-referentiel-des-bonnes-pratiques-en-matiere-de-lait-maternel-pasteurise-issu-des-lactariums

[43] Lire aussi « Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive », page 53.

GAPIII : réalisation des premiers audits

L'ANSM apporte depuis plusieurs années son appui technique à la Direction générale de la santé dans le cadre du dispositif de certification du confinement en appui au plan d'action mondial de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour le confinement des poliovirus (GAPIII).

L'année 2022 a été marquée par la réalisation, par des inspecteurs de l'ANSM, des premiers audits initiaux des sites concernés, sur la base du référentiel GAPIII, permettant ainsi le dépôt des dossiers de demande de certificat provisoire de confinement auprès de la Commission mondiale de certification de l'éradication de la poliomyélite.

DONNÉES 2022

Gestion des établissements producteurs et distributeurs de produits sanguins labiles	2018	2019	2020	2021	2022
Autorisations d'ouverture et renouvellements	13	0	0	0	**0**[44]
Décisions de fermeture	0	0	0	0	**0**
Autorisations de modifications	50	42	31	40	**34**

Gestion des établissements de santé, EFS (non EP), associations, organismes privés (MTIpp, MTI ex, TC)	2018	2019	2020	2021	2022
Autorisations d'ouverture et renouvellements	5	4	8	5	**6**
Décisions de fermeture	0	4	3	2	**2**
Autorisations de modifications	110	118	97	115	**127**

Inspection des produits sanguins et des produits biologiques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections des unités de thérapie cellulaire et banques de tissus	26	24	20	27	**23**
Inspections des produits sanguins labiles	27	32	35	45	**35**
Inspections des lactariums	10	14	7	11	**13**
Injonctions	6	2	0	1	**0**
Décisions de police sanitaire/suspensions	2	0	0	0	**0**

[44] L'ordonnance n° 2016-1406 du 20 octobre 2016 portant adaptation et simplification de la législation relative à l'Établissement français du sang et aux activités liées à la transfusion sanguine a supprimé la durée limitée des agréments des Établissements de transfusion sanguine en introduisant l'article L. 1222-11 du Code de la santé publique qui prévoit notamment que "« V. – L'agrément mentionné au III est délivré pour une durée illimitée. (…) ».

Evaluation des lactariums	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de dossiers instruits	3	2	4	21	**4**

Micro-organismes et toxines	2017	2018	2019	2021	2022
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	1 069	983	810	1 229	**1636**
Nombre de dossiers de demandes reçus pour la détention de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	50	50	41	31	**65**
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	**0**
Décisions de police sanitaire	0	0	2	1	**0**
Laboratoires et établissements					
Nombre d'établissements	112	103	102	95	**95**
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	129	120	120	111	**117**
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	33	30	15	23	**24**
Nombre de dossiers transmis aux autorités judicaires (hors consignations)	0	1	0	0	**0**

L'INSPECTION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Surveillance du marché des DM et des DMDIV : actions conjointes européennes

- **Rôle moteur de l'ANSM dans la *Medical Devices Inspectors Task Force***
  La première inspection conjointe, menée par des inspecteurs de l'ANSM et de l'autorité compétente belge (la FAMHP) dans le cadre de la *Medical Devices Inspectors Task Force* (MDITF), a été réalisée en octobre 2022 chez un fabricant français de dispositifs médicaux (DM). Cette inspection a permis de tester en conditions réelles les différents documents (dont le modèle de rapport d'inspection conjointe) développés dans le cadre de ce groupe.

  Créé en mars 2022, l'objectif de la MDITF est de coordonner les activités de surveillance des DM sur le marché européen, en incluant notamment l'inspection des opérateurs économiques des DM. Ce groupe est actuellement constitué de 75 membres représentant 25 pays européens

  Cette première inspection conjointe constitue les prémices de l'action conjointe sur la surveillance du marché des dispositifs médicaux qui doit démarrer courant 2023 et plus particulièrement du groupe de travail sur les inspections, auquel l'ANSM participera activement.

- **Mise à disposition des rapports finaux d'inspection**
  Depuis début 2022, l'ANSM rend disponible les conclusions de ses inspections sur les DM et les DMDIV pour les autres autorités compétentes européennes sous la forme d'un rapport final d'inspection (ou « Final Inspection Report »), selon les modalités définies dans les règlements (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux et (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

DONNÉES 2022

- **113** inspections dans le domaine des DM, de la matériovigilance et des DMDIV ont été réalisées en France et à l'étranger. Ces inspections concernent les fabricants, les importateurs, les mandataires et les distributeurs en gros. Les mandataires représentent les fabricants situés dans un pays tiers à l'Union européenne. À ce titre, ils sont un maillon indispensable au respect de la réglementation applicable aux DM et aux DMDIV. Dans le contexte de la mise en application des règlements européens n°2017/745 et n°2017/746 sur ces produits, une campagne d'inspection des mandataires établis en France a été initiée en 2022.

- Au programme de contrôle des opérateurs industriels s'ajoutent la surveillance et le suivi de l'organisme notifié (ON) français, le GMED, et des candidats à la désignation au titre d'organisme notifié. **7** inspections ont été effectuées dans ce cadre en 2022. L'ANSM a transmis à la Commission européenne les rapports de surveillance de l'organisme notifié français, pour les années 2021-2022 (pour les DM et les DMDIV). Cette obligation de la part des autorités responsables des organismes notifiés de l'Union européenne, s'inscrit dans le cadre du renforcement des exigences relatives aux ON des règlements européens.

- Au titre de la contribution de l'ANSM à la coopération entre les autorités compétentes européennes, l'Agence a participé à l'évaluation conjointe européenne de deux autres organismes notifiés européen dans le cadre de sa désignation en tant qu'organisme notifié au titre des règlements européens sur les DM et les DMDIV.

Inspection des fabricants	2018	2019	2020	2021	2022
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)					
Inspections	73	78	53	80	**84**
• dont en France	64	76	53	78	**84**
• dont à l'étranger	9	2	0	2	**0**
Injonctions	8	6	17	11	**9**
Décisions de police sanitaire	3	4	0	1	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	4	0	0	**0**
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro					
Inspections	19	26	16	25	**19**
• dont en France	18	26	16	25	**19**
• dont à l'étranger	1	0	0	0	**0**
Injonctions	3	5	3	5	**4**
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	**0**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**

Inspection des systèmes de matériovigilance	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	14	7	7	11	**10**
• dont en France	13	7	7	11	**10**
• dont à l'étranger	1	0	0	0	**0**
Injonctions	2	1	1	0	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**

L'INSPECTION DES PRODUITS COSMETIQUES

Produits cosmétiques : transfert des activités de l'ANSM à la DGCCRF

La loi n° 2022-1726 du 30 décembre 2022 de finances pour 2023 acte le transfert des activités de l'ANSM sur les produits cosmétiques et les produits de tatouage. Les activités d'inspection, de déclaration d'activités des établissements de fabrication et de conditionnement et de délivrance de certification de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les produits cosmétiques en vue de leur exportation vers des pays tiers à l'Union européenne, seront transférées à la DGCCRF. La loi prévoit également dans un délai d'un an une ordonnance sur un dispositif de certification des établissements de fabrication et de conditionnement de produits cosmétiques attestant de leur respect des bonnes pratiques de fabrication.

DONNÉES 2022

Inspection des établissements de produits cosmétiques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	32	22	6	10	**10**
Injonctions	16	5	0	1	**1**
Décisions de police sanitaire	0	1	0	0	**1**
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	**0**

LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ EN LABORATOIRE

Afin de disposer d'une expertise technique et scientifique indépendante, l'ANSM dispose de ses propres laboratoires d'analyses. Elle y réalise des contrôles de natures diverses (biochimiques, immunologiques, physico-chimiques, biologiques, microbiologiques, immuno-hématologiques) sur l'ensemble des produits de santé (déjà sur le marché ou en cours d'autorisation) pour s'assurer de leur qualité et de leur sécurité d'emploi.

Ces contrôles sont effectués en prenant en compte les critères et les méthodes d'analyses de la Pharmacopée. Cet ouvrage réglementaire définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. La Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée Européenne, ainsi que ceux de la Pharmacopée française.

En 2022, l'ANSM a notamment mené une étude pour mesurer les forces « d'appui » de certains collyres et a réalisé plusieurs contrôles afin de prolonger la durée de conservation de lots de vaccins contre le virus mpox. Enfin, suite à des analyses comparatives, l'ANSM a demandé un rappel de lots de lénalidomide, un anti-cancéreux indiqué dans le traitement du myélome multiple et du lymphome.

Pour en savoir plus sur le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/controler-la-qualite-des-produits#title

Collyres : réalisation d'une étude pour faciliter l'observance des traitements

Dans le cadre d'une problématique d'observation de faible substitution des spécialités génériques pour les collyres antiglaucomateux, plusieurs médicaments ont été identifiés parmi lesquels la famille des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, pour laquelle le princeps représente près de la moitié des volumes de vente (d'après les données du GERS officine, 2021). L'observance de ces traitements revêt une importance particulière et plusieurs facteurs rentrent en ligne de compte pour l'assurer, dont la facilité d'administration. Sur ce point, le conditionnement primaire est à considérer, son ergonomie (forme, dimension) étant le principal facteur influant sur la force « d'appui » nécessaire à l'expulsion d'une goutte. Dans ce contexte, une étude a été menée par les laboratoires de l'ANSM en collaboration et au sein du Laboratoire de Mécanique et Génie Civil (UMR CNRS) pour mesurer les forces « d'appui » de certains collyres.

Les valeurs de force enregistrées ont été collectées et comparées entre elles, en vue d'identifier d'éventuelle(s) différence(s) selon les spécialités. Pour celles à base de Brinzolamide, une différence de force requise pour l'expulsion d'une goutte a été observée entre le princeps et les génériques. D'autres spécialités ont été testées (analogues de prostaglanddines), sans que des différences notables ne soient observées.

Suite à la transmission de ces résultats de force « d'appui » aux titulaires d'AMM, deux laboratoires ont décidé de changer le conditionnement de leur spécialité (famille des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) en jouant sur la taille des flacons afin de le rendre plus maniable, tout en exerçant plus facilement une déformation des parois.

Ces travaux ont été présentés au niveau européen (*CAP annual meeting 2022*) et feront également l'objet d'une présentation auprès de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) en 2023.
Ces études de mesures de force « d'appui » vont être étendues à d'autres collyres ciblés en 2023, notamment des collyres multidoses sans conservateurs, afin de vérifier que celles-ci sont adéquates pour une bonne administration. Les capacités de préhension évoluant avec l'âge et les pathologies, il demeure en effet que la facilité d'administration d'un collyre reste un facteur majeur pour assurer son observance.

Vaccins antivirus mpox : durée de conservation prolongée après contrôles par l'ANSM[45]

Suite à l'apparition de cas confirmés d'infection par le virus mpox en France mi-mai 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie afin de préciser la stratégie vaccinale à mettre en œuvre pour réduire la transmission interhumaine du virus. La recommandation a porté sur l'utilisation de deux vaccins dits de « troisième génération » : Imvanex (AMM en Europe sur l'indication variole initialement avec extension d'indication par la suite) et Jynneos (AMM aux Etats-Unis sur les deux indications variole et mpox), produits par la firme Bavarian Nordic, pour une stratégie réactive en post-exposition et en pré-exposition pour les personnes les plus à risque. Ces deux vaccins sont identiques en termes d'efficacité et de profil de tolérance.

Dans le cadre de ses missions, l'ANSM est notamment chargée de la sécurité d'emploi des vaccins disponibles en France. Des analyses sur les lots de vaccins Imvanex contre la variole sont ainsi régulièrement réalisées par les laboratoires de contrôle de l'ANSM, indépendamment et en complément des analyses que le fabricant Bavarian Nordic est tenu de réaliser.

Compte tenu de nouvelles données de stabilité disponibles, incluant notamment le contrôle régulier de sa qualité, de sa stabilité et de son activité par le fabricant et par les laboratoires de contrôle de l'ANSM, la durée de conservation a pu être prolongée à plusieurs reprises :

- La durée de conservation du vaccin Imvanex stocké à -50°C ± 10°C, telle que mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché européenne, est ainsi passée de 2 ans à 5 ans ;
- Des analyses ont été réalisées à intervalles réguliers jusqu'en 2022. En mars 2022, les derniers contrôles réalisés dans les laboratoires de l'ANSM ont de nouveau confirmé la qualité et la stabilité du lot détenu ;
- En juin 2022, le fabricant Bavarian Nordic a fourni de nouvelles données de stabilité ; celles-ci confirment la stabilité du produit après 9 ans de conservation à -80°C ± 10°C. Comme pour d'autres médicaments, les études de stabilité réalisées par l'industriel se poursuivent et de nouvelles données pourraient conduire à faire évoluer à nouveau les conditions de conservation et stockage du vaccin.

https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/11/20220725-monkey-pox-protocole-note-info-pds-maj-110822-vf.pdf

Anticancéreux (Lénalidomide) : mise en évidence d'une non-conformité et rappel de lots

Des signaux de pharmacovigilance décrivant la survenue d'effets indésirables ont été identifiés suite à la substitution récente de la spécialité princeps Revlimid par des génériques à base de lénalidomide. Dans ce cadre, l'ANSM a réalisé des analyses comparatives, notamment au niveau de la teneur en substance active. Le lénalidomide est un anti-cancéreux indiqué dans le traitement du myélome multiple et du lymphome.

L'apparence et l'identification de la substance active ont été trouvées conformes. L'essai d'uniformité des préparations unidoses selon la méthode d'uniformité de teneur (selon la Pharmacopée européenne) a été réalisé pour chaque spécialité. Les résultats ont été trouvés conformes aux spécifications des dossiers d'AMM sauf pour une spécialité Lenalidomide Accord 2,5 mg qui a par conséquent fait l'objet d'un rappel de lots. Néanmoins, cette non-conformité n'a été mise en évidence que sur un faible dosage par ailleurs moins utilisé (sauf en adaptation de posologie) et n'est pas directement la cause des effets indésirables ayant entraîné les déclarations de pharmacovigilance (qui portaient sur des dosages plus élevés).

https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/lenalidomide-accord-2-5-mg-gelule-laboratoire-accord-healthcare-france

[45] Lire aussi « Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive », page 53.

Autres faits marquants

- **Tests rapides d'orientation diagnostique : réalisation d'une étude sur leur sensibilité**
  Dans le cadre d'une investigation suite à l'isolement chez des patients décédés d'une souche de streptocoque du groupe A (SGA), les laboratoires de l'ANSM, en partenariat avec le Centre National de Référence Streptocoques (Hôpital Cochin, APHP), ont réalisé des contrôles pour vérifier la sensibilité de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) vis-à-vis de la souche de streptocoque A incriminée. L'étude a conclu que les échantillons testés des différents lots de TROD (lot incriminé vs lots comparateurs) détectent les souches de SGA (souche en provenance du patient et souches contrôles) de manière équivalente. Les résultats obtenus sont en accord avec les données publiées et ceux d'une précédente enquête menée en 2020, et ne révèlent donc aucun dysfonctionnement des TROD testés.

- **Fils de suture : mise en place d'une enquête suite à des signalements**
  Les analyses réalisées ont porté sur la stérilité, la charge de rupture et la résistance au sertissage. 95 références ont été testées (avec ou sans aiguille sertie) et les résultats ont été trouvés satisfaisants.

- **Biosimilaires : lancement d'un programme de surveillance[46]**
  Compte-tenu de la hausse du nombre de biosimilaires présents sur le marché, un programme de surveillance a été lancé sur la période 2019-2023, dans le cadre de l'approche coordonnée par l'EDQM et l'EMA dédiée au contrôle qualité des produits autorisés par voie centralisée (CAP, pour « Centrally Authorised products »). Ce programme se décline en trois projets axés sur des produits CAP contenant du filgrastim, de l'étanercept et du rituximab. L'ANSM a été retenue comme *« project leader »* sur le programme étanercept, finalisé en 2022.

- **Organisation d'un workshop « Cell-based potency assays for biotherapeutics »**
  À l'initiative de l'ANSM, un workshop européen a été co-organisé avec *l'European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) les 5-6 mai 2022. Intitulé « Cell-based potency assays for biotherapeutics », il a réuni les *Official medicines control laboratories* (OMCL) autour des aspects techniques et pratiques des bioessais utilisés dans le cadre de la surveillance des produits de biotechnologie.

[46] Lire aussi « L'ANSM publie une mise à jour de son état des lieux des médicaments biosimilaires », page 137.

DONNÉES 2022

Contrôles en laboratoire	Matières premières et médicaments chimiques	Matières premières, médicaments et produits biologiques	Autres produits de santé	Total
Janvier	78	302	0	**380**
Février	40	314	0	**354**
Mars	13	334	0	**347**
Avril	40	297	78	**415**
Mai	28	196	0	**224**
Juin	39	182	1	**222**
Juillet	17	270	2	**289**
Août	65	275	25	**365**
Septembre	27	391	0	**418**
Octobre	27	271	0	**298**
Novembre	32	220	12	**264**
Décembre	26	274	3	**303**
TOTAL	**432**	**3 326**	**121**	**3 879**

Bulletins d'analyse Comparaison des données cumulées 2021 vs 2022 (tous les bulletins confondus)	Cumul bulletins d'analyse 2021	Cumul bulletins d'analyse 2022
Janvier	278	**393**
Février	575	**734**
Mars	992	**1 081**
Avril	1 352	**1 426**
Mai	1 660	**1 720**
Juin	2 029	**1 942**
Juillet	2 384	**2 231**
Août	2 734	**2 596**
Septembre	3 115	**3 014**
Octobre	3 526	**3 312**
Novembre	3 856	**3 576**
Décembre	4 249	**3 879**

Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques

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	52	38	88	10	**150**
Médicaments Biologiques	23	23	/	/	**23**

Détection des non-conformités	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques	12	3
Matières premières chimiques	0	0

Pharmacopée	2018	2019	2020	2021	2022
Études de monographie pour la pharmacopée française	44	65	61	25	**27**
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	648	498	424	384	**415**

Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux

Contrôles[47] en laboratoire des dispositifs médicaux (et apparentés)	2018	2019	2020	2021	2022
Dispositifs médicaux contrôlés	51	40	199	104	**120**
Non-conformités décelées	10	2	6	2	**2**

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explication qualitative
12	Taux de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié	85 %	100 %	104 %	Soit 395 lots pour 380 prévus

[47] Y compris en contexte d'urgence.

Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants

4

Regards sur… 120
L'accès précoce aux produits de santé 122
Les essais cliniques 129
La mise sur le marché des médicaments 137
La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang 145
L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques 147

REGARDS SUR...

Nouveau règlement européen sur les essais cliniques : un an après, un premier bilan positif

En 2022, les équipes de l'ANSM ont accompagné la mise en œuvre opérationnelle du nouveau règlement européen sur les essais cliniques, entré en vigueur le 31 janvier. *Leur mobilisation a permis de relever le challenge et place aujourd'hui la France au premier rang des pays européens en nombre de dossiers soumis.*
Ce nouveau règlement facilite l'accès des patients européens et français *comme en témoignent Sophie Accadebled, chargée de mission essais cliniques et Corinne Kiger, référente essais cliniques, au sein de la direction des autorisations.*

Quels sont les objectifs pour l'Europe et la France de ce nouveau règlement ?

Corinne Kiger : Coordination, harmonisation et transparence sont les trois axes du nouveau règlement. Désormais, les États membres se coordonnent pour évaluer les demandes d'autorisation des essais cliniques. Leurs décisions, avis et commentaires sont harmonisés à l'échelle de 27 pays et la recherche clinique gagnera ainsi en transparence et en visibilité. L'enjeu est de nous unir pour renforcer notre place dans la recherche mondiale et notre réputation d'expertise, tant sur le nombre d'essais réalisés que sur la qualité des données générées et la sécurité des patients qui y participent. Nous serons ainsi visibles et attractifs pour la réalisation d'essais cliniques face à d'autres régions du monde, historiquement majeures ou émergentes. Dans ce contexte, l'ambition française est de faire de notre pays le leader de la recherche santé en Europe, notamment via l'autorisation de nombreux essais cliniques.

Quel est le bénéfice attendu de ce nouveau règlement pour les patients ?

Sophie Accadebled : un accès facilité pour les patients. Avant le règlement, les promoteurs d'essais cliniques devaient soumettre des demandes d'essais cliniques séparément aux autorités nationales compétentes et aux comités d'éthique de chaque pays pour obtenir l'autorisation réglementaire de mener un essai clinique. Le règlement permet aux promoteurs de soumettre une seule demande en ligne, via un portail appelé CTIS (*Clinical Trial Information System*), pour obtenir l'autorisation de mener un essai clinique dans plusieurs pays européens, ce qui rend plus efficace la réalisation de ces essais multinationaux. L'objectif est d'encourager l'innovation et la recherche dans l'UE, en facilitant la conduite d'essais cliniques de grande envergure dans plusieurs États membres de l'UE/de l'EEE.

C. K. : Permettre à des patients de participer à des essais cliniques, c'est leur donner l'opportunité d'accéder plus rapidement à de nouvelles options de traitement. C'est essentiel pour faciliter et accélérer l'innovation, en leur garantissant la sécurité – notre priorité – et en respectant toutes les règles éthiques.

En quoi consiste le changement que manifeste la création du portail CTIS ?

S. A. : Les demandes d'autorisation sont désormais déposées par les promoteurs, académiques ou industriels, sur ce portail unique et non plus dans chacun des pays. Chaque dossier est co-instruit à l'échelle européenne par un État rapporteur. Celui-ci évalue le dossier de manière coordonnée avec les autres États Membres concernés par l'essai.

C. K. : Pour respecter les délais, une nouvelle coordination a également été mise en œuvre afin que les évaluations scientifiques et éthiques soient menées en parallèle.

Comment l'ANSM s'est-elle adaptée ?

C. K. : Nous avons tout d'abord anticipé le « jour J ». Pour disposer des ressources nécessaires, nous avons créé notamment un poste dédié, occupé par Sophie, et mobilisé de nombreuses équipes internes selon les priorités et les dossiers. Nous avons également réactivé et étoffé un groupe de travail intégrant toutes les parties prenantes concernées afin de définir notre accompagnement et tous les outils nécessaires. Ensemble, nous avons œuvré auprès de tout l'écosystème de la recherche clinique, pour expliquer les objectifs du nouveau règlement, accompagner les promoteurs pour qu'ils maîtrisent les nouvelles modalités de demande d'autorisations via le portail CTIS et pour répondre à toutes les questions.

S. A. : Nos actions de communication ont complété ou décliné celles de l'EMA. Nous avons notamment organisé et diffusé sur notre chaîne YouTube deux webinaires à destination des promoteurs et réalisé une foire aux questions, qui a été publiée sur le site de l'ANSM. Nous avons également été très présents dans de nombreuses journées ou congrès dédiés aux essais cliniques.

C. K. : Cet accompagnement, salué par tous, se poursuit en 2023. Pour augmenter la transparence autour de ces essais, nous travaillons actuellement avec l'EMA et nos homologues européens pour définir les données issues des résultats de ces essais qui seront progressivement rendues publiques.

Peut-on déjà tirer un premier bilan, un an après le lancement de CTIS ?

S. A. : Jusqu'au 31 janvier 2023, les promoteurs pouvaient, soit déposer de manière volontaire leur demande sur le portail européen CTIS, soit continuer à déposer leurs dossiers au niveau national. Ils ont choisi de basculer graduellement sur CTIS. D'où, une montée en puissance progressive du nombre de dossiers déposés : de trois le premier mois à une trentaine par mois fin 2022. En 2022, sur 681 dépôts dans CTIS, la France est concernée par 255 CTA : 215 AEC et 27 MSA. Nous sommes aujourd'hui le pays européen qui reçoit le plus de dossiers sous CTIS.

C. K. : Nous avons accepté 100 % des dossiers pour lesquels le promoteur nous a proposés. Grâce à la forte implication de toutes nos équipes, nous avons relevé le challenge et nous sommes fiers de ces premiers résultats. Nous sommes définitivement engagés dans une démarche volontariste pour que la France soit motrice au sein de l'Europe en termes de recherche.

Quelles sont les prochaines étapes ?

C. K. : Nous continuons d'accompagner la montée en charge des demandes d'autorisation faites sur le portail CTIS, devenues obligatoire depuis le 1er février 2023, et d'instruire chaque dossier. Parallèlement, nous anticipons la mise en conformité au nouveau règlement des essais cliniques approuvés au titre de la précédente directive, puisque ces essais peuvent s'échelonner sur 7 ans. L'ensemble des résultats nourrira progressivement la base de données dédiée accessible à tous (*Clinical Trials in the European Union - EMA euclinicaltrials.eu*[48]). La transparence sur les essais cliniques, qui a toujours été un objectif majeur de la recherche clinique, sera ainsi améliorée. Mais si l'accès à ces données sera facilité, elles n'en resteront pas moins difficiles à analyser pour des non-experts. Nous aiderons donc, conformément à notre mission, le grand public à comprendre ces informations et à mesurer les bénéfices de ces innovations pour la santé des patients.

[48] https://euclinicaltrials.eu/

L'ACCÈS PRÉCOCE AUX PRODUITS DE SANTÉ

Afin d'offrir aux patients un accès rapide aux innovations représentant une avancée thérapeutique majeure ou répondant à un besoin médical non couvert, différentes procédures permettent à l'ANSM d'encadrer et d'accompagner la mise à disposition de produits innovants de façon précoce, sûre et équitable.

En 2022, l'Agence a participé à la deuxième phase du projet pilote d'avis scientifiques nationaux simultanés lancé par le réseau européen d'innovation et a continué la mise en application de la réforme des accès dérogatoires. L'année a également été marquée par la remise des rapports d'évaluation sur l'expérimentation de l'usage médical du cannabis et par la prolongation d'une année de cette expérimentation.

Pour en savoir plus sur l'accès précoce aux produits de santé :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p

LE GUICHET INNOVATION ET ORIENTATION

La phase 2 du projet pilote d'avis scientifiques nationaux simultanés est lancée

Le réseau européen d'innovation (*EU Innovation Network*, EU IN) mis en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les chefs des agences sanitaires de l'UE (*Heads of Medicines Agencies*, HMA) a initié la deuxième phase du projet pilote d'avis scientifiques nationaux simultanés (*simultaneous national scientific advice*, SNSA).

Le Guichet Innovation et Orientation (GIO) de l'ANSM participe activement à ce programme.

Les SNSA sont utiles lorsqu'un demandeur souhaite obtenir simultanément un avis scientifique national de la part de plus d'une autorité nationale compétente. Le format est conçu pour améliorer la qualité et la cohérence de ces avis.

La phase 2 du projet, qui doit durer deux ans jusqu'en 2024, s'adresse tout particulièrement aux porteurs de projets ayant trait à la recherche translationnelle dans le développement des médicaments de demain. L'objectif poursuivi est de leur permettre d'obtenir plus facilement des avis scientifiques relatifs aux essais cliniques de la part des autorités nationales compétentes des États membres où l'essai clinique sera mis en œuvre.

Autre fait marquant

- **Guichet innovation et orientation (GIO) : deux ans déjà pour cet outil d'accompagnement des porteurs d'innovation**
  Depuis son ouverture en septembre 2020, il a accompagné plus de 700 porteurs de projets et les demandes ont largement dépassé les prévisions. Cet intérêt des porteurs de projets montre que ce service de conseil en amont du développement de produits de santé innovants était attendu.
  https://ansm.sante.fr/actualites/guichet-innovation-et-orientation-gio-deux-ans-deja-pour-notre-outil-daccompagnement-des-porteurs-dinnovation

DONNÉES 2022

- De janvier à décembre 2022, **337** demandes d'accompagnement réglementaire et scientifiques ont été reçues via le Guichet innovation et orientation ;
- **34 %** des sollicitations correspondent à des demandes d'avis scientifiques et **66 %** à des besoins d'accompagnement réglementaire ;
- Dans **83 %** des cas, les avis scientifiques et les accompagnements réglementaires ont été réalisés pour des start-up et des TPE, les grandes entreprises n'ayant été rencontrées que dans le cadre de pré-dépôts de dossiers complexes ;
- **46 %** des demandes portent sur des dispositifs médicaux (dont ¼ concernent des DM numériques), principalement des demandes de classification/qualification des DM mais également des demandes d'accompagnement réglementaire. Des demandes d'avis scientifiques ont également été sollicitées pour les DM mais dans une moindre mesure par rapport aux médicaments ;
- **20 %** des demandes concernent les médicaments, principalement des demandes d'avis scientifiques (dont 23 concernaient des médicaments de thérapie innovante).

Avis scientifiques européens rendus pour des médicaments

	2018	2019	2020	2021	2022
Avis européens rendus par l'EMA	634	674	766	853	**833**
Dont avis coordonnés par l'ANSM	79	76	66	73	**101**
	12,4 %	11,3 %	8,6 %	8,6 %	**12,12%**

Pour en savoir plus sur le Guichet innovation et orientation :
https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/guichet-innovation-et-orientation-gio

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
13	Nombre d'avis scientifiques européens attribués à la France	60 avis	80 avis	101 avis	-
16	Taux de progression du nombre de dossiers traités par le guichet innovation en santé	-	Progression du nombre de dossiers traités	+4 %	337 demandes reçues et 290 dossiers traités (279 en 2021)

LES AUTORISATIONS D'ACCÈS COMPASSIONNEL ET D'ACCÈS PRÉCOCE

La mise en application de la réforme des accès dérogatoires se poursuit

Avec l'entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires en juillet 2021 et l'intégration de la Haute Autorité de santé (HAS) dans le processus d'évaluation pour l'accès précoce, l'ANSM a su adapter son fonctionnement interne entre le pilotage stratégique et le pilotage opérationnel, en intégrant la HAS et la Direction de la sécurité sociale (DSS) dans l'évaluation.
L'ensemble des modes opératoires et les documents de référence ont été revus. Parallèlement, un processus commun entre la HAS et l'ANSM a été mis en place et un référentiel unique a été créé sur le site de l'ANSM ainsi qu'une foire aux questions.
La sortie du décret sur le Cadre de prescription compassionnelle (CPC) en février 2022 a également permis de poser les bases de fonctionnement, de suivi et de pilotage des signalements reçus.
Enfin, des retours d'expérience ont été conduits avec les parties prenantes afin d'identifier les forces et les faiblesses de la réforme permettant ainsi d'optimiser nos modes de fonctionnements internes mais également de remonter au ministère certains axes d'amélioration à prévoir dans la prochaine LFSS.

Des demandes d'autorisations d'accès compassionnels (AAC) en constante augmentation

L'année 2022 a été une année record en termes d'AAC, avec 64 307 demandes d'AAC reçues et 63 340 délivrées (pour 27 427 patients).
Fait à souligner, près de 60 % des AAC délivrées concernent dix produits, avec comme trio de tête Mitosol (9 795 AAC délivrées), puis Evusheld - un produit contre le Covid-19 - (6 728 AAC délivrées) et Epidyolex (5 055 AAC délivrées). Les deux derniers sont désormais sortis du système des AAC, après avoir obtenu en 2022 une AMM.

Un cadre de prescription compassionnelle mis en place pour Kaftrio et Kalydeco dans la mucoviscidose

Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) est une trithérapie associant trois molécules ayant un effet modulateur sur les protéines CFTR défectueuses responsables de la mucoviscidose.
Kaftrio associé à Kalydeco (ivacaftor), a obtenu une AMM Européenne en 2020 dans l'indication du traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).
Saisie par l'association Vaincre la Mucoviscidose et le Centre de référence de la mucoviscidose, l'ANSM a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC)[49] qui permet d'utiliser les médicaments Kaftrio et Kalydeco en association, dans un cadre sécurisé pour traiter certains patients atteints de mucoviscidose qui, à ce jour, ne sont pas couverts par les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments et pour lesquels il existe un besoin thérapeutique urgent.

Le CPC est entré en vigueur le 20 mai 2022. Il permet aux patients âgés de 12 ans et plus qui ne sont pas porteurs de la mutation F508del et qui présentent une atteinte respiratoire sévère (VEMS < 40 % de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers une greffe pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme, d'avoir accès à ce traitement.
Dans le cadre de ce CPC, parmi les 84 premiers patients inclus avec une atteinte pulmonaire sévère, Kaftrio a été efficace pour 54 % d'entre eux selon l'association Vaincre la mucoviscidose. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del bénéficiant actuellement de Kaftrio dans le cadre de son AMM.
Compte tenu d'autres résultats positifs issus de ce CPC, un élargissement du CPC est envisagé pour 2023.

[49] https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-comprime-pellicule-kalydeco-150-mg-comprime-pellicule

DONNÉES 2022

Bilan des ATU nominatives et des AAC

	2018 (ATUn)	2019 (ATUn)	2020 (ATUn)	2021		2022 (AAC)
				1er semestre (ATUn)	2e semestre (AAC)	
Octrois d'ATUn et d'AAC	21 633	26 528	40 437	25 575	25 521	**63 340**
Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an	217	227	266	284		**293**
Patients inclus	15 987 dont 11 342 en initiation de traitement	NA[50]	23 347	28 876		**27 427**

Bilan des ATU de cohorte et des AAP

	2018 (ATUc)	2019 (ATUc)	2020 (ATUc)	2021		2022 (AAP)
				1er semestre ATUc	2e semestre AAP	
Nouvelles ATUc / avis ANSM AAP	20	20	37	27	7	**30**
Médicaments sous ATUc / AAP ayant obtenu l'AMM	16	14	20	22		**21**
Patients inclus	5 642	3 766	7 300	Non disponible		Non disponible

Bilan des RTU / CPC

Quatre CPC ont été établis, trois ont été renouvelés.

Pour en savoir plus sur les autorisations d'accès précoce et d'accès compassionnel :
https://ansm.sante.fr/page/faire-une-demande-dacces-derogatoire

[50] Année de création de la cellule ATUn, données non disponibles.

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
15A	Demandes d'autorisations d'accès précoces : taux de respect des délais de traitement	≥ 90 %	100 %	65 %
15B	Demandes d'autorisations d'accès compassionnels : taux de progression des délais de traitement	≥ 90 %	100 %	98 %
15C	Cadres de prescription compassionnelle : taux de respect des délais de gestion	≥ 90 %	100 %	25 %

Explications qualitatives :

L'indicateur N°15 (Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutive d'une extension d'indication) a évolué en conséquence de la mise en application de la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments. Effective depuis le 1er juillet 2021, cette réforme a remplacé les 6 régimes existants par 2 dispositifs nouveaux : l'un pour l'accès précoce et l'autre pour l'accès compassionnel. L'indicateur a ainsi été substitué par le taux de respect des délais moyens de traitement selon les nouveaux dispositifs d'accès précoce et de prise en charge compassionnelle.
Les nouveaux délais de traitement de dossier à respecter proposés sont les suivants :

- Demandes d'autorisations d'accès précoces (AAP) ≤ 60 jours ;
- Demandes d'autorisations d'accès compassionnels (AAC) ≤ 48h ;
- Cadres de prescription compassionnelle (CPC) ≤ 150 jours en étant en mesure de décrire les délais imputables à l'ANSM et ceux imputables aux industriels.

Pour l'Indicateur 15a : 22 sur 34 instructions ont respecté les délais. A noter que le délai moyen est de 58 jours, soit sous le délai-cible de 60 jours.

Pour l'indicateur 15b : 84% des traitements sont automatisés – 27 427 patients ont bénéficié d'une AAC.

Pour l'indicateur 15c : 4 CPC établis, dont 1 en moins de 150 jours (Kaftrio-Kalydeco en 97 jours). Pour les 3 autres (Gymiso, Lutathera et Thalidomide), les signalements ont été reçus avant la loi 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021. De ce fait, les décisions ne pouvaient être signées qu'après la publication du décret relatif aux CPC du 11 février 2022 portant application de la loi pré-citée. Cela a entrainé 14 mois environ de temps d'arrêt.

EXPÉRIMENTATION DE L'USAGE MÉDICAL DU CANNABIS

L'ANSM transmet à la Direction générale de la santé l'évaluation de l'expérimentation

En septembre 2022, l'ANSM a transmis à la Direction générale de la santé les trois volets de l'évaluation de l'expérimentation du cannabis médical :

- **Le rapport d'évaluation du registre de suivi de l'expérimentation**
  Cette évaluation a porté sur la faisabilité du circuit de prescription et de délivrance (objectif principal) et sur le recueil des données d'efficacité (objectif secondaire). Il conclut que le circuit de mise à disposition du cannabis médical est réalisable et sécurisé. Pour les indications avec un nombre de patients suffisant, les résultats sur les premières données d'efficacité sont encourageants dans la plupart de ces indications et des améliorations significatives sont rapportées, notamment dans les douleurs et la spasticité. En revanche, le rapport constate un relais limité par les médecins généralistes puisque seuls 10 % des patients en bénéficient.
  Dans le cadre de la prolongation d'un an de l'expérimentation, un rapport d'évaluation complémentaire est prévu en septembre 2023.

- **Le rapport de pharmacovigilance (PV) et d'addictovigilance (AV)**
  Le suivi de PV et AV de l'usage médical du cannabis dans l'expérimentation a été réalisé par le CRPV de Lyon et le CEIP de Lyon et a fait l'objet d'une présentation et d'une discussion lors d'un comité scientifique permanent mixte mis en place par l'ANSM. Il montre un profil de sécurité attendu et conforme, par comparaison aux médicaments à base de cannabis déjà commercialisés dans d'autres pays, notamment, aux données bibliographiques et aux données d'addictovigilance sur le cannabis récréatif. Peu d'effets indésirables graves ont été rapportés. Ces effets indésirables, qui font l'objet d'une surveillance particulière, sont :
  - les troubles neurologiques (aggravation d'épilepsie),
  - les troubles psychiatriques (dépression, risque d'intoxication médicamenteuse volontaire),
  - les troubles gastro-intestinaux,
  - les troubles cardiovasculaires,
  - le risque d'interaction médicamenteuse.

  Un rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance sera réalisé pour l'année supplémentaire de l'expérimentation.

- **Le rapport d'une enquête d'opinion auprès des patients de l'expérimentation**
  Les patients indiquent être satisfaits de leur prise en charge pendant l'expérimentation (note : 8,2/10) et 93 % indiquent être favorables à la généralisation, y compris parmi ceux qui ont arrêté l'expérimentation.

L'ANSM rend son avis technique pour encadrer la production française de cannabis médical

Le décret en Conseil d'État relatif au cannabis médical (n°2022-194 du 17/02/2022) va permettre sa culture en vue de la création d'une filière de production française. Dans ce cadre, des textes d'applications sont à prendre, notamment un arrêté du ministre chargé de la Santé qui doit préciser les spécifications des médicaments à base de cannabis à usage médical, pris sur proposition de la directrice générale de l'ANSM.

Pour rendre son avis technique, l'ANSM a créé un comité scientifique temporaire (CST) « Culture en France du cannabis à usage médical - Spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament ». Ce comité a regroupé des personnes qualifiées et des représentants des ministères concernés dont le ministère de la Santé et de la Prévention et le ministère de l'Agriculture. Le CST s'est réuni cinq fois, du 18 février au 8 juin 2022. Ses travaux ont permis de faire une proposition de texte portant sur les exigences concernant les extraits et les produits finis, les formes pharmaceutiques des médicaments à base de cannabis, les critères de qualité pharmaceutique ainsi que les contrôles nécessaires.
L'ANSM a transmis l'avis final à la Direction générale de la santé en août 2022.

Seule l'entrée en vigueur des arrêtés d'application pourra permettre la culture du cannabis à usage médical en France et la production de médicaments en contenant.

https://ansm.sante.fr/actualites/culture-en-france-du-cannabis-medical-fin-des-travaux-du-comite-scientifique-temporaire

L'expérimentation de l'usage médical du cannabis est prolongée d'un an

L'article 30 ter du projet de Loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 a prolongé l'expérimentation jusqu'au 26 mars 2024. Cette année supplémentaire permettra d'une part de recueillir des données complémentaires chez les patients traités et d'autre part d'améliorer l'adhésion et la participation des médecins généralistes à la prescription du cannabis médical pour renforcer le relais de la prise en charge des patients de l'hôpital vers la ville.

DONNÉES 2022

Depuis le début de l'expérimentation, **2 296 patients** ont été inclus dans l'expérimentation au 13 décembre 2022, avec 1 526 patients toujours suivis dans les indications suivantes :

- 833 pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 226 pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 181 dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 114 en situation palliative ;
- 111 en oncologie ;
- 61 sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

1 654 professionnels de santé sont inscrits dans l'expérimentation, dont :

- 478 médecins de structures de référence ;
- 392 pharmaciens de pharmacies à usage intérieur ;
- 643 pharmaciens d'officine ;
- 135 médecins relais de ville ;
- 70 référents CEIP-A/CRPV.

313 structures de référence volontaires sont engagées dans l'expérimentation, dont 192 ayant inclus au moins un patient.

Pour en savoir plus sur l'expérimentation de l'usage médical du cannabis :
https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical

LES ESSAIS CLINIQUES

Pour garantir la sécurité des patients qui seront amenés à utiliser un nouveau produit de santé ou d'une nouvelle stratégie de traitements, il est nécessaire d'évaluer son efficacité et sa tolérance sur un groupe limité de personnes avant qu'il ne soit rendu disponible plus largement. Ces études sont appelées essais cliniques. Ils permettent de déterminer les meilleures conditions d'utilisation des produits de santé. Ils peuvent également être réalisés afin d'évaluer une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.
L'ANSM est l'autorité compétente en France pour évaluer et autoriser les essais cliniques.

L'Agence a ainsi été en première ligne lors de la mise en service le 31 janvier 2022 du portail européen sur les essais cliniques (CTIS) marquant l'entrée en application du règlement européen relatif aux essais cliniques sur les médicaments, mais également pour déployer de nouveaux processus de gestion des essais sur les dispositifs médicaux.

Pour en savoir plus sur les essais cliniques :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques#title

L'ANSM accompagne la mise en application des nouveaux règlements européens

Le règlement européen pour l'autorisation et le suivi des essais cliniques **portant sur les médicaments** est entré en vigueur le 31 janvier 2022.

L'évaluation de ces essais cliniques est désormais conduite dans un cadre commun permettant aux États membres de se concerter pour avoir une approche harmonisée pour l'autorisation et la vigilance des essais cliniques. Il s'agit d'une opportunité inédite pour favoriser la recherche clinique en Europe en permettant aux patients d'accéder aux essais cliniques dans des conditions de sécurité optimales, partagées entre les autorités des États membres concernés, tout en offrant aux promoteurs un cadre règlementaire unique avec les mêmes délais d'évaluation[51].

Pendant l'année 2022, l'ANSM a conduit plusieurs actions pour accompagner cette transition des procédures nationales vers l'évaluation coordonnée européenne :

- L'organisation d'un webinaire, dédié aux promoteurs, pour présenter les dispositions du Règlement, ses impacts et un premier retour d'expérience, en présence également de la DGS et des CPP ;
- Le pilotage d'un groupe de travail « Essais Cliniques », conduit avec les représentants des promoteurs dont le Leem, afin d'échanger sur la mise en œuvre du Règlement ;
- La mise à jour des avis aux promoteurs pour faciliter la mise en place des requis du Règlement et fournir des informations pratiques en termes de procédure, format, contenu et modalités de soumission des dossiers ;
- La promotion des évènements et des actions menées par l'EMA et la publication d'une foire aux questions sur le site de l'ANSM ;
- Un accompagnement des promoteurs par le guichet usager, avec une équipe dédiée, spécialement formée à la prise en charge de leurs demandes.

Concernant les dispositifs médicaux (DM), l'Agence a également accompagné l'entrée en application le 26 mai 2022 du nouveau règlement européen 2017/746 relatif aux études des performances (EP) des dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV), un an après le nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux investigations cliniques (IC) des dispositifs médicaux. En 2022, l'ANSM a poursuivi la mise en place du nouveau processus de gestion de ces IC et EP initié en 2021.

[51] Lire aussi « Regards sur… Nouveau règlement européen sur les essais cliniques : un an après, un premier bilan positif » page 119.

De plus, dans le cadre de ces trois nouveaux règlements (médicaments, DM et DMDIV), des essais dits « mixtes », faisant intervenir un médicament et un DM ou DMDIV, sont réalisés. Une phase pilote a été mise en place, en collaboration avec la DGS, pour définir un nouveau processus de gestion.

En 2022, la France est le 1er rapporteur sécurité (saMS) parmi les 21 États membres

À l'échelle nationale, l'ANSM exerce, en lien avec les promoteurs des essais cliniques, une surveillance de toutes les déclarations d'effets indésirables graves survenus lors d'un essai mené sur des volontaires sains ou malades, c'est-à-dire sans facteurs de risque connus, susceptibles de remettre en cause la poursuite d'un essai clinique ou exigeant la mise en place de précautions supplémentaires. L'Agence a pris des mesures quand la sécurité des participants était menacée, a réévalué le rapport bénéfice/risque attendu pour les participants, voire a suspendu des essais cliniques.

Dans le cadre des essais cliniques autorisés avant le règlement, sous les dispositions de la loi Jardé, l'ANSM a reçu en 2022 un total de 131 440 déclarations initiales et de suivi d'effets indésirables graves inattendus (SUSAR), dont 11 656 déclarations initiales et de suivi concernant la France et 1 220 Rapports annuels de sécurité (RAS).

À l'échelle européenne, l'ANSM s'est mobilisée afin d'assurer une surveillance globale des essais cliniques portant sur les traitements et les vaccins évalués dans le traitement du Covid-19.
L'ANSM a reçu 952 déclarations initiales et de suivi d'effets indésirables graves inattendus au cours des essais cliniques (Covid), cas volontaires sains et suivis dont 482 (environ 50 %) survenus en France (dont 162 cas initiaux). Les déclarations ont été évaluées en continu. Aucun signal issu de la vigilance des essais cliniques n'a été identifié pour l'année 2022.

Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques de médicaments introduit de nombreuses évolutions dont la désignation d'un État membre « rapporteur de l'autorisation d'un essai clinique » (*Reporting Member State* ou RMS) et un État membre « rapporteur sécurité » (*safety Member State* ou saMS) pour les données de sécurité pour chaque substance active.

En 2022, la France a reçu 88 sollicitations pour être rapporteur sécurité, elle a été désignée pour 13 substances actives et elle agit en tant que rapporteur pour 22 substances actives (autorisées dans un essai mené uniquement en France selon le règlement européen).

Ainsi la France a été le 1er rapporteur sécurité (saMS) parmi les 21 États membres en 2022.

DONNÉES 2022

Demandes d'autorisations d'essais cliniques

Essais cliniques tous médicaments	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes soumises	940	938	1 011	1 056	**824**
Nombre d'autorisations	830	813	809	855	**738**
Nombre de refus	19	12	18	28	**25**
Dont les essais cliniques phase précoce					
Nombre de demandes soumises	144	145	152	156	**162**
Nombre d'autorisations	125	124	127	145	**153**
Nombre de refus	11	8	7	7	**10**
Dont les essais cliniques médicaments de thérapie innovante (MTI)					
Nombre de demandes soumises	40	40	41	34	**36**
Nombre d'autorisations	36	26	36	20	**40**
Nombre de refus	0	0	0	1	**0**

- Délai moyen pour les Fast-Track (hors MTI) : **38 jours**
- Délai moyen pour l'ensemble des essais médicaments : **54 jours** (hors MTI)
  - Essais autorisés en un tour : **37 jours** (sur 161 dossiers)
  - Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **58 jours** (sur 679 dossiers)

Essais cliniques « Organes tissus cellules » et « Préparation de thérapies cellulaires » (OTC/PTC)	2022
Nombre de demandes soumises	**8**
Nombre d'autorisations	**4**
Nombre de refus	**0**
Essais cliniques « Produits sanguins labiles » (PSL)	**2022**
Nombre de demandes soumises	**1**
Nombre d'autorisations	**1**
Nombre de refus	**0**

Essais cliniques Médicaments/MTI Règlement	2022
Nombre de demandes soumises	**214**
Nombre d'autorisations	**64**
Nombre de refus	**2**

Essais cliniques « Hors produits de santé » (HPS)	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes soumises	240	203	172	209	**167**
Nombre d'autorisations	201	168	156	183	**163**
Nombre de refus	1	1	6	5	**0**

Délais moyens d'instruction : **28 jours**

- Essais autorisés en un tour : **20 jours** (sur 131 dossiers)
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **41 jours** (sur 61 dossiers)

Investigations cliniques (IC) de dispositifs médicaux (DM) depuis le 26 mai 2021	2021	2022
Nombre d'IC soumises	214	**403**
Nombre d'IC validées	160	**286**
Nombre d'IC rejetées	6	**8**
Nombre d'IC retirées par le promoteur	25	**66**
Nombre d'IC autorisées	23	**69**
Nombre de refus	0	**2**
Avis favorables DM dans les EC médicaments	/	**25**
Avis défavorables DM dans les EC médicaments	/	**0**

Délais moyens de validation d'IC : **20 jours**[52]
Délais moyens d'évaluation d'IC : **49 jours**

69 autorisations d'investigations cliniques de dispositifs médicaux délivrées.

- 53 % sont des promoteurs industriels
- 47 % sont des promoteurs institutionnels

Répartition des essais cliniques de dispositifs médicaux par domaine thérapeutique	%
Autres	18,3
Cardiologie	15,9
Cancérologie	7,2
Orthopédie	7,2
Anesthésie/Réanimation	5,8
Imagerie/Diagnostic	4,3
Ophtalmologie	4,3
Gastro-entérologie	4,3
Dermatologie	4,3
Gynécologie	4,3
Neurologie	2,9
Urologie/Néphrologie	2,9
Endocrinologie/Diabétologie	2,9
ORL	1,4
Hépatologie	1,4

[52] Changement des délais d'évaluation avec l'entrée en application du règlement européen 2017/745 relatif aux DM.

Modifications substantielles d'essais cliniques pour autorisation (MSA)

Modifications substantielles d'essais tous médicaments	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes soumises	3 022	3 863	4 085	3 941[53]	**3 953**
Nombre de demandes accordées	2 885	3 700	4 017	3 778	**3 837**
Nombre de demandes refusées	6	13	13	9	**14**

Délai moyen de traitement : **23 jours**

- Essais autorisés en un tour : **17 jours** (sur 3 212 dossiers)
- Essais autorisés faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **50 jours** (sur 625 dossiers)

Modifications substantielles d'essais « Organes tissus cellules » et « Préparation de thérapies cellulaires » (OTC/PTC)	2022
Nombre de demandes soumises	**15**
Nombre d'autorisations	**14**
Nombre de refus	**0**
Modifications substantielles d'essais « Produits sanguins labiles » (PSL)	**2022**
Nombre de demandes soumises	**1**
Nombre d'autorisations	**1**
Nombre de refus	**0**

Modifications substantielles d'essais Médicaments/MTI Règlement	2022
Nombre de demandes soumises	**20**
Nombre d'autorisations	**4**
Nombre de refus	**0**

Modifications substantielles d'essais HPS	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes soumises	495	384	317	306	**292**
Nombre de demandes accordées	475	371	307	300	**291**
Nombre de demandes refusées	5	2	2	2	**0**

Délai moyen de traitement : **9 jours**

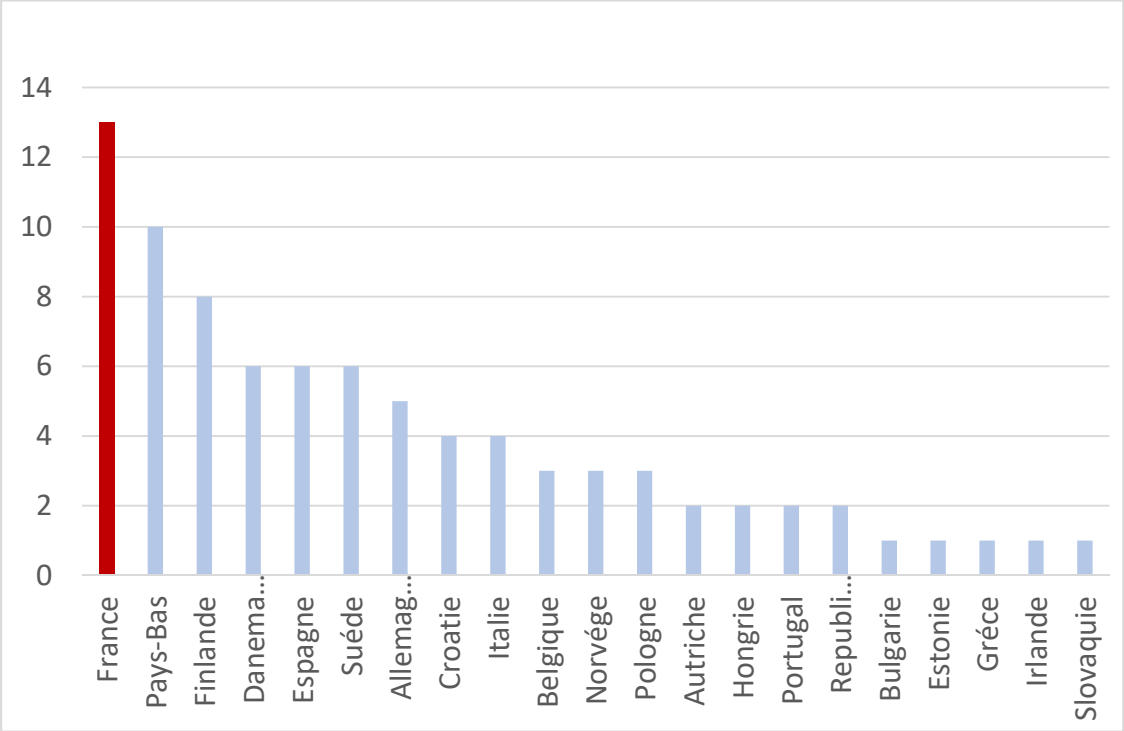
- Essais autorisés en un tour : **8 jours** (sur 285 dossiers)
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : **27 jours** (sur 6 dossiers)

[53] Dont 172 concernaient des MTI.

Modifications substantielles d'investigations cliniques (IC) DM depuis le 26 mai 2021	2021	2022
Nombre d'IC soumises	4	**44**
Nombre d'IC validées	1	**38**
Nombre d'IC rejetées	0	**2**
Nombre d'IC autorisées	1	**35**
Nombre de refus	0	**0**

Délai moyen de validation d'IC : **17 jours**
Délai moyen d'autorisation d'IC : **17 jours**

Nombre de saMS désigné par MSC[54]



Depuis la première désignation saMS de la France en juin 2022, l'ANSM a reçu au total **4 405** déclarations d'effets indésirables graves inattendus dont **315** déclarations initiales et **8** ASR[55] FR destinataire.

[54] *Member state concerned*
[55] *Annual safety report*

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
14a*	Essais cliniques de médicaments ou hors produits de santé (hors MTI) selon loi Jardé : délai moyen entre la date de soumission complète de la demande d'AEC et la décision, en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 55 jours (≤ 60 jours dans la réglementation)	≤ 45 jours	49
14b*	Essais cliniques de médicaments de thérapie innovante selon loi Jardé : délai moyen entre la date de soumission complète de la demande d'AEC et la décision, en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 140 jours (≤ 180 jours dans la réglementation)	≤ 110 jours	192
14c*	Essais cliniques de médicaments régis par le règlement EU 2014/536 (CTR)– Mononationaux hors MTI : délai moyen entre la validation de la demande d'AEC dans le CTIS et la soumission de l'avis sur la partie I par l'ANSM dans le CTIS en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 60 jours	≤ 50 jours	61
14d*	Essais cliniques de médicaments régis par le CTR multinationaux : part d'essais où la France est État rapporteur, par rapport à l'année précédente (année de référence : 2022)	Augmentation de 1 %	Augmentation de 3 %	Non applicable
18a*	Investigations cliniques DM : taux de respect des délais réglementaires pour les dossiers faisant l'objet de validation uniquement	≥ 90 %	100 %	97 %
18b*	Investigations cliniques DM : taux de respect des délais réglementaires d'évaluation pour les dossiers faisant l'objet d'une évaluation de l'ANSM	≥ 90 %	100 %	90 %
18c*	Investigations cliniques DM : taux de demandes validées en un seul tour	≥ 25 %	50 %	16 %

Explications qualitatives :

L'adaptation aux nouveaux règlements européens a conduit à faire évoluer :

- **L'indicateur 14** (Ecart entre les délais de gestion infra-réglementaires et les délais réglementaires d'autorisation pour les essais cliniques de médicaments, dispositifs médicaux ou hors produits de santé et pour les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante - MTI)
  En effet, avec l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen 2014/536 portant sur les essais cliniques de médicaments (CTR), il convient de différencier les essais cliniques de médicament et les recherches impliquant la personne humaine qui continuent à suivre la loi Jardé.

Par ailleurs, pour plus de lisibilité, les critères de délai porteront désormais sur le délai moyen d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques (AEC) et non plus sur l'écart entre les délais de gestion et les délais réglementaires.

- **L'indicateur 18** (Taux de réalisation du plan d'actions de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques pour les dispositifs médicaux - DM)
  Le guichet dédié aux investigations cliniques sur les DM étant désormais pleinement opérationnel, cet indicateur a été transformé en 3 sous indicateurs relatifs aux délais réglementaires en vigueur et au taux de demandes validées en un seul tour.

Pour l'indicateur 14a : 1 014 demandes AEC terminées. Un effort tout particulier, tant de pilotage que d'évaluation, a été porté par les équipes sur ces essais pour améliorer les délais, atteindre ces résultats satisfaisants et cette progression importante par rapport à l'année 2022.

Pour l'indicateur 14b : 45 demandes AEC terminées.

Pour l'indicateur 14c : les 34 dossiers France mononationaux (monoNAT) terminés ont été traités dans les délais réglementaires (aucune décision 'tacite'). L'écart moyen entre la soumission de l'avis sur la partie I par l'ANSM et la "due date" CTIS est de 21,9 jours. C'est un résultat positif, malgré la non-atteinte de l'objectif COP, car ils ont été traités dans les délais imposés par le portail européen (CTIS) et les recommandations de l'EMA.

Pour l'indicateur 14d : 2022 est l'année de référence. 19 demandes pour lesquelles la France a été désignée Etat-membre de référence.

Pour l'indicateur 18a : 401 demandes traitées.

Pour l'indicateur 18b : 84 demandes traitées.

Pour l'indicateur 18c : l'Agence poursuit ses actions d'accompagnement auprès des porteurs de projet pour améliorer la qualité des dossiers pour ce processus récent. L'objectif principal sur cet indicateur sera d'avoir une tendance positive dans les prochaines années, suite à cette année qui est plutôt une année de référence.

LA MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Lorsqu'un médicament est commercialisé en France, c'est qu'il a fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation de mise sur le marché par l'ANSM ou par la Commission européenne (après avis de l'Agence européenne du médicament - EMA).

Il existe quatre procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments : trois procédures européennes (centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle) et une procédure nationale.

Pour la France, l'ANSM délivre les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Les décisions mentionnent les conditions de prescription et de délivrance, spécifiques à chaque pays.
Par ailleurs, l'Agence 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.

En 2022, l'ANSM a publié une mise à jour de son état des lieux sur les médicaments biosimilaires et précisé les conditions de leur substitution aux médicaments biologiques. Elle a également participé aux travaux de sécurisation des stocks d'Etat en menant une politique anti-gaspillage avec l'extension de péremption de certains médicaments.

Pour en savoir plus sur la mise sur le marché des médicaments :
https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments

LES DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET D'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS

L'ANSM publie une mise à jour de son état des lieux des médicaments biosimilaires

Dans un contexte où la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 permet, sous certaines conditions, la substitution d'un médicament biologique par un biosimilaire, l'ANSM a publié un état des lieux pour faire le point autour d'interrogations clés : Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ? Quels sont les biosimilaires actuellement disponibles en France ? Comment sont-ils évalués et surveillés ? Comment garantir leur bon usage ? Il précise notamment les conditions de substitution, afin d'assurer la sécurité des patients.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit « de référence ». Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut en effet être copié. Ces médicaments biosimilaires à l'instar des médicaments biologiques sont donc utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies telles que le diabète, les cancers, les maladies auto-immunes (par exemple : sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, etc.).
En février 2022, 67 médicaments biosimilaires étaient autorisés dans l'Union européenne.

S'agissant de médicaments issus du vivant et du fait de leur procédé de production, les médicaments biosimilaires ne peuvent être strictement identiques aux produits de référence. Aussi, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut donc pas s'appliquer automatiquement.

Cependant, 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, une interchangeabilité et une substitution entre deux médicaments biologiques en primo-prescription ou en cours de traitement peut aujourd'hui être envisagée dans des conditions strictes décrites dans le rapport de l'Agence et dans le cadre des indications, des schémas posologiques et des voies d'administration communes au médicament de référence.

Afin de garantir le bon usage et la sécurité d'utilisation lors de la substitution, l'ANSM propose qu'elle soit mise en place de manière progressive, d'abord sur un nombre limité de médicaments. Cela permettra aux professionnels de santé de se familiariser avec les conditions de la substitution et de renforcer leurs connaissances des médicaments biologiques, l'objectif final étant d'assurer l'accompagnement des patients.

Par ailleurs, il est rappelé qu'en cas de changement à l'intérieur d'une famille de médicaments biologiques (médicament de référence ou biosimilaire), il est nécessaire d'assurer une surveillance adaptée du patient et la traçabilité du produit concerné.

Dans le cadre de la mise en œuvre de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 et suivant l'avis de l'ANSM, les deux premiers groupes de biosimilaires substituables - le fligrastim (G-CSF) et le pegfilgrastim (PEG G-CSF) - ont été publiés par arrêté ministériel du 12 avril 2022 (JO du 14 avril 2022).

Sur saisine du ministère de la Santé et après concertation avec les associations de patients et professionnels de santé concernés, l'ANSM considère qu'il est possible de substituer ces facteurs de croissance hématopoïétiques en officine.

En revanche, elle a rendu un avis défavorable, à ce stade des concertations, pour la substitution de l'hormone de croissance (somatropine).

https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires

L'ANSM procède à des extensions de péremptions dans le cadre d'une politique anti-gaspillage et de sécurisation des stocks d'État

Les vaccins et traitements contre le Covid-19 ont été autorisés dans des délais très contraints. Les dates de péremption initiales étaient alors très courtes au regard du peu de données disponibles au jour des autorisations. Ainsi, au cours de l'année 2022, l'ANSM a pu procéder à des extensions de péremptions au fur et à mesure de l'acquisition de données de stabilité complémentaires.

De même, certains médicaments présents dans les stocks d'État, comme les immunsérums contre les venins de serpent ou contre les toxines infectieuses, ont fait l'objet d'analyses complémentaires pour s'assurer du maintien de leur qualité, et ainsi éviter le gaspillage en permettant de les conserver au-delà de leur date limite d'utilisation initiale.

DONNÉES 2022

Autorisations de mise sur le marché

588 AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM en 2022 (procédure nationale et procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle) contre 636 en 2021.

Procédures centralisées	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	84	117	115	116	**100**
Nombre d'AMM[56] accordées	85	66	97	92	**89**
Nombre d'AMM refusées	5	4	2	5	**3**
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur)	14	19	19	18	**19**

[56] Données exprimées en nombre de spécialités.

Procédures de reconnaissance mutuelle	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	159	78	99	80	**45**
Nombre d'AMM accordées	64	77	79	100	**38**
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	**0**
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	1	0	2	3	**6**

Procédures décentralisées	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	552	546	448	464	**447**
Nombre d'AMM accordées	789	404	375	314	**395**
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	**0**
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	33	21	4	4*	**4**

* Nombre de dossiers déposés

En 2022, les délais moyens de notification des décisions nationales pour les AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de **18 jours[57].**

Procédures nationales	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	145	154	127	157	**143**
Nombre d'AMM accordées	343	265	168	117	**154**
Nombre d'AMM refusées	15	20	1	5	**0**
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités à base de plantes soumises	0	1	0	3	**1**
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes accordés	5	16	26	7	**1**
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes refusés	0	0	0	0	**0**
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités homéopathiques soumises	5	16	42	26	**0**
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques accordés	55	254	291	96	**12**
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques refusés	1	1	0	0	**2**

[57] Ce délai est calculé sur la base de 370 dossiers.

Modifications d'AMM[58]

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.

Procédures de reconnaissance mutuelle (France État membre de référence)	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes de type IA soumises	207	278	256	279	**269**
Nombre de demandes de type IA accordées	192	248	238	252	**256**
Nombre de demandes de type IA refusées	4	3	12	5	**5**
Nombre de demandes de type IB soumises	226	200	245	263	**251**
Nombre de demandes de type IB accordées	205	131	217	203	**241**
Nombre de demandes de type IB refusées	5	2	4	1	**1**
Nombre de demandes de type II soumises	70	97	93	118	**102**
Nombre de demandes de type II accordées	55	41	82	91	**99**
Nombre de demandes de type II refusées	2	0	2	1	**1**

Délais moyens de traitement :

- Pour les demandes de type IA nationales : **8 jours**
- Pour les demandes de type IB nationales : **27 jours**
- Pour les demandes de type II nationales : **142 jours**

Délais moyens de notification des décisions nationales pour les modifications d'AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) : **7 jours.**

Procédures nationales	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes de type IA soumises	2 745	3 427	2 950	2 901	**2 489**
Nombre de demandes de type IA accordées	2 609	3 232	2 863	2 781	**2 399**
Nombre de demandes de type IA refusées	89	121	54	30	**65**
Nombre de demandes de type IB soumises	2 522	2 305	2 998	2 591	**2 544**
Nombre de demandes de type IB accordées	2 417	2 165	2 924	2 306	**2 381**
Nombre de demandes de type IB refusées	63	38	22	27	**29**
Nombre de demandes de type II soumises	850	739	681	583	**610**
Nombre de demandes de type II accordées	706	465	640	512	**530**
Nombre de demandes de type II refusées	104	39	45	34	**33**

[58] Le nombre de dossiers et les délais sont à interpréter avec précaution, en raison du changement en 2021 des outils informatiques de suivi des dossiers.

Les médicaments génériques

Bilan des autorisations de médicaments génériques	2018	2019	2020	2021	2022
AMM délivrées pour des médicaments génériques	932	539	442	439	**402**
Nombre de groupes génériques inscrits au répertoire	1 333	1 432	1 459	1 510	**1 525**

Contrôles programmés	Bilan 2022	
	Lots contrôlés	% Non-conformités détectées
Spécialités non génériques	186	7 soit 4 %
Spécialités génériques	121	5 soit 4 %
Matières premières génériques	16	0

En 2022, le taux moyen des non-conformités est de **4 %** pour les génériques et pour les autres médicaments contrôlés (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 2022
Exémestane
Buprénorphine/Naloxone
Ezétimibe/Simvastatine
Nébivolol/Hydrochlorothiazide
Mycophénolate mofétil
Nébivolol/hydrochlorothiazide
Ambrisentan
Prasugrel
Darunavir

Pour en savoir plus sur les médicaments génériques :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques#title

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
20a	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires	90 %	100 %	60 %
20b	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires	90 %	100 %	92 %

Explications qualitatives

Pour l'indicateur 20a : 157 AMM au total, très largement nationales.

Pour l'indicateur 20b :

- Modifications AMM (tous types et toutes procédures avec France = RMS ou (Co)-Rapp) : 88% - 6 752 dossiers terminés
- Traductions (AMM initiales et Modifications AMM) : 98% - 3 781 dossiers terminés

L'ACCÈS AUX MÉDICAMENTS ORPHELINS ET PÉDIATRIQUES

Projet SACHA : vers des thérapies innovantes en oncologie et oncohématologie pédiatrique

Le projet SACHA est une étude de la Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), promue par le centre Gustave Roussy et en collaboration étroite avec l'ANSM. Elle s'intitule : « Étude de cohorte prospective observationnelle de Suivi de l'utilisation de molécules innovantes en Cancérologie et en Hématologie pour les enfants, les Adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique (SACHA) (NCT04477681, clinicaltrials.gov) ».

Cette étude observationnelle vise à encadrer et sécuriser la prescription de molécules innovantes hors AMM ou répondant à un besoin thérapeutique et utilisées en accès compassionnel ou en accès précoce. Cette étude collecte, de façon prospective, les données de toxicité et d'efficacité chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (moins de 25 ans) atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique ou en rechute.

Le projet SACHA a démarré en mars 2020 et permet à présent de collecter les données de façon extensive dans les 31 centres SFCE.

L'étude s'appuie notamment sur les données de l'ANSM, partagées de façon mensuelle conformément au protocole prévu, concernant les autorisations d'accès compassionnel (AAC) délivrées en oncologie et onco-hématologie pédiatrique. Sur cette base, SACHA sécurise l'accès aux thérapies innovantes en assurant la déclaration en pharmacovigilance des événements indésirables graves éventuels, et permet également de recueillir des données d'efficacité afin d'identifier les molécules prometteuses et de promouvoir la recherche sur celles-ci.

Entre 2020-2021, 682 AAC ont été autorisées par l'ANSM en oncopédiatrie, parmi lesquelles 216 concernant un traitement innovant éligibles à l'étude SACHA (thérapies innovantes anticancéreuses non approuvées en Europe ou nouvelle formulation d'un médicament déjà approuvé après 2007). L'étude a permis de collecter des données d'efficacité et de sécurité chez 61% d'entre eux, et les inclusions continuent de progresser.

De plus, le projet s'élargit et va s'étendre au niveau international grâce à une collaboration de l'*Innovative therapies for children with cancer* (ITCC).

Cette étude a été présentée à l'ASCO par l'équipe de l'IGR en 2022, et le sera à nouveau en 2023 dans ce même congrès.

À ce jour, cette étude a identifié les indications majoritaires pour ces utilisations en AAC/AP (tumeurs du SNC et tumeurs non SNC notamment), ainsi que les molécules les plus prescrites, notamment les thérapies ciblées MEK/BRAF et EZH2. Ainsi, le projet a permis de constater des taux de réponse non négligeables pour la classe thérapeutique des BRAFi/MEKi dans l'indication des gliomes de bas grade.

Autre fait marquant

- **Publication de la guideline européenne E11A sur l'extrapolation pédiatrique**, approche essentielle pour l'évaluation d'un médicament pédiatrique en alternative aux essais standards : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf

DONNÉES 2022

Médicaments pédiatriques

La France a été rapporteur ou co-rapporteur pour **107 PIPs** et leurs modifications dont **43** nouveaux dossiers. L'implication de la France augmente globalement depuis 2017, et de façon plus importante suite au retrait de la Grande-Bretagne de l'UE. Elle se maintient au 3e 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.

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de dossiers plans d'investigations pédiatriques (PIPs) France Rapporteur ou *peer-reviewer*	70	88	87	100	**107**
Pourcentage par rapport au nombre total de PIPs	6,1 %	7,3 %	6,7 %	7,2 %	**8,1 %**

Pour en savoir plus sur l'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-en-pediatrie#title

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 par une autorité nationale indépendante de 100 % des lots de vaccins et de MDS avant leur mise sur le marché. Les lots ainsi libérés 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 un examen sur dossier des données de production et de contrôle du fabricant et des contrôles en laboratoires en matière d'identité, d'efficacité et de sécurité des lots de vaccins et des MDS. Pour chaque lot, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de 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.

En 2022, l'ANSM a fait évoluer ses méthodes pour la libération de vaccins multivalents pour ainsi limiter le recours à l'expérimentation animale. Elle a également été le deuxième centre libérateur de lots de vaccins et le 4ème centre libérateur de lots de médicaments dérivés du sang (MDS) au niveau européen.
Pour les vaccins, ce positionnement de l'ANSM s'explique notamment cette année par un nombre important de vaccins Covid libérés par l'OMCL Belge. En dehors des vaccins Covid, l'ANSM reste le premier OMCL libérateur de vaccins en Europe.

Pour en savoir plus sur la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang :
https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/controler-la-qualite-des-produits#liberation_lots_vaccins

Les méthodes de libération de lots de vaccins multivalents évoluent afin de limiter l'expérimentation animale

Depuis plusieurs années, l'ANSM est acteur dans la mise en place de méthodes alternatives à l'expérimentation animale en application de la règle des 3R (Réduire, Remplacer, Raffiner). Dans le cadre des essais nécessaires à la libération de vaccins multivalents, la pharmacopée européenne, ainsi que certains fabricants de vaccins proposent une méthodologie alternative basée sur la détermination du titre sérologique en anticorps par multi-immunoessais (MIA pour *Multiplex Immunoassay*). L'ANSM ayant développé cette technique ces dernières années a ainsi été retenue pour la libération de vaccins hexavalents (DTaP-IPV-HepB-Hib) dont chaque lot doit faire l'objet de contrôle de qualité par l'OMCL en charge de la libération conformément au guideline OCABR afférent, avant toute mise sur le marché. L'ensemble du transfert méthodologique a été réalisé en 2022, permettant la mise en place des essais de libération selon cette nouvelle approche sérologique début 2023. Cette évolution méthodologique implique à la fois une diminution du nombre d'animaux requis et une amélioration de leur bien-être.

DONNÉES 2022

Libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang

Indicateurs	Cumul 2018	Cumul 2019	Cumul 2020	Cumul 2021	Cumul 2022
Lots certifiés	2 947	2 934	3 205	3 353	**2 851**
- dont vaccins	1 714	1 589	1 668	1 745	**1 442**
- dont médicaments dérivés du sang et *pools* de plasma	1 233	1 345	1 537	1 608	**1 409**

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

	%
Belgique	**29,7**
France	**26,7**
Allemagne	**17,3**
Pays Bas	**11,3**
Autriche	**10,6**
Italie	**1,8**
Norvège	**1,7**
Suisse, Pologne, Bulgarie, Rep Tchèque	**1,0**

Implication des États membres dans la libération de lots de vaccins en France

	%
Belgique	**36,5**
Autriche	**19,0**
France	**16,6**
Allemagne	**12,7**
Pays Bas	**9,4**
Italie	**3,1**
Norvège	**2,2**
République Tchèque	**0,5**

L'AUTORISATION DES PRODUITS SANGUINS ET DES AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES

Les produits issus du corps humain couvrent une multiplicité de produits : les produits sanguins labiles (PSL) utilisés en transfusion sanguine, les organes, tissus et cellules utilisés pour la greffe et le lait maternel à usage thérapeutique.

Tous ces produits (à l'exception du lait maternel et des organes greffés en routine) font l'objet d'une évaluation et d'une autorisation par l'ANSM. 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 (issus du vivant), 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 du risque de transmission. Pour les tissus (cornées, os, éléments de l'appareil locomoteur, valves, etc.) et les préparations de thérapie cellulaire, l'ANSM évalue aussi leurs procédés de préparation et de conservation.

L'ANSM autorise également l'importation et l'exportation des tissus et de préparations de thérapie cellulaire vers les pays tiers.

En 2022, l'Agence a notamment mis à jour le protocole d'utilisation temporaire qui encadre le recours possible à l'utilisation de plasma de personnes convalescentes dans le traitement du Covid-19.

Pour en savoir plus sur l'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques :
https://ansm.sante.fr/page/autorisation-des-produits-sanguins-et-des-autres-produits-biologiques

Actualisation du protocole d'utilisation temporaire (PUT) qui encadre le recours possible à l'utilisation de plasma de personnes convalescentes dans le traitement du Covid-19

Dès le début de la pandémie, en l'absence de thérapeutique efficace sur le SARS-CoV-2, le plasma de convalescents (PCC) a été utilisé dans le traitement du Covid-19.

En France, deux essais cliniques ont été autorisés en avril 2020. En parallèle, l'ANSM a encadré l'utilisation à titre exceptionnel et temporaire du PCC en dehors des essais cliniques (décision DG ANSM en date du 29 avril 2020). Cette décision s'accompagnait d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT).

Au vu de l'évolution des connaissances et des résultats globalement non significatifs rapportés dans la littérature pour le PCC, tant sur la mortalité que sur l'amélioration clinique des patients hospitalisés quel que soit le stade de la maladie, une réévaluation du rapport bénéfice/risque du PCC et une actualisation du PUT ont été jugées nécessaires.

Le Comité scientifique permanent « Produits sanguins labiles - Donneurs de sang (CSP PSL-DS) » de l'ANSM saisi sur ce sujet a mené une réflexion sur les critères de sélection des donneurs convalescents, de qualification du PCC et d'éligibilité des patients Covid-19 au PCC sur la base des données de la littérature, des recommandations internationales et des données de suivi des patients traités dans le cadre du PUT.
Compte-tenu des conséquences du Covid-19 chez les patients immunosupprimés (hospitalisation et mortalité élevée) et de la tendance à l'efficacité du PCC constatée chez ces patients au travers de nombreuses publications, bien que non prouvée par des essais cliniques contrôlés randomisés, ainsi que l'absence de sur-risque de la transfusion de PCC comparativement à la transfusion habituelle de plasma thérapeutique, le CSP a conclu que l'utilisation de PCC est une alternative à considérer pour cette population de patients, en l'absence de produit indiqué avec un meilleur niveau de preuve d'efficacité (inéligibilité aux traitements existants ou traitements non disponibles ou en cas d'échec de ces traitements).

Les indications du PUT seront désormais restreintes aux patients hospitalisés présentant un déficit profond de l'immunité humorale : immunosuppression du fait de leur maladie, en particulier les hémopathies lymphoïdes B (lymphomes, LLC…) et/ou due à un traitement immunosuppresseur, en particulier un traitement antérieur par anticorps monoclonaux anti-CD20. Chez ces patients, le PCC sera utilisé si tout autre traitement autorisé dans cette indication s'est avéré inefficace ou est contre-indiqué ou indisponible.

Par ailleurs, concernant la sélection des donneurs et les caractéristiques du PCC :

- Les donneurs doivent être guéris du Covid-19 depuis au moins 14 jours, en bonne santé et éligibles au don de plasmaphérèse selon les critères de sélection des donneurs de sang en vigueur. Il est préférable de prélever des donneurs à la fois vaccinés (schéma vaccinal complet) et infectés.
- Le PCC utilisé doit préférentiellement provenir de donneurs ayant été infectés par le variant prédominant au moment de l'infection traitée. Les PCC qui ne comportent pas d'AC spécifiques du variant dominant pourraient être utilisés à condition de s'assurer préalablement que leur capacité de séroneutralisation soit suffisante.

https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-lansm-modifie-les-conditions-dutilisation-de-plasma-de-personnes-convalescentes

DONNÉES 2022

Avis rendus pour les produits sanguins labiles	2018	2019	2020	2021	2022
Nouvelles demandes	6	6	8	1	**0**
Modifications	16	14	14	16	**16**
Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL	2	1	3	1	**1**

Avis rendus pour les procédés produits cellules (PPC) et les procédés produits tissus (PPT)	2022
Nouvelles demandes	**0**
Modifications substantielles du procédé	
Dossiers reçus	**51**
Notification finale de sortie	**25**
Modifications déclaratives du procédé	
Dossiers reçus	**19**
Avis donné	**19**

Avancer grâce à nos ressources

5

Regards sur... ..... **150**

L'optimisation des processus internes et du système de management de la qualité **152**

La mise en œuvre du schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID) **155**

Les ressources humaines **158**

Le budget **160**

REGARDS SUR...

Des collaboratrices et collaborateurs responsables et engagés

En 2022, l'ANSM a intégré dans son plan de développement durable un ensemble d'actions menées en faveur de l'environnement et de la qualité de vie au travail de ses collaborateurs.
Zoom sur un foisonnement d'initiatives, socle d'une démarche sans cesse enrichie, avec ***Bérangère Barrau et Didier Leuridan,*** *en charge des services généraux au sein de la direction de l'administration et des finances,* ***Patricia Logghe-Jewkes,*** *responsable de la communication interne à la direction de la communication et de l'information et* ***Amélie Picard,*** *cheffe du pôle qualité de vie au travail et dialogue social de la direction des ressources humaines.*

Pourquoi créer un plan de développement durable à l'ANSM en 2022 ?

Amélie Picard : Par sa mission, l'Agence contribue aux objectifs de développement durable tels que définis par l'Organisation des Nations unies. La question de notre utilité sociale ne se pose pas ; elle est inscrite dans l'ADN de notre mission : s'assurer que les produits de santé disponibles en France sont sûrs, efficaces, bien utilisés et favoriser l'accès à l'innovation thérapeutique. De même, nous exerçons nos activités de manière responsable dans le respect de règles éthiques strictes.

Patricia Logghe-Jewkes : L'année 2019 marque un tournant dans notre engagement, porté par un petit groupe de collaborateurs, animés par des convictions personnelles. Nous avons commencé par recenser tout ce qui existait déjà, avec une double ambition : sensibiliser à la problématique développement durable l'ensemble des collaborateurs de l'ANSM et développer de nouvelles actions afin de les intégrer dans des perspectives plus larges. En dressant ce premier bilan, nous avons constaté que nous étions de fait actifs et ce depuis plusieurs années mais que ces initiatives manquaient de visibilité. Dans le même temps, la crise sanitaire du Covid a profondément changé nos manières de travailler ; nous avons alors décidé d'intégrer toutes nos actions dans un plan global et de mieux les valoriser. C'est à cette époque (en 2020) qu'est née la première semaine du développement durable à l'ANSM, avec l'objectif de faire savoir ce que nous mobilisions déjà en faveur de l'environnement, de nos collaborateurs et de la société en général. Associée à cette première initiative, nous avons ouvert sur notre site Intranet une rubrique baptisée «L'instant durable », pour rendre visible nos actions et les valoriser.

Quelles sont les principales composantes de ce plan ?

A. P. : Le volet ressources humaines se décline en trois orientations fortes. Tout d'abord, le recrutement durable, avec notre politique d'accueil et de maintien dans l'emploi de personnes en situation de handicap, engagée depuis 2016. Ensuite, le management durable – le second axe – qui s'est notamment concrétisé, en 2022, par notre charte d'équilibre des temps de vie[59]. Enfin, avec des engagements et des décisions fortes de notre direction générale, soutenue par les partenaires sociaux, nous accompagnons plus largement toutes les questions sociétales en lien avec le travail : égalité homme/femme, risques psychosociaux, parentalité, aidants, prévention santé, etc.

Bérangère Barrau : Sur le plan environnemental et social, nous agissons pour limiter les déchets. Lors de nos appels d'offre pour nos restaurants d'entreprise, nous demandons que des plats bio soient servis à chaque repas, et nous veillons au respect de la loi Egalim, qui assure une juste rémunération aux agriculteurs. En ce qui concerne nos espaces de travail, en connexion avec les autres actions sur la qualité de vie au travail, la convivialité est aujourd'hui un axe fort de nos réflexions, avec des aménagements qui y contribuent, comme par exemple une cour arborée sur le site de Saint-Denis que nous avons spécialement aménagée en 2022.

Didier Leuridan : Nous avons investi dans des mesures fortes concernant le chauffage et la climatisation et nous finalisons notre politique de suppression des imprimantes individuelles. Nous avons mené

[59] Lire aussi « Une charte pour accompagner le développement du travail en mode hybride », page 158.

d'importants travaux électriques en installant des éclairages LED et des détecteurs d'éclairage dans tous les bureaux et circulations.

P. L.-J. : 2022 constitue une année charnière qui illustre notre volonté d'éveiller les consciences et d'aller plus loin dans notre responsabilité sociale et environnementale (RSE). Bien sûr, nous continuons à organiser chaque année notre semaine du développement durable, mais nous travaillons aussi sur la « symbolique », via des actions de sensibilisation au travers d'un programme de journées thématiques. Notre mobilisation pour Octobre rose en est l'un des temps forts de 2022 et manifester ce soutien publiquement sur les réseaux sociaux a été très bien accueilli par nos collaborateurs. Dans nos actions, nous prônons aussi « le petit geste qui change tout » ; cela s'est traduit en 2022 dans notre attitude en faveur de la sobriété énergétique et numérique mais aussi par la création de nos boites à lire et notre première collecte de sang. Nous pouvons aussi citer les collectes qui ont du sens, comme celle qui aide les personnes en recherche d'emploi à disposer de vêtements adaptés, celle qui recycle des fournitures usagées au profit des enfants dys[60].
Dans nos actions, nous mettons également en avant des initiatives professionnelles portées par l'Agence. Ainsi, en 2022, nous avons par exemple dressé le portrait de deux de nos évaluatrices qui sont membres du groupe de travail européen « Médicaments et environnement » mis en place par le comité pharmaceutique de la Commission européenne (CE). Son objectif est de proposer des mesures et recommandations pour réduire la pollution dans l'air, l'eau et le sol des médicaments et pour soutenir le développement de technologies de fabrication plus vertes. Les travaux s'intéressent également à la prescription, à l'utilisation raisonnée des médicaments, à la publicité, à la collecte des médicaments restants, ainsi qu'à l'emballage, avec un sous-groupe coordonné par l'Agence pour le réduire et allonger la date de péremption. L'ANSM contribue ainsi à une santé plus respectueuse de l'environnement, dans une démarche *One Health*.

Comment comptez-vous développer demain la responsabilité sociale de l'Agence ?

D. L. : 2023 sera consacrée à la mise en œuvre d'une partie des préconisations de l'audit énergétique avec les travaux d'étanchéité des toitures et des façades sur les sites de Saint-Denis et de Vendargues. Nous poursuivrons le déploiement de notre plan de sobriété énergétique. Nous allons également entrer dans la phase de construction de nos nouveaux laboratoires sur le site de Lyon, avec l'ANSES, après la pose de la première pierre en octobre 2022. Dans une approche « *One Health* – une seule santé », ce nouveau bâtiment de 8 300m^2 alliera plateformes technologiques de pointe, laboratoires de haute sécurité biologique en santé humaine, animale et végétale et espaces de bureaux, tout en intégrant une dimension durable au regard des matériaux de construction.

A. P. : Au stade de maturité qui est le nôtre, et compte tenu du développement du travail connecté et distanciel, notre priorité est de renforcer nos actions en faveur de la durabilité, notamment via l'accompagnement des pratiques managériales. Nous sommes persuadés que la convivialité et la qualité de vie au travail sont indispensables à la performance globale de l'Agence.

B. B. : En 2023, nous allons prendre une nouvelle mesure forte avec le nettoyage de nos locaux en horaires non décalés avec une clause d'insertion professionnelle et surtout une meilleure qualité de vie pour nos personnels de ménage.

P. L.-J. : Le travail déjà entamé commence à porter ses fruits. Pour la première fois, la RSE figure formellement dans le programme de travail 2023 de l'ANSM, qui concrétise notre Contrat d'objectifs de performance (COP). Nous allons poursuivre et renforcer nos actions durables et solidaires, créer des rendez-vous tout au long de l'année plus souvent et à moindre coût, en phase avec l'envie des agents, qui nous font part de la manière dont elles les enrichissent personnellement. Nous sommes entrés dans un cercle vertueux, source d'adhésion, de fierté et de partage. Un formidable levier pour aller toujours plus loin dans une démarche de progrès continue.

[60] Enfants « dys » : dyslexiques, dyspraxiques, dysorthographiques, dyscalculiques, dysphasiques.

L'OPTIMISATION DES PROCESSUS INTERNES ET DU SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

La politique qualité est la déclinaison opérationnelle du Contrat d'objectifs et de performance. Elle est alignée sur ses orientations stratégiques et se décline en quatre axes sur l'ensemble des processus du système de management de la qualité (SMQ) :

- **Poursuivre la politique d'ouverture de l'établissement et la mise à disposition des données publiques**, afin de renforcer ses liens avec les professionnels de santé et les patients, et de 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 ;
- **Stabiliser la performance et l'efficience de l'établissement en maintenant la qualité de vie au travail.**

Le SMQ est un dispositif vivant et agile qui s'adapte à l'organisation et aux enjeux sanitaires.

Placée sous la responsabilité de la direction générale adjointe chargée des ressources à laquelle est rattachée la responsable qualité Agence, la gouvernance qualité s'appuie sur trois entités :

- Les pilotes de processus, représentés par les directeurs et les directeurs adjoints, formés au pilotage et aux enjeux de la certification ;
- Le réseau des 10 délégués qualité, qui apportent un soutien opérationnel aux pilotes de processus dans le suivi et le pilotage de leurs processus ;
- Le réseau des 28 auditeurs qualité, qui accomplissent le programme des audits qualité.

La performance du système de management de la qualité repose sur :

- Les revues de processus pour évaluer leur efficacité et améliorer leur performance ;
- La revue de direction, qui mesure l'efficacité de l'ensemble du système de management de la qualité à partir des résultats des revues de processus ;
- Les audits qualité ;
- L'enquête qualitative réalisée en 2022 auprès des usagers de l'ANSM afin de mesurer leur satisfaction sur les services rendus par l'ANSM, leur adéquation par rapport à leurs besoins et identifier leurs nouvelles attentes.

En 2022, l'Agence a non seulement renouvelé sa certification ISO 9001 mais a aussi préparé l'avenir en participant à un *benchmarking* européen et en travaillant à l'extension de son périmètre de certification.

La certification ISO 9001 de l'ANSM renouvelée

Forte de ses atouts et d'une culture qualité bien ancrée, la certification ISO 9001 du SMQ de l'ANSM a été renouvelée en 2022 pour les processus entrant dans le champ de la gestion du risque :

- Surveiller les produits de santé ;
- Traiter les situations à risque élevé ;
- Contrôler les produits de santé ;
- Inspecter ;
- Lutter contre les pénuries des médicaments ;
- Organiser le contrôle qualité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic s *in vitro* ;
- Instruire les demandes des usagers.

Auto-évaluation de l'Agence dans le cadre du *benchmarking* européen (BEMA V)

En 2022, l'Agence a procédé à une autoévaluation de son organisation dans le cadre du *benchmarking* européen (BEMA V) des organisations des agences des médicaments humains et vétérinaires, commandité par le réseau des HMA.

L'objectif de ce *benchmarking* européen est de contribuer au développement du système de réglementation des médicaments basé sur un réseau d'agences opérant avec les meilleures pratiques, en évaluant le système européen du médicament dans une logique d'harmonisation des pratiques et d'amélioration continue.
Cela permet d'identifier les forces et les meilleures pratiques des organisations des agences du réseau européen ainsi que les opportunités d'amélioration.

L'ensemble des directions transverses, métiers (hors DMCDIV) et supports de l'ANSM a contribué à cette auto-évaluation selon le référentiel BEMA V, en préparation de la visite des évaluateurs du BEMA V planifiée en mars 2023.

Préparation de l'audit pour une certification sur l'autorisation des nouvelles demandes et modifications d'AMM

En 2022, l'ANSM a préparé l'extension de son périmètre de certification au processus « Autoriser les nouvelles demandes et modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ».

Ce processus s'applique aux autorisations, modifications et renouvellements suivants :
- Les demandes d'AMM dans le cadre des procédures nationales, procédures de reconnaissance mutuelle (MRP) et procédures décentralisées (DCP) ;
- Les demandes d'AMM ou d'enregistrements portant sur les médicaments homéopathiques et à base de plantes.

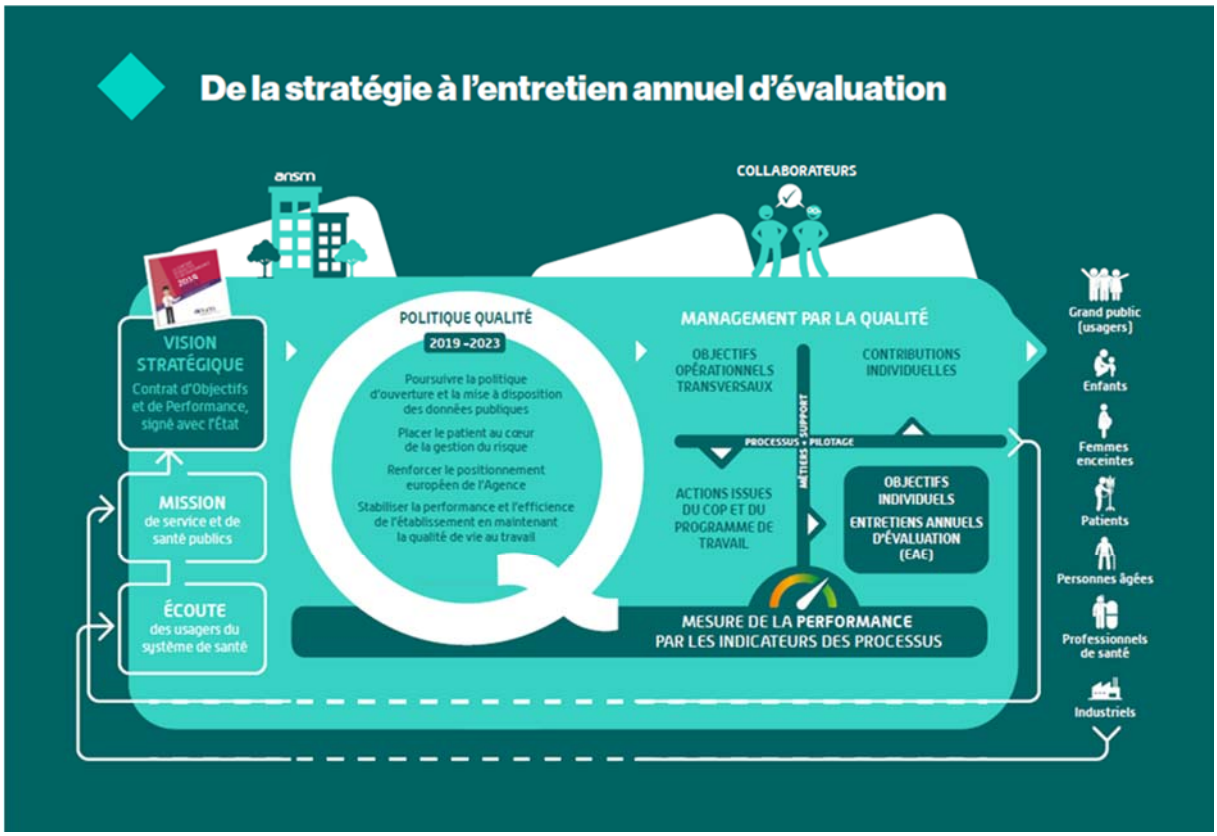
Les déclarations de caducité, de commercialisation, d'apposition du pictogramme femme enceinte, d'arrêt de commercialisation, de demandes d'abrogation et de dérogation à la caducité, la définition des conditions de prescription et délivrance (CPD), l'inscription des médicaments au répertoire des génériques ou au registre des hybrides le cas échéant sont incluses dans le processus.

À l'issue de cette année de préparation :
- Le processus est maîtrisé et fait l'objet d'un pilotage centralisé à la direction des autorisations ;
- Les acteurs du processus sont particulièrement sensibilisés aux enjeux et à l'importance de la politique qualité ;
- Le système de management de la qualité est enrichi et mis à jour autant que de besoin.

L'ANSM était donc prête pour répondre aux exigences de l'audit de certification qui a eu lieu en janvier 2023 et s'ancrer dans une démarche d'amélioration continue du processus « Autoriser les nouvelles demandes et modifications d'AMM ». Cette politique qualité sert les ambitions d'harmonisation, de sécurisation des pratiques et de collégialité de l'Agence.

Autres faits marquants

- En 2022, chaque processus a fait l'objet au moins d'une revue réalisée par les pilotes de processus. Ces revues de processus ont permis de rendre compte de la maturité et de la performance des processus, en lien avec la stratégie de l'ANSM : donner du sens, garantir l'amélioration permanente de la performance des processus, communiquer les informations importantes relatives au fonctionnement et aux résultats des processus.
- Dans le cadre du SMQ de l'Agence, un programme des audits qualité est déployé. En 2022, 100 % du programme a été réalisé, soit 22 audits qualité des processus.
- 3 audits internes ont été menés sur les 4 programmés.
- L'ensemble de la documentation du SMQ de l'ANSM a été transféré en 2022 dans une gestion électronique des documents (GED).



Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Cible 2022	Réalisé
3	Taux global de satisfaction des parties prenantes	Plan d'amélioration continue	Une enquête a été menée en 2022 qui met en évidence des résultats visibles sur l'ouverture de l'Agence. Il est prévu de réaliser un plan d'amélioration continu en 2023 sur la base des résultats obtenus lors de cette dernière enquête.

LA MISE EN ŒUVRE DU SCHÉMA DIRECTEUR DES SYSTÈMES D'INFORMATION ET DE LA DONNÉE (SDSID)

2022 a été marquée par les premiers effets concrets de la mise en place du Schéma directeur du système d'information (SDSID) initié en 2019 autour de cinq 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 système d'information (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'ANSM et son action en matière de santé publique via le SI et les usages de la donnée** dans une logique collaborative et ouverte aux partenaires extérieurs.

Modernisation du système d'information (SI)

Durant l'été 2022, un incident est survenu sur l'infrastructure de stockage principale de l'Agence, provoquant l'indisponibilité de certains services pour des durées allant de quelques heures à plusieurs jours pour les systèmes les moins critiques. L'ANSM a donc largement accéléré la mise en place de sa nouvelle baie de stockage ainsi que la réinstallation de plusieurs serveurs applicatifs. Cette situation a mis en lumière la nécessité de poursuivre les travaux de modernisation de son système d'information.

Bien avant cet incident, l'amélioration de la robustesse du système d'information et la fourniture d'un service performant et de qualité figuraient déjà parmi les objectifs clés de 2022. Ainsi, la direction des systèmes d'information (DSI) a mené avec succès plusieurs projets techniques pour atteindre ses objectifs :

- Le remplacement de la baie de stockage principale, d'ancienne génération, par une baie de stockage nouvelle génération. Ce transfert a été probablement le projet le plus sensible et le plus important pour l'infrastructure du SI en 2022. Cette nouvelle baie permet de garantir une meilleure gestion des données stockées, mais également de renforcer la stabilité et les performances du SI, tout en réduisant les risques de perte de données ;
- Le remplacement de notre client VPN existant, indispensable pour le télétravail, par un outil plus stable et performant. Les résultats obtenus ont été très satisfaisants pour les agents : les problèmes de performance et de connexion rencontrés par certains ont été corrigés et la stabilité du VPN est désormais bien meilleure. Ce projet a donc considérablement amélioré l'expérience des utilisateurs et optimisé les performances du SI dans le cadre du télétravail ;
- La fin de la migration vers Windows 10 pour tous les utilisateurs. Cette migration a permis de mettre à jour le parc informatique et de garantir que tous les agents travaillent avec la même version du système d'exploitation, ce qui a amélioré la compatibilité des logiciels et des applications. Cette mise à jour du parc informatique a également optimisé les performances et la sécurité du SI ;
- La mise en place d'un projet wifi pilote afin de fournir des éléments en vue du déploiement global du wifi en 2023 dans l'ensemble de l'Agence. Ces éléments étaient d'ordre technique (performance, stabilité...) et d'usage (mobilité dans les étages, suppression des câbles réseaux...). Ce projet pilote a testé les fonctionnalités du wifi et détecté les éventuelles faiblesses de l'infrastructure de l'Agence en amont du déploiement. Ce pilote a également permis de mieux comprendre les besoins des utilisateurs et de répondre à leurs attentes en matière de connectivité.

Dans le cadre de la modernisation du SI s'ajoutent les projets toujours en cours : la mise à jour des outils de sauvegarde, le remplacement de certains éléments de l'infrastructure réseau et le déploiement général du wifi ; autant de projets structurants qui améliorent la robustesse et les performances du SI, tout en garantissant une expérience utilisateur optimale et une sécurité maximale du SI.

Déploiement de la gestion électronique des documents (GED)

Dédiée aux documents et aux données associées (métadonnées), la GED propose également de nombreuses fonctionnalités de gestion, de sécurisation et d'automatisation centrées sur les documents.

En 2018, une première GED a été mise en service pour les essais cliniques hors produits de santé (HPS). Lors du bilan, la mise en évidence de coûts de maintenance et d'évolutions importantes, a remis en cause le déploiement du projet pour d'autres activités. La DSI a donc recherché une nouvelle solution répondant mieux aux besoins et contraintes de l'Agence.

En 2020, a ainsi été testé une nouvelle plateforme de GED « LowCode » présentant des atouts particulièrement intéressants tels que :

- Le classement dynamique d'un document : il peut apparaître dans plusieurs plans de classement sans duplication ;
- La possibilité de travailler de manière déconnectée ;
- L'ergonomie et la performance (recherche, affichage) ;
- La conversion automatique en PDF ;
- La plateforme « LowCode » moins coûteuse à maintenir, car fondée sur du paramétrage et non pas sur du développement.

Pour ce test, la DSI a travaillé avec les directions des contrôles (CTROL) et de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR) pour évaluer l'outil sous les angles technique, économique et fonctionnel. Le bilan, largement positif, a conforté le choix de cette nouvelle solution.

En 2021, le socle de la nouvelle plateforme a été installé, la gouvernance définie et le processus de gestion des essais cliniques HPS déployé. 2022 a ensuite été l'année d'un déploiement plus important des processus métiers dans la GED avec l'intégration :

- De la gestion des documents qualité de l'Agence, des documents partagés entre les instances représentatives du personnel et l'administration, des projets de la DSI ainsi que du patrimoine documentaire des applications SI ;
- Des mécanismes de signature électronique documentaire, permettant ainsi de produire, valider et signer un document dans le même espace.

Ce déploiement se poursuivra en 2023 et 2024 avec, en plus, l'intégration d'un module de coédition documentaire.

Autres faits marquants

Les principaux projets techniques SI en 2022 :

- Accompagnement des services généraux pour le déploiement de la solution de *softphonie* Zoom pour tous les agents ;
- Installation du module mis en œuvre par les services généraux pour le suivi des demandes d'intervention sur les locaux ou les services internes ;
- Poursuite du déploiement de la gestion électronique des documents (GED RH, GED Qualité, GED CTROL) ;
- Mise en œuvre du socle technique de signature électronique ;
- Mise en place d'un outil de CRM dans le cadre des nouvelles missions d'accueil des usagers de l'Agence ;
- Poursuite des travaux européens EUDAMED (référentiel des dispositifs médicaux) ;
- Mise en place d'une nouvelle version du registre de suivi de l'expérimentation du cannabis médical ;
- Évolution de l'outil SIRHIUS de suivi des situations à risques élevés ;
- Mise en place et début de l'alimentation d'un outil de cartographie des données ;
- Finalisation des opérations de migration vers Windows 10.

L'adaptation de l'organisation :

- Amélioration de l'organisation du pôle production & services de proximité afin d'améliorer l'efficience des travaux des équipes *Build* (construction du SI) et *Run* (maintenance du SI) ;
- Mise en place d'un comité de sureté / sécurité opérationnelle de suivi des alertes de sécurité et de pilotage de la mise en œuvre des correctifs associés ;
- Sensibilisation des agents à la cyber sécurité par le lancement d'une opération de *phishing*.

Marchés :

- Renouvellement des trois principaux marchés d'infogérance de la DSI.

DONNÉES 2022

- **+ de 162 mises en production réalisées** à l'ANSM en incluant les mises en production des applications métiers, mais également des outils techniques et backoffice ;
- **+ de 150 applications exploitées** chaque jour et réparties sur 336 serveurs, dont 216 serveurs internes virtuels ou physiques et 120 serveurs virtuels externes (+5% vs 2021) ;
- **+ de 1 400 postes utilisateurs en maintenance** (1 700 en 2021, baisse due à la rationalisation du parc informatique et au décommissionnement des PC fixes) ;
- **+ de 7 450 incidents** (- 25 % vs 2021) et plus de 3 760 demandes utilisateurs (- 45 % vs 2021).

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
19	Taux de réalisation du portefeuille annuel de projets SI	90 %	100 %	96 %	- portefeuille projets amendé pour sécuriser les systèmes d'information - décalage déploiement nouvelle version d'e-saturne et de SIRHIUS - poursuite du déploiement de la GED

LES RESSOURCES HUMAINES

Inscrite dans le cadre du Contrat d'objectifs et de performance COP 2019-2023, la politique de ressources humaines de l'ANSM se décline en cinq axes stratégiques :

- **Accompagner le changement** au sein de l'Agence ;
- **Consolider les pratiques et renforcer le collectif managérial ;**
- **Accompagner le développement professionnel collectif et individuel** en anticipant les évolutions de métiers ;
- **Renforcer la qualité de vie au travail et prévenir les risques psychosociaux ;**
- **Accélérer la modernisation et améliorer l'efficience**, tout en répondant aux obligations réglementaires.

En 2022, cette stratégie s'est concrétisée avec notamment une nouvelle politique de recrutement des évaluateurs, également reclassés en catégorie d'emploi 1, et avec l'adoption « charte d'équilibre des temps de vie » en réponse à l'essor du télétravail. Ceci afin de renforcer l'attractivité de l'Agence et améliorer la qualité de vie au travail.

Une nouvelle politique de recrutement pour une marque-employeur attractive

Depuis la sortie de la crise sanitaire, comme les autres administrations du secteur public, l'ANSM rencontre parfois des difficultés à recruter les meilleurs profils sur des postes à l'expertise pointue. Ce constat a conduit l'Agence à s'interroger sur les leviers à mobiliser pour renforcer son attractivité. Dans un marché du travail éminemment concurrentiel, il s'agit d'un enjeu majeur pour garantir l'adéquation entre les compétences de l'Agence et ses enjeux stratégiques.

Une des premières actions clés de son plan d'actions pour développer son attractivité a consisté à faire évoluer la politique de recrutement des évaluateurs et à procéder à un « repyramidage » : les évaluateurs ont été reclassés en catégorie d'emploi 1 et de nouveaux postes ont été ouverts dans cette catégorie. Cette évolution de la politique de recrutement à l'ANSM s'est bien entendu accompagnée d'une redéfinition des compétences et du niveau d'expertise attendu sur ces métiers. Avec cette mesure, l'Agence propose une rémunération et un avancement de carrière plus avantageux, de vrais atouts pour répondre à la raréfaction de ces profils sur le marché de l'emploi.

Ce plan d'actions met également l'accent sur la qualité du processus de recrutement en valorisant les atouts de l'Agence, notamment la diversité de ses parcours de carrière, sa politique volontariste en faveur de la qualité de vie et des conditions de travail et la mise en avant du sens de sa mission d'intérêt général. Une attention accrue est également portée à l'intégration des nouveaux collaborateurs.

Une charte pour accompagner le développement du travail en mode hybride

94% des agents de l'Agence ont adopté le télétravail, avec pour 71% d'entre eux le choix de trois jours de télétravail par semaine. L'organisation hybride du travail – au bureau et à distance – est devenue le mode de fonctionnement pérenne des équipes.

Or, si le développement du télétravail et le renforcement des outils numériques ont contribué à donner de la souplesse à l'organisation de chacun, ils décloisonnent aussi les temps professionnels et personnels. De plus, ce nouveau mode de fonctionnement modifie en profondeur l'organisation du travail et les pratiques professionnelles, mais aussi les relations entre collègues. Il importe donc de s'assurer que le télétravail reste une modalité de travail durable, conforme à la réglementation et respectueux de la qualité de vie au travail.

C'est dans ce contexte que l'Agence a adopté fin 2022 sa « charte d'équilibre des temps de vie ». Articulé autour de neuf engagements, ce document de référence investit des champs tels que le droit à la déconnexion, l'amélioration des modalités d'information et de communication, ou encore l'organisation des réunions de travail. Votée par le CHSCT le 20 octobre 2022, cette charte complète l'accompagnement des collectifs de travail dans l'ajustement de l'organisation du travail avec le développement de l'hybride.

En lien avec les engagements pris par l'Agence dans le cadre du COP, elle est l'expression concrète de sa volonté de concilier performance et qualité de vie au travail pour chacun, à tous les niveaux de l'organisation.

Autres faits marquants

- **Renouvellement des instances représentatives du personnel (1er au 8 décembre 2022) :** 522 agents ont participé à ce moment d'importance en soumettant leur vote, soit un taux de participation total de 51 %, supérieur au taux national, preuve de l'attachement de tous au dialogue social. Les nouvelles instances, le comité social d'administration et sa formation spécialisée, entrées en fonction le 1er janvier 2023, s'inscrivent dans une démarche de rénovation et de modernisation du dialogue social, en application de la loi de transformation publique du 6 août 2019.

- **Poursuite de l'engagement en faveur de l'amélioration de la qualité de vie au travail :** les conclusions du baromètre social de 2021 ont permis d'initier une démarche collaborative pour renforcer et améliorer le dispositif de prévention et de traitement des situations conflictuelles et des violences morales au sein de l'établissement. Bien que celles-ci ne soient pas supérieures à celles rencontrées dans les administrations, l'Agence a souhaité identifier des leviers pour encore les diminuer. Cette démarche ambitieuse a conduit à une étude complémentaire sur ce thème et à une sensibilisation collective au sujet des violences internes et externes. Des ateliers de travail, mobilisant les agents, les représentants du personnel et la direction des ressources humaines, ont également été menés dès septembre 2022, afin de proposer des engagements concrets et co-construits en faveur de la prévention et de la réduction des violences. Ils seront déployés en 2023.

Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
23	Taux de réalisation du plan d'action RPS	75 % de réalisation du nouveau programme de travail RPS sur 2 ans	63 %	Le plan d'action se mesure de juin à juin. Aussi, le taux de 63 % d'actions en cours ou terminées ne concerne que la période de juin à décembre 2022. Le résultat est positif et donne confiance sur la réalisation globale du plan d'action à juin 2023.
24	Taux d'agents en télétravail	40 %	94 %	Tous les agents sont télétravailleurs à l'Agence à l'exception des quelques postes non ou difficilement télétravaillables (laboratoires et quelques postes des services généraux), ainsi que des agents ne le souhaitant pas.

LE BUDGET

En 2022, l'Agence a encore renforcé son dispositif de contrôle interne comptable et budgétaire et son analyse des risques. L'enveloppe dédiée aux crédits d'intervention de l'Agence a plus que doublé, avec la réforme des vigilances. Enfin, le projet de laboratoire commun ANSM-ANSES a franchi une étape décisive avec la pose de la première pierre du futur bâtiment lyonnais.

Le financement de la réforme des vigilances confié à l'ANSM

Cette réforme, dont les travaux ont commencé en 2016, a pour objectif l'optimisation de l'organisation des réseaux de vigilances des produits de santé en région. Elle a été mise en œuvre à compter du 1er janvier 2022, et l'année a été consacrée à la préparation de conventions tripartites entre l'ANSM, les ARS et les établissements de santé qui accueillent ces réseaux pour rendre cette réforme opérationnelle à partir de 2023 et clarifier les rôles entre l'ANSM et les ARS. Son financement, notamment, a été confié majoritairement à l'ANSM,

Début 2022, une part importante des crédits (12,39 M€), inscrits au sein de l'ONDAM pour les missions d'intérêt général (MIG), dédiées au financement des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance (CEIP-A) et des correspondants régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (CRH-ST), a donc été transférée à l'ANSM. Ainsi, dans son budget 2022, l'enveloppe dédiée aux crédits d'intervention a été plus que doublée.

Un contrôle interne comptable et budgétaire encore plus robuste

Le déploiement du dispositif de contrôle interne comptable et budgétaire (CICB) à l'ANSM s'est poursuivi autour de trois axes de contrôle : sur les processus, sur la gestion des finances et sur la gestion des ressources humaines (partie ordonnateur), avec en 2022 :

- Un objectif d'identification des risques majeurs comptables et budgétaires en partenariat avec les acteurs de la maîtrise des risques (contrôle interne - CI), du système management de la qualité (SMQ), pilotage de la performance et les pilotes des processus représentés par l'ordonnateur, la DAF, la DRH et l'Agence comptable ;
- L'analyse du dispositif et des actions susceptibles d'avoir une incidence financière significative et/ou ceux à probabilité élevée de survenance d'un risque ;
- La mise en œuvre de mesures ou actions de contrôle pour chaque risque avec l'élaboration de fiches de contrôles.

La cartographie des risques et le plan d'action ont été présentés au conseil d'administration du 15 mars 2022. L'analyse des risques sur toute l'année a révélé :

- 45 risques et 45 actions à suivre, dont :
    - 38 risques ont une criticité faible en risque net ;
    - 7 risques ont une criticité modérée en risque net.
- Aucun risque avec une criticité forte en risque net.
- Aucun risque avec une criticité très forte en risque net.

En février 2023, la DFAS[61] a transmis son appréciation sur le dispositif de la maîtrise des risques du CICB. Il a estimé que le dispositif 2022 était « sérieux et très satisfaisant », en soulignant « l'environnement très favorable, l'implication de la direction générale, les réalisations fortes du dispositif du CICB ».

[61] Direction des Finances, Achats et des Services du Secrétariat général des ministères sociaux

Parmi les faits et les réalisations les plus marquantes du CIB en 2022 figurent les travaux de structuration des risques qui ont été menés avec les pilotes des processus et leurs équipes, en lien avec la DFAS et le Bureau de la Maîtrise des Risques Financiers (BMRFin[62]) en vue de l'entrée en vigueur, le 1er janvier 2023, du nouveau régime de la responsabilité financière des gestionnaires publics (RGP). L'objectif était de préparer les équipes en amont à cette réforme majeure. Elle rénove en effet les conditions d'engagement de la responsabilité des différents acteurs devant les juridictions financières en supprimant la responsabilité propre aux comptables publics. Cette réforme rend nécessaire un renforcement des dispositifs de maîtrise des risques et un rééquilibrage des responsabilités et des contrôles déjà robustes et existants entre l'ordonnateur et l'agent comptable à l'ANSM.

L'ensemble de ces travaux a été mené sous l'égide de la direction générale. Le dispositif de contrôle interne comptable et budgétaire a poursuivi sa consolidation par des actions communes périodiques associant le SMQ, le contrôle interne et désormais le pilotage de la performance. Trois comités de pilotage du CICB ont été organisés en 2022. Ces mesures s'inscrivent dans la démarche intégrée des risques, qui considère le risque dans son intégralité et dans une logique d'amélioration continue.

Autre fait marquant

- Le 19 octobre 2022, l'Anses et l'ANSM ont lancé officiellement la construction de leur futur bâtiment commun à Lyon, avec la pose symbolique de la première pierre[63]. Administrativement et financièrement, la poursuite de l'opération de construction des nouveaux laboratoires à Lyon en coordination avec l'Anses a été, sur l'année 2022, conforme au plan de financement prévu.

DONNÉES 2022

Les recettes

Évolution des recettes de l'ANSM depuis 2018 (en k€)

	2018	2019	2020	2021	2022
Dotation Assurance Maladie	116 598	116 481	115 821	118 661	**126 850**
Subvention Etat	-	-	-	709	**0**
EMA	8 200	8 550	8 682	9 529	**10 258**
Apurement taxes et redevances	-	-	-	-	**-**
Autres produits de gestion courante	1 321	1 237	1 430	1 300	**1 504**
Total des recettes de fonctionnement	126 119	126 268	125 934	130 199	**138 612**

[62] Le BMRFIN est rattaché à la DFAS.
[63] Lire aussi « Vers un bâtiment commun Anses/ANSM à Lyon-Gerland : pose de la première pierre », page 5.

La dotation de l'Assurance Maladie, octroyée par la Direction de la sécurité sociale, représente près de 92 % des recettes de l'ANSM. Elle s'élève à 126 850 000 € en 2022, en hausse par rapport à 2021, du fait du transfert en cours d'année des crédits réservés au financement des réseaux de vigilance des produits de santé. De plus, un complément à cette dotation, d'un montant de 1,51 M€ non versé sur l'exercice 2022, est attendu sur 2023 (non inclus dans le montant annoncé ci-dessus).

La seconde source principale de recettes provient des travaux réalisés par l'Agence pour l'EMA. Le montant de ces recettes, en augmentation de 7,7 % par rapport à 2021, provient principalement de la réalisation des travaux relatifs aux nouvelles demandes et aux variations d'AMM, à la taxe annuelle relative aux AMM européennes, ainsi qu'aux avis scientifiques émis par l'Agence.

Typologie des recettes au compte financier 2022

	%
Dotation Assurance Maladie	91,5 %
EMA	7,4 %
Autres produits de gestion courante	1,1 %

	%
Avis scientifiques	14,9 %
Nouvelles demandes d'AMM	8,9 %
Variations	32,7 %
Extensions de gamme	0,4 %
Taxe annuelle	32,8 %
Renouvellement	0,3 %
Inspection	1,6 %
Validation de traduction	0,6 %
Pharmacovigilance PSUR et PASS	7,8 %

Les dépenses

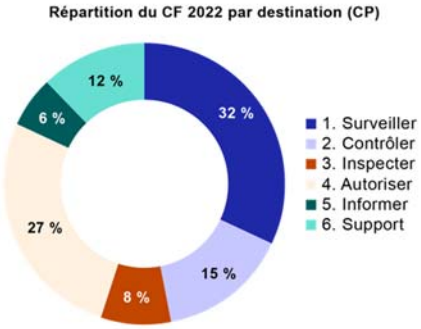
Les dépenses par destination (calculées aux temps et activités réelles)

En 2022, et pour la deuxième fois à l'Agence, les dépenses par destinations ont été calculées à partir des temps et des activités saisis par les agents de l'ANSM et non plus estimés, comme les années précédentes.

L'outil de gestion des temps et des activités déployé par l'Agence permet en effet d'analyser toujours plus finement la répartition des temps consacrés aux différentes missions. La comptabilité analytique a ainsi été enrichie et le dispositif de pilotage de l'établissement renforcé.

La répartition des dépenses par destination illustre les grandes missions de l'ANSM, en cinq « métiers », comprenant des activités concourant directement à la réalisation des missions de l'Agence, des activités transverses et de pilotage qui s'y rattachent directement, et une destination « supports ».

Destinations	CF 2022 (AE)	CF 2022 (CP)
1 Surveiller	46 321 226 €	45 846 874 €
2 Contrôler	29 430 486 €	20 766 173 €
3 Inspecter	12 389 599 €	12 050 844 €
4 Autoriser	38 675 335 €	37 938 162 €
5 Informer	7 960 351 €	8 346 677 €
6 Support	20 030 493 €	17 504 837 €
Total général	**154 807 490 €**	**142 453 566 €**



Les dépenses par enveloppe

Évolution des dépenses de l'ANSM depuis 2018 (en M€)

	2018	2019	2020	2021	2022
Personnel	79,9	80	80,2	81,7	**87,2**
Fonctionnement	23	22,8	22,7	27,1	**25,3**
Intervention	9,3	9,6	9,3	13,6	**23,9**
Investissement	6,9	8,1	4,5	7,5	**6,1**
Total des dépenses en crédit de paiement	119,1	120,5	116,8	129,9	**142,5**

Personnel : 87,2 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de 87 161 686 €, soit 99,3 % de la prévision du budget rectificatif n°2.

Elle est composée de :
- La masse salariale : 85 776 104 €
- L'action sociale : 595 120 €
- La restauration : 790 461 €

L'exécution des autorisations d'emplois se décompose comme suit :

Emplois	Autorisations 2022	Exécution 2022	Taux exécution
	ETPT	**ETPT**	**ETPT**
Sous plafond	940	940	100%
Hors plafond	37	36,3	98,1%
Total	**977**	**976,3**	**99,9**

Fonctionnement : 25,3 M€

L'enveloppe de fonctionnement présente une consommation de 29 140 986 € en AE et 25 307 763 € en CP au compte financier 2022 soit des taux d'exécution respectifs de 92,0 % et 94,7 % par rapport au budget disponible.

Intervention : 23,9 M€

Les dépenses d'intervention ont représenté 24 238 945 € en AE et 23 861 234 € en CP, soit respectivement 90,4 % et 89,0 %.

Ces dépenses d'intervention sont réparties de la façon suivante :
- Réseaux de vigilance : 21 668 436 €
- Épidémiologie : 1 771 401 €
- Autres dépenses d'intervention : 397 008 €, auxquels s'ajoutent 24 388 € pour l'évaluation de l'expérimentation du cannabis à usage médical.

Investissement : 6,1 M€

En 2022, les dépenses d'investissement s'élèvent à 14 202 904 € en AE, soit un taux d'exécution de 72,3 % et à 6 122 884 € en CP, soit 73,3 % des crédits ouverts.
Les principales consommations sont générées par :
- Informatique : 2 865 991 €
- Immobilier : 1 595 749 €
- Construction des laboratoires de Lyon : 1 000 000 €
- Sécurité : 35 558 €
- Équipements de laboratoire : 625 586 €

Dépenses	**Budget initial 2022**	**Compte financier 2022**
Personnel	86 237 982 €	87 161 686 €
Fonctionnement	26 729 737 €	25 307 763 €
Intervention	12 821 076 €	23 861 234 €
Investissement	4 847 503 €	6 122 884 €
Total des dépenses	**130 636 298 €**	**142 453 566 €**
Excédent budgétaire	0 €	0 €

Recettes	**Budget initial 2022**	**Compte financier 2022**
Dotation Assurance Maladie	114 460 000 €	126 850 000 €
Subventions Etat	67 000 €	0 €
Recettes EMA	10 299 298 €	10 258 073 €
Autres ressources	1 250 000 €	1 503 949 €
Total des recettes	**126 076 298 €**	**138 612 021 €**
Déficit budgétaire	4 560 000 €	3 841 545 €

Les marchés

Au cours de l'année 2022, l'Agence a notifié 68 nouveaux marchés (91 en 2021). Le montant total prévisionnel de ces marchés notifiés s'élève à 17,8 M€ TTC, soit une baisse (de 33 %) par rapport à 2021 (26,7 M€ TTC). Cette baisse est conjoncturelle, liée au calendrier de renouvellement de certaines procédures.

Le nombre total de marchés actifs à l'ANSM est de 385. Les cinq principaux domaines concernés sont :

- L'immobilier, les services généraux et la sécurité ;
- La direction des contrôles avec les matériels et les produits de laboratoire notamment ;
- Les systèmes d'information, infrastructure et applications ;
- La gestion des ressources humaines, avec la formation et l'action sociale ;
- La communication et l'information.

Répartition par nature des marchés actifs

	%
Services (**266** marchés)	**69 %**
Fournitures (**109** marchés)	**28 %**
Travaux (**10** marchés)	**3 %**

Répartition par nature des marchés notifiés

	%
Services (**48** marchés)	**71 %**
Fournitures (**16** marchés)	**23 %**
Travaux (**4** marchés)	**6 %**

Glossaire

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
AAP	Autorisation d'accès précoce
ADLF	Association des lactariums de France
ADN	Acide désoxyribonucléique
AE	Autorisations d'engagement
AEC	Autorisation d'essai clinique
AI	Autorisation d'importation
AIFA	*Agenzia Italiana del Farmaco*
AIP	Autorisations d'Importation Parallèle
AMA	*African Medicine Agency*
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance publique – hôpitaux de Paris
ARNm/ARN messager	Acide ribonucléique messager
ARS	Agence régionale de santé
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
AV	Addictovigilance
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVFIN	Aide aux victimes du finastéride
BCG	Bacille de Calmette et Guérin (vaccin contre la tuberculose)
BEMA V	*Benchmarking* européen
BMRFin	Bureau de la maîtrise des risques financiers
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPP	Bonnes pratiques de préparation
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
BRAF	B-raf protooncogène
BRAFi	B-raf protooncogène inhibiteurs
CAARUD	Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues
CADA	Commission d'accès aux documents administratifs
CAMD	*Competent authorities for medical devices*
CAP	*Centrally Authorized Products*
CAT	*Committee for advanced therapies* (comité rattaché à l'EMA)
CE	Commission européenne
CEIP	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance
CFP	Comités français de la Pharmacopée

CFTR	*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human use* (comité rattaché à l'EMA)
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CI	Contrôle interne
CIANE	Collectif inter-associatif autour de la naissance
CICB	Contrôle interne comptable et budgétaire
CMDh	*Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human* (Comité rattaché aux HMA)
CMG	Collège de la Médecine Générale
CNAM	Caisse nationale d'Assurance Maladie
CNGOP	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNPCV	Conseil national professionnel cardiovasculaire
CNR	Centre National de Référence
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
COV	Composés organiques volatiles
CP	Crédits de paiement
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CPD	Conditions de prescription et de délivrance
CPP	Comités de protection des personnes
CRH-ST	Coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle
CRM	*Customer Relationship Management*
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centres de soin d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSP	Code de la santé publique
CSP	Comité scientifique permanent
CST	Comité scientifique temporaire
CT	*Clinical Trials*
CTA	Coordination territoriale d'appui
CTCG	*Clinical Trials Coordination Group*
CTFG	*Clinical Trials Facilitation Group*
CTIS	*Clinical Trials Information system*
CTR	*Clinical Trials Regulation*
CTROL	Direction des contrôles (ANSM)
DAF	Direction de l'administration et des finances (ANSM)
DCI	Dénomination commune internationale
DCP	*Decentralised procedure*
DFAS	Direction des Finances, Achats et Services (Secrétariat général des ministères sociaux)
DG	Direction générale
DGCCRF	Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes
DGDDI	Direction générale des douanes et droits indirects
DGS	Direction générale de la santé
DG SANTE	Direction générale de la santé et des consommateurs
DHPC	*Direct Healthcare Professional Communications*
DIV/IDV	Diagnostic *in vitro*
DIVAS	Divers autres signaux
DM	Dispositif médical
DMCDIV	Direction médicale des dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic *in vitro* (ANSM)
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic *in vitro*
DMFR	Direction de la maîtrise des flux & référentiels (ANSM)
DMIA	Dispositifs médicaux implantables actifs
DNS	Délégation ministérielle au numérique en santé

DPI	Déclaration publique d'intérêts
DRH	Direction des ressources humaines
DROM	Départements et régions d'outremer
DS	Donneur de sang
DSI	Direction des systèmes d'information
DSS	Direction de la sécurité sociale
DTaP – IPV – HiB – HepB	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, haemophilus influenzae de type B, hépatite B
EC	Essai clinique
ECDC	*European Centre for Disease Prevention and Control*
EDQM	*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*
EEE	Espace économique européen
EFS	Établissement français du sang
EMA	*European medicines agency*
EMACOLEX	European Medicines Agencies Co-operation of Legal and Legislative Issues (comité rattaché aux HMA)
EMRN	*European medicines regulatory network*
EP	Étude de performance
ESAT	Etablissement ou services d'aide par le travail
ESMP	*European Shortages Monitoring Platform*
ETPT	Équivalent temps plein travaillé
EUDAMED	Base de données européenne sur les dispositifs médicaux
EU IN/EU In-novation	Réseau européen d'innovation
EUROPOL	*European Union Agency for Law Enforcement Cooperation*
EZH2	Amplificateur de l'homologue de zeste 2
FAMHP	*Federal Agency for Medecines and Health Products*
FAS	France Assos Santé
FDA	*Food and drug administration* (US FDA)
FSPF	Fédération des syndicats pharmaceutiques de France
FVM	Fractures vertébrales multiples
G-CSF	*Granulocyte – Colony Stimulating Factor*
GED	Gestion électronique des documents
GERS	Groupement pour l'élaboration et la réalisation des statistiques
GHS	Groupes homogènes de séjour
GIO	Guichet innovation et orientation
GLP-1	*Glucagon-like reptide-1*
GMED	Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux
GP	Grand public
GRIO	Groupe de recherche et d'informations sur les ostéoporoses
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HATVP	Haute Autorité pour la transparence de la vie publique
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HMA	*Heads of Medicines Agencies*
HMPC	*Committee on Herbal Medicinal Products* (comité rattaché à l'EMA)
HMPWG	*Homeopathic Medicinal Products Working Group* (comité rattaché aux HMA)
HPS	Hors produits de santé
HSH	Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes
IC	Investigations cliniques
ICMRA	*International coalition of medicines regulatory authorities*
ICSR	*Individual Case Safety Report*
IDM	Infarctus du myocarde
IEG	Identification par empreintes génériques
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IgG1	Immunoglobuline G1
IGR	Institut Gustave Roussy
INCa	Institut National du Cancer

IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISO	*International Organization for Standardization*
ITCC	*Innovative Therapies for Children with Cancer*
IT Directors	*Information Technology Directors*
IVG	Interruption volontaire de grossesse
JAK	Janus Kinases
JAMA	*Journal of the American Medical Association*
LAGC	Lymphome anaplasique à grandes cellules
LAGC-AIM	Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires
Leem	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LYSARC	*the Lymphoma Academia Research Organisation*
MARR	Mesures additionnelles de réduction du risque
MDCG	*Medical Devices Coordination Group*
MDITF	*Medical Devices Inspectors Task Force*
MDS	Médicaments dérivés du sang
MEK	Méthyléthylcétone
MEKi	Méthyléthylcétone inhibateurs
MG	Milligramme
MIA	*Multiplex Immunoassay*
MIG	Mission d'intérêt général
MITM	Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
ML	Millilitre
MOT	Micro-organismes pathogènes et toxines
mpox	*Monkeypox*
MRP	*Mutual Recognition Procedure*
MS	*Market Surveillance*
MSA	Modification substantielle d'essais cliniques pour autorisation
MSC	*Member state concerned*
MSSG	*Medicine Shortages Steering Group*
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTI-PP	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
NBO	*Notified Bodies Oversight*
NCWP	*Non-clinical Working Party*
NFP	*National Focal Point*
NotS	Notifications
OCABR	*Official Control Authority Batch Release*
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OMCL	*Official medicines control laboratories*
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ON	Organisme notifié
ONDAM	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
ORL	Oto-rhino-laryngologie
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
OTC	Organes tissus cellules
PASS	*Post-autorisation safety studies*
PCC	Plasma de convalescence
PDCO	*Paediatric committee* (comité rattaché à l'EMA)
PEG G-SC	*Polyethylene glycol granulocyte-colony stimulating factor*
PFUE	Présidence française du Conseil de l'Union européenne
PGR	Plan de gestion des risques
PIA	*PIC/s Inspection Academia*
PIC/s	*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PM	Publicité médicale
PPC	Pression positive continue
PRAC	*Pharmacovigilance risk assessment committee* (comité rattaché à l'EMA)

PReP	Prophylaxie pré-exposition
PSAD	Prestataire de santé à domicile
PSL	Produits sanguins labiles
PSP	Politique de santé publique
PSUR	*Periodic safety update report*
PTC	Préparation de thérapie cellulaire
PUT	Protocole d'utilisation temporaire
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique
PV	Pharmacovigilance
QIG	*Quality Innovation Group*
RAS/ASR	Rapports annuels de sécurité
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RETEX	Retour d'expérience
RGP	Responsabilité financière des gestionnaires publics
RICAI	Réunion Interdisciplinaire de chimiothérapie Anti-Infectieuse
RIPH1	Recherches impliquant la personne humaine 1
RMS	*Reporting Member State*
RPS	Risques psycho-sociaux
RSE	Responsabilité sociale et environnementale
RSU	Rapport social unique
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
RWE	*Real world evidence*
saMS	*safety Member state*
SAMU	Service d'aide médicale urgente
SARS-COV-2	Coronavirus 2 de syndrome respiratoire aigu sévère
SAWP	*Scientific Advice Working Party* (groupe de travail rattaché à l'EMA)
SDSID	Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée
SEP	Sclérose en plaques
SFC	Société Française de Cardiologie
SFCE	Société française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
SFN	Société Française de Néonatologie
SFO	Société Française d'Ophtalmologie
SFP	Société Française de Pédiatrie
SFR	Société Française de Rhumatologie
SGA	Streptocoque du groupe A
SI	Système d'information
SI-DEP	Système d'information de dépistage
SIRHIUS	Système d'information de réception, de hiérarchisation et de pilotage des urgences sanitaires
SMQ	Système de management de la qualité
SNC	Système nerveux central
SNDS	Système national des données de santé (anciennement SNIIRAM)
SNPHPU	Syndicat national des pharmaciens hospitaliers
SNS	Stratégie nationale de la santé
SNSA	*Simultaneous national scientific advice*
SPOC	*Medicine Shortages Single Point of Contact*
SpF	Santé publique France
SRE	Situation à risque élevé
SSE	Situation sanitaire exceptionnelle
SUSAR	*Suspected unexpected severe adverse reaction*
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TNFα	*Tumor Necrosis Factor*
TPE	Très petite entreprise
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
TTC	Toutes taxes comprises
T21	Trisomie 21

UE	Union européenne
UGT1A1	UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1
UI	Unité internationale
UMR	Unité mixte de recherche
UNC	Usage non-conforme
USPO	Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine
USPPI	Urgence de santé publique de portée internationale
VAC-SI	Système d'information vaccin Covid-19
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VES	*Vigilance expert subgroup*
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	*Virtual private network*
WG	*Working Group*
WGCP	*Working Group of Communication Professionals* (comité rattaché aux HMA)
WGEO	*Working Group of Enforcement Officers* (comité rattaché aux HMA)
3R	Réduire, remplacer, raffiner

Annexes

ANNEXE 1

Membres du conseil d'administration à juin 2023

Présidente du conseil d'administration : Valérie DELAHAYE-GUILLOCHEAU
Vice-président : Jean-Philippe PLANÇON

Membres représentants l'État

Représentants du ministre chargé de la Santé et de l'Action Sociale
- Titulaire : Hélène MONASSE / Suppléant : Grégory EMERY
- Titulaire : Damien BRUEL / Suppléante : en attente
- Titulaire : Béatrice TRAN / Suppléant : Yann DEBOS

Représentants du ministre chargé de la Sécurité Sociale
- Titulaire : Sophie CASANOVA / Suppléant : Timothée MANTZ

Représentants du ministre chargé du Budget
- Titulaire : Louis NOUAILLE DEGORGE / Suppléante : Marie CHANCHOLE

Représentants du ministre chargé de la Recherche
- Titulaire : Benoît LAVALLART / Suppléante : en attente

Représentants du ministre chargé de l'Économie et des Finances
- Titulaire : Romain ROUSSEL / Suppléante : Catherine ARGOYTI
- Titulaire : Roxane SPINARDI / Suppléant : en attente

Représentants du ministre chargé des Affaires Étrangères
- Titulaire : Anne PREDOUR / Suppléant : Etienne RANAIVOSON

Parlementaires désignés par le Président de leur assemblée

Députés
- Ségolène AMIOT
- Anne-Laure BLIN
- Jean TERLIER

Sénateurs
- Cathy APOURCEAU-POLY
- Stéphane ARTANO
- René-Paul SAVARY

Représentants des régimes obligatoires de base d'Assurance Maladie

- Titulaire : Rémi PECAULT-CHARBY / Suppléante : Geneviève MOTYKA
- Titulaire : Sandrine FARÉ / Suppléant : Philippe LABATUT

Représentants des ordres des médecins et pharmaciens

Ordre national des médecins

- Titulaire: Jean-François GERARD-VARET / Suppléant : Clarisse JOACHIM

Ordre national des pharmaciens

- Titulaire : Isabelle JOURDAIN-SCHEUER / Suppléant : Xavier DESMAS

Représentants des associations d'usagers du système de santé

- Titulaire : Jean-Philippe PLANÇON / Suppléante : Ghislaine DUGOUA-JACQUES
- Titulaire : Catherine VERGELY / Suppléant : Gérard RAYMOND

Personnalités qualifiées dans le domaine de compétence de l'Agence

- Xavier DE CUYPER
- Mady DENANTES

Représentants du personnel de l'Agence

- Titulaire : Wahiba OUALIKENE-GONIN / Suppléant : Stéphane PERSONNE
- Titulaire : Laurent DECUYPER / Suppléante : Lynda ARNAUD-BOISSEL
- Titulaire : Wieme KAROUI / Suppléant : Nacer IDRISS

Membres ayant voix consultative

- Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL, directrice générale de l'Agence
- Joël ANKRI, président du conseil scientifique de l'Agence
- Antoine de CHATEAU-THIERRY, contrôleur budgétaire de l'Agence
- Jean-Michel PUGNIERE, agent comptable de l'Agence

ANNEXE 2

Membres du conseil scientifique à juin 2023

Président du conseil scientifique : Joël ANKRI

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

- Joël ANKRI
- Janine BARBOT
- Catherine GOURLAY-FRANCÉ
- Walter JANSSENS
- Maria Emilia MONTEIRO
- Dominique POUGHEON
- Vololona RABEHARISOA
- Valérie SAUTOU
- Jean-Pierre THIERRY
- Jean-Paul VERNANT

6 personnalités scientifiques dont des personnalités étrangères

- Robert BAROUKI
- Éric BELLISSANT
- Christiane DRUML
- Éric EZAN
- Marie-Christine JAULENT
- Victoria ROLLASON

ANNEXE 3

Contrat d'objectifs et de performance 2019/2023 – Bilan 2022

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

Tendance positive 4/5
Tendance neutre 1/5
Tendance négative 0/5

Objectif : Renforcer le caractère public des processus de décision

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
1	Nombre d'auditions publiques par an	≥ 5	8	2 auditions publiques 10 webinaires	Thématiques abordées : - auditions publiques respirateurs Philips, - évolutions règlementaires (nouveau règlement DM et EC médicaments), - vaccins et traitements anti-Covid, - réforme de l'accès précoce.

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

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
2	Taux des situations à risque élevé (SRE) associant les parties prenantes dans le processus de gestion des dossiers	80 %	100 %	100 %	Concernent 14 SRE
3	Taux global de satisfaction des parties prenantes	-	Plan d'amélioration continue	Une enquête a été menée en 2022 qui montre des résultats visibles sur l'ouverture de l'Agence. Il est prévu de réaliser un plan d'amélioration continu en 2023 sur la base des résultats obtenus lors de cette dernière enquête.	

Objectif : Renforcer l'implication des parties prenantes dans les processus d'élaboration des décisions

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé / explications qualitatives
4	Taux de progression de la satisfaction des parties prenantes des comités permanents et temporaires	-	+30 %/ année de référence	Pas d'enquête en 2022. Un audit interne sur le fonctionnement des comités permanents a été conduit en décembre 2022 en vue du renouvellement des instances mi-2023.

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

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
5	Taux de réalisation du programme de travail sur la publication des données	75 %	100 %	88 %	Programme de travail spécifique pour la publication des données mis en place et concerne : - publication des données de Pharmacovigilance, - publication des documents d'instruction Essais cliniques, - publication des données sur les dispositifs médicaux, notamment au travers de la création du portail européen EUDAMED, - projet DATAMED.

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

Tendance positive 6/7
Tendance neutre 0/7
Tendance négative 1/7

Objectif : Assurer une gestion renforcée des situations à risque élevé durant tout le cycle de vie des produits de santé

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
6	Taux de réalisation des plans d'actions d'urgence des situations à risque élevé (SRE)	80 %	100 %	100 %	66 actions sur 66 actions prévues ont été réalisées dans le délai de 30 jours

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

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposé dans les délais	95 %	100 %	66 %	L'augmentation des signalements de risques de pénuries ou de pénuries de +70 % sur 2022 par rapport à l'année précédente a eu un impact sur le délai de traitement des dossiers.
8[64]	% de sanctions financières appliquées à un manquement détecté à la réglementation relative aux pénuries	90 %	100 %	100 %	5 sanctions financières ont été émises.

[64] En 2022, l'indicateur 8 a évolué compte-tenu de la nouvelle réglementation. En effet, il s'agissait auparavant de la « Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises par l'Agence », qui ne paraissait plus pertinente depuis l'entrée en vigueur du décret n°2021-349 le 1er septembre 2021. Celui-ci a instauré l'obligation pour les industriels de constituer un stock de sécurité pour les médicaments destinés au marché national, et donne la possibilité à l'ANSM de sanctionner l'industriel lorsque ce dernier ne l'informe pas à l'avance pour tout risque de rupture.

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

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
9	Taux de consommation des crédits d'intervention affectés à la pharmaco-épidémiologie	80 %	100 %	83 %	En CP : 1 771 401/2 141 950 = 82,7 % CP consommés En AE : 1 995 201/ 2 141 950 = 93 % AE consommés Les modalités de versement des subventions pour les études ont été revues en 2022 en limitant à 50% le versement du premier acompte et en revoyant à la remise d'un rapport intermédiaire le deuxième versement portant à 90 % le montant versé. Pour sa part, le solde est versé après remise du rapport de l'étude et du bilan financier définitif.
10	Taux de réalisation du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs	-	≥80 %	87 %	Actions réalisées - cartographie des molécules à risque réalisée, - concertation avec les parties prenantes, - interventions dans le cadre de formations universitaires diplômantes / vidéos pédagogiques, - table ronde sur la thématique du mésusage/bon usage au CMGF 2022.
11	Taux de suites d'inspections sensibles contrôlées	85 %	100 %	87 %	-
12	Taux de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié	85 %	100 %	104 %	Soit 395 lots pour 380 prévus.

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

Tendance positive 7/13
Tendance neutre 1/13
Tendance négative 5/13

Objectif : Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
13	Nombre d'avis scientifiques européens attribués à la France	60 avis	80 avis	101 avis
14a	Essais cliniques de médicaments ou hors produits de santé (hors MTI) selon loi Jardé : délai moyen entre la date de soumission complète de la demande d'AEC et la décision, en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 55 jours (≤ 60 jours dans la réglementation)	≤ 45 jours	49
14b	Essais cliniques de médicaments de thérapie innovante selon loi Jardé : délai moyen entre la date de soumission complète de la demande d'AEC et la décision, en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 140 jours (≤ 180 jours dans la réglementation)	≤ 110 jours	192
14c	Essais cliniques de médicaments régis par le règlement EU 2014/536 (CTR) – mononationaux hors MTI : délai moyen entre la validation de la demande d'AEC dans le CTIS et la soumission de l'avis sur la partie I par l'ANSM dans le CTIS, en incluant le(s) délai(s) de réponse des promoteurs	≤ 60 jours	≤ 50 jours	61
14d	Essais cliniques de médicaments régis par le CTR multinationaux : part d'essais où la France est Etat rapporteur, par rapport à l'année précédente (année de référence : 2022)	Augmentation de 1 %	Augmentation de 3 %	Non applicable

Explications qualitatives :

L'adaptation aux nouveaux règlements européens a conduit à faire évoluer l'indicateur 14 (écart entre les délais de gestion infra-réglementaires et les délais réglementaires d'autorisation pour les essais cliniques de médicaments, dispositifs médicaux ou hors produits de santé et pour les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante- MTI).
En effet, avec l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen 2014/536 portant sur les essais cliniques de médicaments (CTR), il convient de différencier les essais cliniques de médicament et les recherches impliquant la personne humaine qui continuent à suivre la loi Jardé.
Par ailleurs, pour plus de lisibilité, les critères de délai porteront désormais sur le délai moyen d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques (AEC) et non plus sur l'écart entre les délais de gestion et les délais réglementaires.

Pour l'indicateur 14a : 1 014 demandes AEC terminées. Un effort tout particulier, tant de pilotage que d'évaluation, a été porté par les équipes sur ces essais pour améliorer les délais, atteindre ces résultats satisfaisants et cette progression importante par rapport à l'année 2022.

Pour l'indicateur 14b : 45 demandes AEC terminées.

Pour l'indicateur 14c : les 34 dossiers France mono nationaux (monoNAT) terminés ont été traités dans les délais réglementaires (aucune décision « tacite »). L'écart moyen entre la soumission de l'avis sur la partie I par l'ANSM et la *due date* CTIS est de 21,9 jours. C'est un résultat positif, malgré la non-atteinte de l'objectif COP, car ils ont été traités dans les délais imposés par le portail européen (CTIS) et les recommandations de l'EMA.

Pour l'indicateur 14d : 2022 est l'année de référence. 19 demandes pour lesquelles la France a été désignée État membre de référence.

Objectif : Renforcer les dispositifs d'accès précoce à l'innovation

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé
15a	Demandes d'autorisations d'accès précoces : taux de respect des délais de traitement	≥ 90 %	100 %	65 %
15b	Demandes d'autorisations d'accès compassionnels : taux de progression des délais de traitement	≥ 90 %	100 %	98 %
15c	Cadres de prescription compassionnelle : taux de respect des délais de gestion	≥ 90 %	100 %	25 %

Explications qualitatives :

L'indicateur N°15 (Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutive d'une extension d'indication) a évolué en conséquence de la mise en application de la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments. Effective depuis le 1er juillet 2021, cette réforme a remplacé les 6 régimes existants par 2 dispositifs nouveaux : l'un pour l'accès précoce et l'autre pour l'accès compassionnel. L'indicateur a ainsi été substitué par le taux de respect des délais moyens de traitement selon les nouveaux dispositifs d'accès précoce et de prise en charge compassionnelle.
Les nouveaux délais de traitement de dossier à respecter proposés sont les suivants :

- demandes d'autorisations d'accès précoces (AAP) ≤ 60 jours,
- demandes d'autorisations d'accès compassionnels (AAC) ≤ 48h,
- cadres de prescription compassionnelle (CPC) ≤ 150 jours en étant en mesure de décrire les délais imputables à l'ANSM et ceux imputables aux industriels.

Pour l'Indicateur 15a : 22 sur 34 instructions ont respecté les délais. A noter que le délai moyen est de 58 jours, soit sous le délai-cible de 60 jours.

Pour l'indicateur 15b : 84 % des traitements sont automatisés – 27 427 patients ont bénéficié d'une AAC.

Pour l'indicateur 15c : 4 CPC établis, dont 1 en moins de 150 jours (Kaftrio-Kalydeco en 97 jours). Pour les 3 autres (Gymiso, Lutathera et Thalidomide), les signalements ont été reçus avant la loi 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021. De ce fait, les décisions ne pouvaient être signées qu'après la publication du décret relatif aux CPC du 11 février 2022 portant application de la loi pré-citée. Cela a entrainé 14 mois environ de temps d'arrêt.

Objectif : Contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
16	Taux de progression du nombre de dossiers traités par le guichet innovation en santé	-	Progression du nombre de dossiers traités	+4 %	337 demandes reçues et 290 dossiers traités (279 en 2021).

Objectif : Garantir la stratégie de soutenabilité des activités européennes

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
17	Ratio des recettes et des dépenses engagées dans l'activité européenne	-	≥1,4	2,50	Le ratio était de 1,8 en 2021.L'augmentation est liée à la prise continue de *rapporteurships* proche de la cible de 20 par an, entraînant une activité soutenue d'AMM et de variations. Elle est aussi attribuable à la prise de 101 avis scientifiques cette année (elle était de l'ordre de 80 les années précédentes).

Objectif : Renforcer le positionnement européen de l'ANSM en matière de DM et DMDIV

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé
18a	Taux de respect des délais réglementaires pour les dossiers faisant l'objet de validation uniquement	≥ 90 %	100 %	97 %
18b	Taux de respect des délais réglementaires d'évaluation pour les dossiers faisant l'objet d'une évaluation de l'ANSM	≥ 90 %	100 %	90 %
18c	Taux de demandes validées en un seul tour	≥ 25 %	50 %	16 %

Explications qualitatives :

L'adaptation aux nouveaux règlements européens a conduit à faire évoluer l'indicateur 18 (Taux de réalisation du plan d'actions de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques pour les dispositifs médicaux - DM).
Le guichet dédié aux investigations cliniques sur les DM étant désormais pleinement opérationnel, cet indicateur a été transformé en 3 sous-indicateurs relatifs aux délais réglementaires en vigueur et au taux de demandes validées en un seul tour.

Pour l'indicateur 18a : 401 demandes traitées.

Pour l'indicateur 18b : 84 demandes traitées.

Pour l'indicateur 18c : l'Agence poursuit ses actions d'accompagnement auprès des porteurs de projet pour améliorer la qualité des dossiers pour ce processus récent. L'objectif principal sur cet indicateur sera d'avoir une tendance positive dans les prochaines années, suite à cette année qui est plutôt une année de référence.

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

Tendance positive 5/7
Tendance neutre 0/7
Tendance négative 2/7

Objectif : Adapter l'organisation pour améliorer la performance

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
19	Taux de réalisation du portefeuille annuel de projets SI	90 %	100 %	96 %	- portefeuille projets amendé pour sécuriser les systèmes d'information, - décalage du déploiement de la nouvelle version d'e-Saturne et de SIRHIUS, - poursuite du déploiement de la GED.

Objectif : Assurer la conformité des processus d'autorisation aux délais réglementaires et mettre en œuvre des délais infra-réglementaires cibles pour les produits à enjeux prioritaires

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
20a	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires	90 %	100 %	60 %	157 AMM au total, très largement nationales.
20b	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires	90 %	100 %	92 %	Modifications AMM (tous types et toutes procédures avec France = RMS ou (Co)-Rapp) : 88% - 6 752 dossiers terminés. Traductions (AMM initiales et Modif AMM) : 98% - 3 781 dossiers terminés.

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

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
21	Taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe	-	≤-5 %/ année précédente	- 25 %	1 010 recours à des experts ponctuels (1 343 en 2021). Malgré l'augmentation en 2021, tendance largement en baisse depuis 2019 (1 266).

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

Indicateur	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Explications qualitatives
22	Taux de conformité issue du contrôle interne (personnel / expertise collégiale/ expertise individuelle)	95 %	100 %	Agents : 99 % Expertise collégiale : 100 % Expertise individuelle : 78 %	Expertise ponctuelle : l'analyse déontologique est bien réalisée avant la sollicitation de l'expert. Cependant les fiches de traçabilité ne sont parfois signées qu'après, d'où les écarts constatés. Pas de difficulté sur les liens, mais le processus reste à consolider.

Objectif : Améliorer la qualité de vie au travail pour renforcer la performance interne

Indicateur	Titre de l'indicateur	Cible	Réalisé
23	Taux de réalisation du plan d'action RPS	75% de réalisation du nouveau programme de travail RPS sur 2 ans	63 %
24	Taux d'agents en télétravail	40 %	94 %

Explications qualitatives :

Indicateur 23 : Le plan d'action se mesure de juin à juin. Aussi, le taux de 63% d'actions en cours ou terminées ne concerne que la période de juin à décembre 2022. Le résultat est positif et donne confiance sur la réalisation globale du plan d'action à juin 2023.
Indicateur 24 : Tous les agents sont télétravailleurs à l'Agence à l'exception des quelques postes non ou difficilement télétravaillables (laboratoires et quelques postes des services généraux), ainsi que des agents ne le souhaitant pas.

ANNEXE 4

Les comités scientifiques permanents en 2022

Comité scientifique permanent	Date de création et de nomination des membres	Nombre de réunions en 2022
Produits sanguins labiles et donneurs de sang	29/07/2019	5
Thérapie et risque cardiovasculaire	12/07/2019	3
Médicaments de dermatologie	29/07/2019	3
Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire	29/07/2019	4
Oncologie et hématologie	29/07/2019	5
Sécurité et qualité des médicaments	12/07/2019	6
Sécurisation de l'utilisation des médicaments	12/07/2019	3
Reproduction, grossesse et allaitement	12/07/2019	5
Pédiatrie	29/07/2019	3
Psychotropes, stupéfiants et addictions	12/07/2019	5
Surveillance et pharmacovigilance	12/07/2019	18
Hémovigilance	29/07/2019	4
Matériovigilance et réactovigilance	12/07/2019	5
Interface avec le réseau de toxicovigilance	12/07/2019	2
Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	29/07/2019	23

ANNEXE 5

Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés (hors textes Covid-19), décisions de police sanitaire, décisions individuelles, AIP, AMM, plantes, homéopathie et hors organisation de l'Agence et des instances

Transversal produits de santé

Textes communautaires

Recommandation de la Commission du 10 juin 2022 relative à la définition des nanomatériaux

Textes nationaux

Décret n° 2022-1284 du 3 octobre 2022 relatif aux procédures de recueil et de traitement des signalements émis par les lanceurs d'alerte et fixant la liste des autorités externes instituées par la loi n° 2022-401 du 21 mars 2022 visant à améliorer la protection des lanceurs d'alerte

Médicaments

Textes communautaires

Règlement d'exécution (UE) 2022/20 de la Commission du 7 janvier 2022 portant modalités d'application du règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la mise en place des règles et procédures de coopération entre les États membres dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des essais cliniques
Règlement (UE) 2022/641 du Parlement européen et du Conseil du 12 avril 2022 modifiant le règlement (UE) no 536/2014 en ce qui concerne une dérogation à certaines obligations relatives aux médicaments expérimentaux mis à disposition au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord ainsi qu'à Chypre, en Irlande et à Malte
Directive (UE) 2022/642 du Parlement européen et du Conseil du 12 avril 2022 modifiant les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE en ce qui concerne les dérogations à certaines obligations relatives à certains médicaments à usage humain mis à disposition au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord ainsi qu'à Chypre, en Irlande et à Malte
Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 de la Commission du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil
Décision d'exécution (UE) 2022/1316 de la Commission du 25 juillet 2022 modifiant la décision 2008/911/CE établissant une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes [notifiée sous le numéro C(2022) 4341]
Règlement délégué (UE) 2022/2239 de la Commission du 6 septembre 2022 modifiant le règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière d'étiquetage applicables aux médicaments à usage humain expérimentaux non autorisés et aux médicaments à usage humain auxiliaires non autorisés
Avis de la Commission du 21/11/22 - Lignes directrices concernant la forme et le contenu des demandes de désignation comme médicament orphelin et le transfert de désignation d'un promoteur à l'autre

Textes nationaux

Décret n° 2022-113 du 1er février 2022 relatif aux modalités d'inscription et de classement des substances vénéneuses
Décret n° 2022-164 du 11 février 2022 relatif aux cadres de prescription compassionnelle et modifiant les dispositions du code de la santé publique relatives aux autorisations d'accès précoce et compassionnel
Décret n° 2022-193 du 16 février 2022 relatif aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement
Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical
Décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament
Décret n° 2022-324 du 4 mars 2022 relatif à l'expérience pratique du pharmacien responsable au sein des établissements pharmaceutiques ou organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique
Arrêté du 4 mars 2022 relatif à la composition du rapport d'activité des comités de protection des personnes mentionné à l'article R. 1123-19-1 du code de la santé publique
Arrêté du 28 mars 2022 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du code de la santé publique
Arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique
Arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des classes de médicaments pouvant faire l'objet de groupes inscrits au registre des groupes hybrides
Arrêté du 24 mai 2022 modifiant l'arrêté du 26 octobre 2021 modifié limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique
Arrêté du 9 juin 2022 modifiant l'arrêté du 28 septembre 2012 fixant la liste des vaccins mentionnée à l'article L. 5122-6 du code de la santé publique
Arrêté du 14 novembre 2022 pris en application de l'article R. 1413-61-4 du code de la santé publique définissant les missions des centres et coordonnateurs régionaux sur les vigilances relatives aux produits de santé
Référentiel de la CNIL du 16 novembre 2022 relatif aux traitements de données personnelles mis en œuvre par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce
Référentiel de la CNIL du 16 novembre 2022 relatif aux traitements de données personnelles mis en œuvre par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès compassionnel
Arrêté du 15 décembre 2022 modifiant l'arrêté du 24 janvier 2022 relatif à la création d'une cellule de coordination des comités de protection des personnes et du groupement comptable des comités de protection des personnes pris en application de l'article R. 1123-19-3 du code de la santé publique
Arrêté du 28 décembre 2022 complétant l'arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévu au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique
Arrêté du 29 décembre 2022 supprimant le caractère obligatoire de diverses normes
Décisions fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, ou portant classement sur les listes des substances vénéneuses ou modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses : voir site ANSM

Produits biologiques

Textes nationaux

Arrêté du 11 janvier 2022 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang
Décret n° 2022-201 du 17 février 2022 relatif aux conditions dans lesquelles des tissus peuvent être prélevés sur des donneurs vivants

Dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro

Textes communautaires

Décision d'exécution (UE) 2022/6 de la Commission du 4 janvier 2022 modifiant la décision d'exécution (UE) 2021/1182 en ce qui concerne les normes harmonisées pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux, la stérilisation des produits de santé, le traitement aseptique des produits de santé, les systèmes de management de la qualité, les symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant, le traitement de produits de soins de santé et les appareils de luminothérapie à domicile
Décision d'exécution (UE) 2022/15 de la Commission du 6 janvier 2022 modifiant la décision d'exécution (UE) 2021/1195 en ce qui concerne les normes harmonisées pour la stérilisation des produits de santé, le traitement aseptique des produits de santé, les systèmes de management de la qualité, les symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant et les exigences pour l'établissement d'une traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux étalons, aux matériaux de contrôle de la justesse et aux échantillons humains
Règlement (UE) 2022/112 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 modifiant le règlement (UE) 2017/746 en ce qui concerne les dispositions transitoires relatives à certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et l'application différée des conditions en matière de dispositifs fabriqués et utilisés en interne
Rectificatif au règlement (UE) 2022/112 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 modifiant le règlement (UE) 2017/746 en ce qui concerne les dispositions transitoires relatives à certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et l'application différée des conditions en matière de dispositifs fabriqués et utilisés en interne («Journal officiel de l'Union européenne» L 19 du 28 janvier 2022)
Décision d'exécution (UE) 2022/729 de la Commission du 11 mai 2022 modifiant la décision d'exécution (UE) 2021/1195 en ce qui concerne les normes harmonisées relatives aux systèmes de management de la qualité et à l'application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux
Décision d'exécution (UE) 2022/757 de la Commission du 11 mai 2022 modifiant la décision d'exécution (UE) 2021/1182 en ce qui concerne les normes harmonisées relatives aux systèmes de management de la qualité, à la stérilisation et à l'application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux
Règlement d'exécution (UE) 2022/944 de la Commission du 17 juin 2022 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les tâches des laboratoires de référence de l'Union européenne dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ainsi que les critères applicables à ceux-ci
P9_TA(2021)0498 Dispositions transitoires relatives à certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et application différée des conditions en matière de dispositifs fabriqués et utilisés en interne ***I Résolution législative du Parlement européen du 15 décembre 2021 sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (UE) 2017/746 en ce qui concerne les dispositions transitoires relatives à certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et l'application différée des exigences en matière de dispositifs internes (COM(2021)0627 ? C9-0381/2021 ? 2021/0323(COD)) P9_TC1-COD(2021)0323 Position du Parlement européen arrêtée en première lecture le 15 décembre 2021 en vue de l'adoption du règlement (UE) 2022/... du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (UE) 2017/746 en ce qui concerne les dispositions transitoires relatives à certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et l'application différée des conditions en matière de dispositifs fabriqués et utilisés en interne
Directive déléguée (UE) 2022/1631 de la Commission du 12 mai 2022 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès scientifique et technique, l'annexe IV de la directive 011/65/UE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne une exemption relative à l'utilisation du plomb dans les câbles

et fils supraconducteurs en oxyde de bismuth-strontium-calcium-cuivre et dans leurs connexions électriques
Directive déléguée (UE) 2022/1632 de la Commission du 12 mai 2022 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès scientifique et technique, l'annexe IV de la directive 2011/65/UE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne une exemption relative à l'utilisation du plomb dans certains dispositifs d'imagerie par résonnance magnétique
Règlement d'exécution (UE) 2022/1107 de la Commission du 4 juillet 2022 établissant des spécifications communes pour certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de classe D conformément au règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil
Règlement d'exécution (UE) 2022/2346 de la Commission du 1er décembre 2022 établissant des spécifications communes pour les groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue dont la liste figure à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux
Règlement d'exécution (UE) 2022/2347 de la Commission du 1er décembre 2022 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la reclassification de groupes de certains produits actifs n'ayant pas de destination médicale prévue

Textes nationaux

Ordonnance n° 2022-582 du 20 avril 2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux
Ordonnance n° 2022-1086 du 29 juillet 2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
Arrêté du 31 août 2022 portant abrogation de l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale
Arrêté du 2 novembre 2022 portant cahiers des charges des éco-organismes et des systèmes individuels de la filière à responsabilité élargie des producteurs de dispositifs médicaux perforants utilisés par les patients en autotraitement et les utilisateurs d'autotests
Décret n° 2022-1554 du 9 décembre 2022 prévoyant l'application de dérogations relatives à la participation des patients équipés de certains stimulateurs cardiaques implantables de la marque Abbott
Arrêté du 23 décembre 2022 portant agrément d'un éco-organisme de la filière à responsabilité élargie des producteurs de dispositifs médicaux perforants utilisés par les patients en autotraitement et les utilisateurs des autotests mentionnés à l'article L. 3121-2-2 du code de la santé publique

Produits cosmétiques et de tatouage

Textes communautaires

Règlement (UE) 2022/135 de la Commission du 31 janvier 2022 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation du «Methyl-N-methylanthranilate» dans les produits cosmétiques
Décision d'exécution (UE) 2022/677 de la Commission du 31 mars 2022 portant modalités d'application du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne le glossaire des dénominations communes des ingrédients à utiliser dans l'étiquetage des produits cosmétiques
Règlement (UE) 2022/1176 de la Commission du 7 juillet 2022 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation de certains filtres ultraviolets dans les produits cosmétiques
Règlement (UE) 2022/1181 de la Commission du 8 juillet 2022 modifiant le préambule de l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)
Règlement (UE) 2022/1531 de la Commission du 15 septembre 2022 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation, dans les produits cosmétiques, de certaines substances classées comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et rectifiant ledit règlement

Règlement (UE) 2022/2195 de la Commission du 10 novembre 2022 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation des substances «Butylated Hydroxytoluene», «Acid Yellow 3», «Homosalate» et «HAA299» dans les produits cosmétiques et rectifiant ledit règlement en ce qui concerne l'utilisation de «Resorcinol» dans les produits cosmétiques

Autres produits de compétence ANSM

Arrêté du 26 juillet 2022 modifiant l'arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique

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

ISSN : 2276-1756