

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

RAPPORT  
D'ACTIVITÉ  
**2021**

# ÉDITO

## Une agence encore plus proche de ses publics

Au service des citoyens, au cœur de la vie et de la politique de santé, l'Agence a particulièrement fait preuve en 2021 de proactivité pour anticiper des sujets majeurs et d'efficacité opérationnelle pour répondre à de multiples situations complexes. L'année, à nouveau, a été riche et intense. Nous avons tenu notre engagement de poursuivre nos activités et d'accomplir nos missions, tout en répondant aux exigences directement liées au contexte de la pandémie, toujours très présente cette année.

Les équipes de l'ANSM n'ont cessé en effet de garantir la sécurité des utilisateurs des produits de santé et d'assurer la disponibilité de ces derniers sur notre territoire, tant en favorisant l'accès aux innovations thérapeutiques de manière encadrée, qu'en anticipant et en gérant le risque de ruptures de stock ; un risque dont nous avons mesuré toute l'importance à l'aune de la crise sanitaire. 2021 aura par ailleurs été un marqueur d'innovation et d'adaptabilité de l'Agence à la société, comme en témoignent la mise en œuvre de l'expérimentation du cannabis médical et d'importantes réformes réglementaires, ainsi que la concrétisation de notre projet "Ouverture aux usagers et aux professionnels de santé" à travers notre nouvelle organisation, notre guichet d'accueil et une communication proactive et engagée comme le démontre par exemple notre 1<sup>ère</sup> campagne d'information et de prévention sur le thème de "Médicaments et grossesse".

Parallèlement, investis sur toutes les thématiques liées au Covid, nous avons tout particulièrement accompagné, avec exigence et endurance, l'arrivée et le déploiement des traitements et des vaccins en France, en lien permanent avec

nos homologues européens et notre puissant réseau français de pharmacovigilants. C'est un travail exceptionnel qui a été réalisé dans la gestion de cette crise, à tous les niveaux de l'Agence, grâce à la mobilisation de chacun dans l'évaluation, la surveillance, les contrôles, l'inspection et l'information des usagers.

Nous avons également pu constater que la dynamique de transformation de nos méthodes de travail et de communication initiée avant la pandémie, à l'écoute et en synergie rapprochée avec l'ensemble de nos parties prenantes, a été accélérée et amplifiée par le Covid. Catalyseur de changements, cette crise a indéniablement permis d'asseoir encore davantage notre expertise et le caractère incontournable de nos missions, profondément inscrites dans le quotidien des citoyens et des professionnels de santé. En agissant sur la base de faits scientifiques, en tenant nos engagements, au travers d'une information systématique sur nos actions avec transparence et pédagogie, nous avons démontré que nous étions au rendez-vous.

Ainsi, globalement, tout au long de l'année et en concertation permanente avec nos parties prenantes, l'ANSM a agi à tous les stades de la vie des produits de santé pour s'assurer qu'ils soient sûrs, efficaces, accessibles et bien utilisés par les patients et les professionnels de santé. Ce rapport annuel permet de prendre pleinement conscience, d'une part de l'immensité et de la diversité de nos champs d'intervention ; d'autre part de la mobilisation sans faille de toutes les équipes à qui nous adressons un très grand et chaleureux merci.



Valérie DELAHAYE-GUILLOCHEAU  
Présidente du Conseil  
d'administration de l'ANSM



Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL  
Directrice générale de l'ANSM

Forts de nos acquis, qui nous poussent à progresser chaque jour davantage, nous vivons déjà et allons vivre encore plusieurs temps forts en 2022.

À commencer par la présidence du Conseil de l'Union européenne que la France a l'honneur d'assurer de janvier à juin. C'est un beau challenge que nous relevons avec agilité. Dans le cadre de cet événement exceptionnel, l'Agence anime et organise 20 réunions de groupes de travail technique et de comités européens stratégiques. Lors de chacune de ces réunions avec nos homologues européens, nous mesurons combien la voix et la présence de la France comptent ; à quel point renforcer la collaboration entre les agences européennes et faciliter les échanges d'informations sont indispensables pour travailler ensemble à l'utilisation en toute sécurité des produits de santé.

Déjà engagé, notre programme de travail 2022 va nous permettre de concrétiser de nombreux projets. Quelques exemples : cannabis médical, lutte contre le mésusage des médicaments, gestion des risques, Covid-19, mise en œuvre de règlements européens, accueil des usagers, certification ISO 9001... Ceci est une illustration de ce qui fait toute la force et la richesse de l'Agence : la diversité de ses expertises et de ses métiers.

Une nouvelle fois, c'est la mobilisation de nos équipes qui nous permettra de mener de front les situations auxquelles nous sommes confrontés dans un contexte d'épidémie du Covid-19 toujours présente et de tensions sur le plan géopolitique actuellement en Europe.

Enfin, nous allons initier la réflexion sur notre prochain contrat d'objectifs et de performance (COP), via des échanges nourris avec notre Conseil d'administration, les agents de l'ANSM et l'ensemble de nos parties prenantes. Il s'inscrira dans la lignée du COP actuel, qui a fortement amplifié l'ouverture de notre Agence en tant que service public, au service des publics. Cette ouverture est désormais notre axe stratégique numéro un ; il incarne notre ADN, notre raison d'être : au service des usagers et des professionnels de santé et plus largement du grand public, en capitalisant toujours sur la collégialité car, à plusieurs, nous pouvons résolument aller plus loin.

Arrêt sur image du chemin que nous avons parcouru, ce rapport illustre encore cette année l'évolution de l'Agence au service de nos concitoyens grâce à l'engagement des agents de l'ANSM qui œuvrent tous les jours au bénéfice de la santé publique.



# SOMMAIRE



<b>QUI SOMMES-NOUS ?</b>	<b>6</b>
<b>01   2021 EN BREF</b>	<b>14</b>
<b>02   AGIR EN TOUTE TRANSPARENCE PAR LE DIALOGUE ET L'OUVERTURE</b>	<b>24</b>
<b>03   ASSURER LA SÉCURITÉ DES PATIENTS EXPOSÉS AUX MÉDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ</b>	<b>48</b>
<b>04   FACILITER L'ACCÈS DES PATIENTS AUX TRAITEMENTS INNOVANTS</b>	<b>100</b>
<b>05   AVANCER GRÂCE À NOS RESSOURCES</b>	<b>124</b>
<b>06   DOSSIER SPÉCIAL COVID-19</b>	<b>140</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>162</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>166</b>

# 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<sup>[1]</sup>.

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<sup>[2]</sup>.

L'ANSM est dotée d'un Conseil d'administration<sup>[3]</sup>, d'un Conseil scientifique<sup>[4]</sup> et d'instances consultatives<sup>[5]</sup>. Elle s'appuie également sur un Service de déontologie de l'expertise et sur un référent déontologue qui contribuent à garantir l'indépendance et l'impartialité de ses décisions<sup>[6]</sup>.

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

Pour en savoir plus sur l'ANSM



[1] Voir "Nos objectifs", page 8.

[2] Voir "Une implication renforcée dans les travaux européens et internationaux", page 45.

[3] Voir "Nos instances de gouvernance", page 12.

[4] Voir "Nos instances de gouvernance", page 12.

[5] Voir "Concertation et pluridisciplinarité : les travaux de nos instances consultatives", page 28.

[6] Voir "Indépendance et impartialité : nos obligations déontologiques", page 32.

## 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 utilisées 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



## Nos objectifs

Le Contrat d'objectifs et de performance (COP), conclu entre le ministère chargé 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. 24 indicateurs de suivi, de nature qualitative ou quantitative, permettent de suivre sa 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

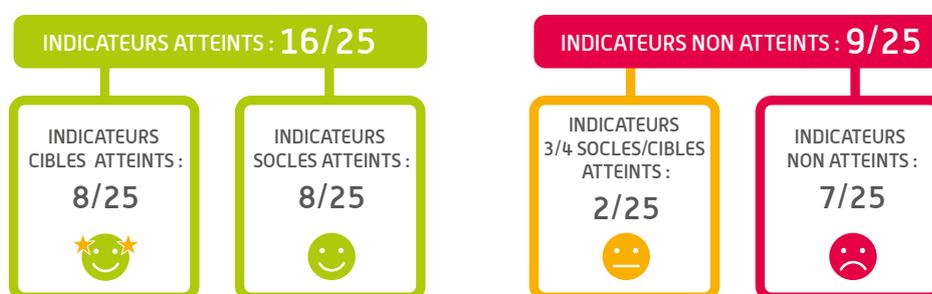
#### Renforcer et stabiliser le positionnement de l'Agence pour l'accès à l'innovation dans l'environnement européen.

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'efficacité 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.



+ un indicateur non applicable (indicateur 15)

En 2021 ont été observés :

- un impact du Covid-19, notamment sur les calendriers de réalisation,
- des évolutions réglementaires qui rendent certains indicateurs obsolètes ou non pertinents après 3 ans de mise en œuvre du COP.

Retrouvez le bilan 2021 complet des indicateurs de suivi en annexe 3, page 169 [résultats au 31 décembre 2021].

Retrouvez également les indicateurs classés par activité dans le rapport avec la mention suivante "Indicateur COP 2019-2023".

### Pour en savoir plus sur notre Contrat d'objectifs et de performance



## Notre organisation

L'ANSM a pris l'engagement d'agir au quotidien dans l'intérêt des patients pour assurer la sécurité d'emploi des produits de santé. Cette volonté, inscrite dans son contrat d'objectifs et de performance 2019-2023, se manifeste par sa politique d'ouverture aux usagers, patients et professionnels de santé, sa stratégie de gestion de risques comme principe commun à toutes ses décisions et le renforcement de son positionnement européen.

Afin de répondre à ces enjeux et promouvoir excellence scientifique et vision de service public, l'ANSM a lancé depuis 2019 un processus d'évolution qui s'est concrétisé en 2021 avec la mise en place de :

- **deux directions médicales** dédiées aux médicaments, pour un dialogue renforcé avec les patients, les professionnels de santé et leurs représentants,
- **une direction des autorisations**, point d'entrée unique pour les industries de santé avec un pilotage centralisé et coordonné des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, d'essais cliniques, d'accès précoce...,
- **une direction des métiers scientifiques**, traduisant une approche scientifique d'excellence,
- **une direction Europe et innovation**, pour une vision intégrée Europe et accès à l'innovation,
- **un "guichet usager"<sup>(7)</sup>**, pour des démarches simplifiées dans la relation des usagers avec l'ANSM.

Dans ce contexte, le périmètre de la **direction de la surveillance** a été étendu en intégrant l'addictovigilance, le projet cannabis médical et le pilotage opérationnel de tous les dossiers de pharmacovigilance à commencer par les PSUSA.

L'organisation de la surveillance des produits de santé, de l'inspection, du contrôle de la qualité des produits en laboratoire et l'évaluation des dispositifs médicaux demeure inchangée.

L'organisation de la direction générale a également évolué avec la création d'une **direction générale adjointe aux ressources** qui rassemble l'ensemble du portefeuille des fonctions ressources (direction de l'administration et des finances, direction des ressources humaines, direction des systèmes d'information et direction de la maîtrise des flux et des référentiels). Elle prend également en charge les missions de pilotage, qualité et contrôle interne, le secrétariat des instances, le contrôle interne budgétaire et comptable et la politique de défense et de sécurité.

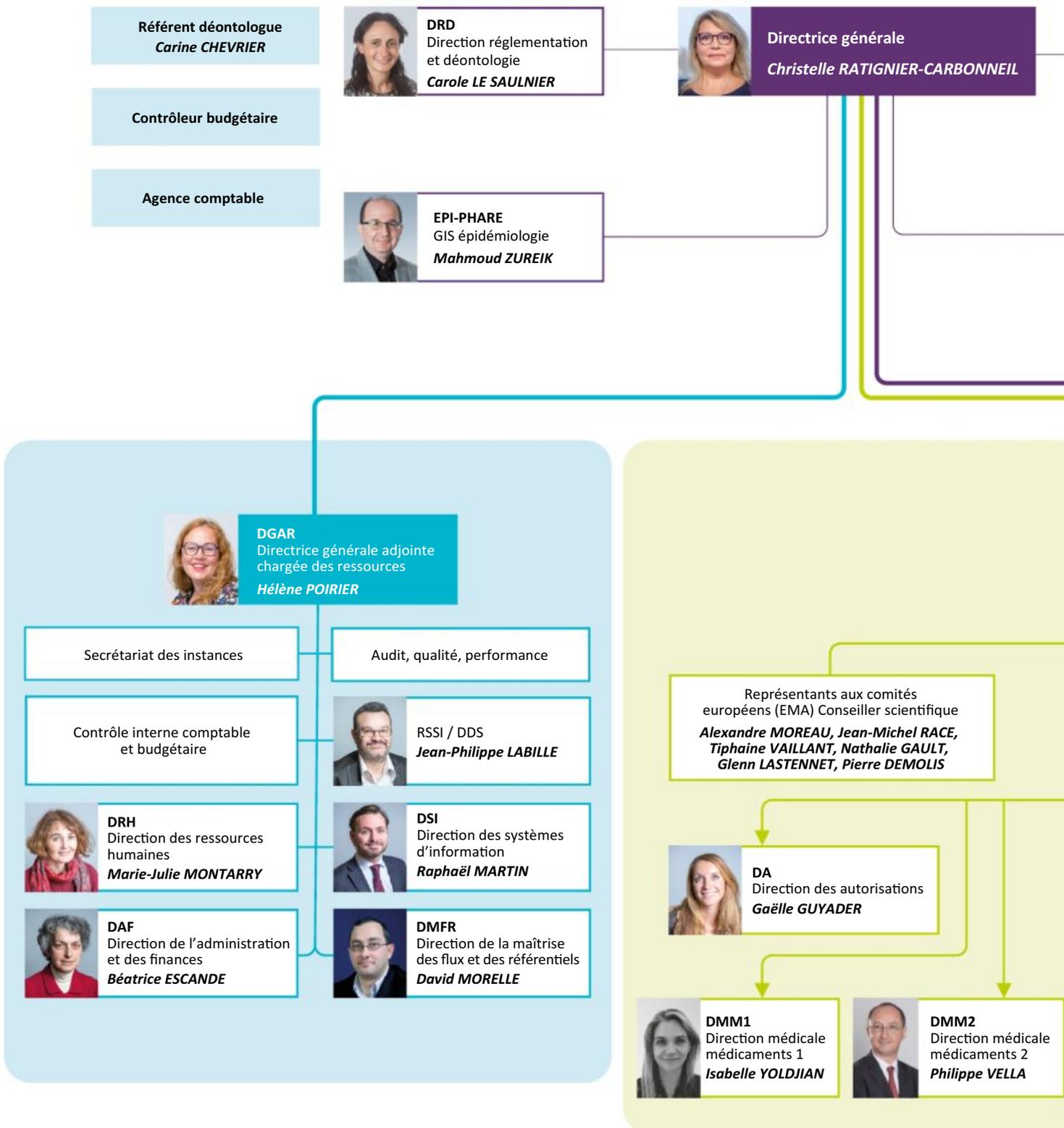
Ces nouveaux services, cette nouvelle organisation fondée sur la collégialité, la transversalité et la simplification des échanges avec ses publics visent à toujours mieux répondre au quotidien aux missions de santé publique et de sécurité sanitaire de l'ANSM avec efficacité, engagement, transparence et agilité.

### Pour en savoir plus sur nos directions et nos services



<sup>(7)</sup> Lire aussi "Regard sur... Un nouveau service d'accueil, ouvert à tous", page 26.

# Organigramme à septembre 2022





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



**Conseil d'administration**  
**Valérie DELAHAYE-GUILLOCHEAU**



**Délégation scientifique**  
**Patrick MAISON**



**Conseil scientifique**  
**Joël ANKRI**



**DGAO**  
Directrice générale adjointe  
chargée des opérations  
**Caroline SEMAILLE**

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



**DEI**  
Direction Europe et innovation  
**Valérie DENUX**



**SURV**  
Direction  
de la surveillance  
**Céline MOUNIER**



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



**DMS**  
Direction des métiers  
scientifique  
**Valérie SALOMON**



**DI**  
Direction  
de l'inspection  
**Guillaume RENAUD**



**CTROL**  
Direction  
des contrôles  
**Françoise DUPERRAY**

## Nos instances de gouvernance

### LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration de l'ANSM nommé en 2018 a été renouvelé en novembre 2021 pour une durée de 3 ans.

En 2021, sa présidente était Madame Catherine de Salins. Madame Valérie Delahaye-Guillocheau a pris sa succession le 24 décembre 2021, date de sa nomination par décret du président de la République.

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<sup>(8)</sup>.

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. À 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 [avant sa conclusion avec le ministère chargé de la Santé sur la période 2019-2023] et adopte le budget.

Il s'est réuni à 4 reprises en 2021 (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 Monsieur Joël Ankri.

Il est composé de 16 membres choisis en raison de leur domaine de compétence, parmi lesquels figurent des personnalités scientifiques étrangères<sup>(9)</sup> :

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

Le Conseil scientifique veille à la cohérence de la stratégie scientifique de l'ANSM en prenant en compte l'évolution des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des produits de santé. Il donne un avis sur les orientations de recherche ainsi que sur la politique de partenariat et de programmation scientifique de l'Agence. Il assiste la direction générale de l'ANSM en formulant des recommandations sur toute question scientifique et technique entrant dans le champ de compétence de l'Agence.

Le Conseil scientifique s'est réuni en visioconférence à cinq reprises en 2021 (janvier, mars, mai, octobre et décembre). Les points principaux sur lesquels le Conseil s'est prononcé, sont : la surveillance vaccinale dans le cadre du Covid-19, la politique de santé publique "Médicaments et grossesse", les bilans de fonctionnement des réseaux Prévitox et Regards.

Le Conseil scientifique s'est également penché sur la réforme de l'accès précoce et compassionnel des médicaments.

Par ailleurs, deux groupes de travail du Conseil scientifique ont été constitués et apporteront leurs réflexions sur les deux thématiques suivantes :

- les nanoparticules et les produits de santé,
- la place du patient dans l'évaluation du bénéfice/risque.

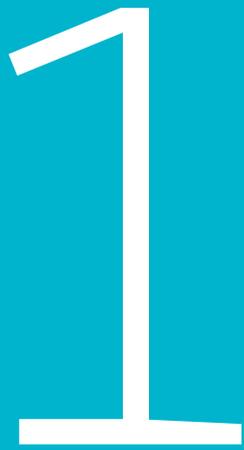
Pour en savoir plus  
sur nos instances de gouvernance



<sup>(8)</sup> Liste complète des membres en annexe 1, page 167.

<sup>(9)</sup> Liste complète des membres en annexe 2, page 168.



A large, white, stylized number '1' is centered on a teal background. The number has a slight shadow and a clean, modern font.

2021 EN BREF





---

Regard sur...	
2021 : 365 jours de mobilisation.....	16
Les temps forts.....	18
Les chiffres-clés.....	20

---

# Regard sur...

## 2021 : 365 jours de mobilisation



**CAROLINE SEMAILLE**  
Directrice générale adjointe  
en charge des opérations

**Contribution à la lutte contre la pandémie, adaptation à des changements réglementaires et lancements opérationnels d'actions de son plan stratégique, dans un contexte à nouveau exceptionnel, l'Agence a mené de front toutes ses missions tout en poursuivant ses objectifs. Rétrospective 2021 commentée par Caroline Semaille.**

*“Grâce à l'engagement extraordinaire des équipes, nous avons tous ensemble relevé le défi du Covid-19 tout en assurant toutes nos missions. Sens du travail, du service public : la mobilisation sans faille de nos agents montre qu'on ne travaille pas à l'ANSM par hasard”.*

C'est ainsi que Caroline Semaille synthétise cette année particulièrement intense et riche en actions.

### Covid-19 : plus de vaccins, de tests et d'accès précoce à des traitements

En janvier, lancement de la surveillance des vaccins, en mars, premiers accès précoces aux traitements pour les patients les plus vulnérables et en décembre, arrivée des traitements antiviraux : ces trois temps forts illustrent à quel point la lutte contre la pandémie a de nouveau été au cœur de l'activité de l'ANSM en 2021, avec une évolution majeure par rapport à 2020, l'arrivée des vaccins. Ainsi, tout au long de l'année, l'Agence a non seulement accompagné les campagnes de vaccination et de tests de dépistage mais aussi mis à disposition des traitements précoces pour les patients<sup>(10)</sup>.

*“Notre dispositif de surveillance s'est adapté tout au long de la campagne de vaccination. Il s'appuie à la fois sur la pharmacovigilance et sur la pharmaco-épidémiologie. Nous sommes la seule agence à mettre en œuvre de manière complémentaire et concomitante ces deux dispositifs, que nous avons renforcés”*, explique Caroline Semaille.

*“La pharmacovigilance menée avec nos partenaires, notamment les centres régionaux de*

*pharmacovigilance, nous permet de centraliser des signaux de sécurité suspects, et de les confirmer ou de les infirmer, avec l'apport de la pharmaco-épidémiologie. C'est essentiel pour adapter les politiques publiques et pour faire remonter des signaux au niveau européen afin qu'ils y soient discutés collégialement.”*

L'Agence a également suivi l'évolution des tests de dépistage avec l'arrivée de nouveaux variants.

*“Nous avons donc vérifié leur capacité à les dépister efficacement et, en lien avec les laboratoires, nous avons tout mis en œuvre auprès des pharmaciens et des usagers pour qu'ils soient correctement déployés et utilisés”.*

Enfin, l'Agence a joué un rôle important dans l'accès aux traitements Covid-19 tout au long de l'année 2021, relayant au niveau national les autorisations européennes et agissant pour mettre en œuvre des accès précoces.

*“Ces traitements anti-Covid se sont fortement développés en 2021 et l'accès précoce à des innovations s'est révélé très important pour de nombreux patients”*, souligne Caroline Semaille.

[10] Lire aussi “Dossier spécial Covid-19”, page xxx.

## Des réformes majeures entrent en vigueur

Parallèlement à cette activité intense liée au Covid-19, l'Agence a assuré toutes ses missions, avec notamment trois nouveaux textes réglementaires mis en œuvre, qui chacun constituent un changement structurel majeur.

Sur le nouveau règlement européen des dispositifs médicaux, qui vise à renforcer leur niveau de sécurité, *“nous avons fait beaucoup de pédagogie auprès des industriels, via notamment des webinaires, un nouvel outil que nous nous sommes appropriés. L'ampleur des questions posées avant et après chaque diffusion a montré à quel point cette pédagogie était nécessaire”* précise Caroline Semaille<sup>[11]</sup>.

Sur la réforme des ATU et RTU, *“nous avons modifié notre organisation pour travailler sur un même dossier en séquence avec la HAS. Nous avons eu de beaux exemples des bénéfices apportés par l'accélération de la mise à disposition. L'accès précoce obtenu pour le Trodelvy, déjà disponible en accès compassionnel, en témoigne : plusieurs mois de vie gagnés, c'est beaucoup quand un cancer est au stade terminal”*<sup>[12]</sup>.

Sur le décret stock, qui oblige les industriels à constituer un stock de sécurité pour les médicaments d'intérêt thérapeutiques majeurs, *“désormais, nous contrôlons les programmes de gestion des pénuries mis en place par les industriels et nous pourrions sanctionner en cas de non-respect”*<sup>[13]</sup>.

## Cannabis médical : expérimentation encadrée

Pour aider les 1 500 professionnels de santé participant à cette expérimentation qui dure deux ans et cible 3 000 patients, l'Agence a conçu une formation sur mesure. Parallèlement, *“nous contrôlons en amont les matières premières, qui sont importées, et nous accompagnons l'ensemble de cette expérimentation, y compris pour capter le ressenti des patients”*, ajoute Caroline Semaille<sup>[14]</sup>.

## Une agence proactive et en mouvement tout au long de l'année 2021 avec le déploiement de projets majeurs

**Février** : la nouvelle organisation de l'Agence a été installée. *“Nous sommes en ordre de marche pour poursuivre nos missions, pour toujours mieux répondre aux exigences prévues et aux contextes inédits tout en garantissant la sécurité des patients et des agents de l'ANSM”*<sup>[15]</sup>.

**Mars** : depuis la mise en ligne du nouveau site internet, les internautes trouvent plus facilement l'information recherchée, accèdent à de multiples nouveaux dossiers (Philips, santé de la femme, Covid-19, etc.). *“Avec la volonté d'ouverture et de transparence qui nous anime, nous avons choisi de réaliser un site pédagogique, ouvert à tous, avec différents niveaux d'information adaptés aux patients et aux professionnels de santé. Autre mode d'accès à l'information, il est possible de recevoir de l'information sans avoir besoin d'aller la chercher en personnalisant sa veille ou en s'inscrivant pour recevoir une newsletter”*<sup>[16]</sup>.

**Avril** : le lancement du service d'accueil des usagers *“a également illustré cette année notre volonté d'ouverture et d'accessibilité pour tous les publics. L'ANSM s'est dotée d'un numéro unique pour faciliter l'orientation pour nos usagers vers le bon interlocuteur et d'une équipe dédiée afin de répondre de manière centralisée et rapide aux nombreuses sollicitations qui nous sont adressées au quotidien”*<sup>[17]</sup>.

**Juin** : la campagne de prévention Médicaments et grossesse. C'est la première fois que l'ANSM réalise une campagne d'information et de sensibilisation de cette envergure, avec une signature *“Enceinte, les médicaments c'est pas n'importe comment !”*<sup>[18]</sup>.

*“Les Français consomment beaucoup de médicaments et leur possible mésusage est une problématique majeure. Prévenir ce risque est l'une de nos missions. Nous avons décidé de mettre l'accent sur le bon usage avec cette première campagne à destination des femmes enceintes et de leur entourage. D'autres suivront, car il n'y a pas d'évolution des comportements sans répétition des messages”*.

Ces temps forts ne reflètent bien sûr qu'une partie de l'action de l'Agence, qui a poursuivi toutes ses activités d'évaluation, de contrôle et d'inspection, délivré de multiples autorisations de mise sur le marché, contribué à l'innovation, tenu toute sa place au sein des organisations européennes et internationales, etc.

Ainsi, globalement, en 2021, grâce à la forte mobilisation de tous ses agents, l'ANSM a assuré toutes ses missions pour mettre à disposition des médicaments et des traitements plus sûrs, plus efficaces et plus innovants, au bénéfice de tous les usagers et de tous les patients, y compris pour les maladies rares. Une année décidément riche à découvrir tout au long de ce rapport.

[11] Lire aussi “Nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*”, page 45. [12] Lire aussi “Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires”, page 106. [13] Lire aussi “Stock de sécurité minimal porté à 4 mois pour 422 médicaments”, page 63. [14] Lire aussi “Expérimentation de l'usage médical du cannabis”, page 109. [15] Lire aussi “Notre organisation”, page 9. [16] Lire aussi “Un site internet rénové et modernisé, de nouveaux services d'information”, page 37. [17] Lire aussi “Regard sur... Un nouveau service d'accueil, ouvert à tous”, page 26. [18] Lire aussi “Regards sur... 1<sup>ère</sup> campagne de communication sur les médicaments et la grossesse”, page 50.

# Temps forts 2021



Janvier

- Covid-19 : Lancement du dispositif de surveillance renforcée des vaccins

Février

- Mise en place de la nouvelle organisation

Mars



- Nouveau site internet
- Lancement de l'expérimentation du cannabis médical
- Covid-19 : les premiers accès précoces aux traitements

Avril

- Mise en place de l'accueil usagers





Mai

Nouveau règlement européen des dispositifs médicaux

Juin

Campagne de prévention médicaments et grossesse



Entrée en vigueur de la réforme de l'accès précoce et compassionnel

Juillet

Septembre

Décret stocks



Covid-19 : l'arrivée des traitements

Décembre



# Chiffres clés 2021

## AGIR EN TOUTE TRANSPARENCE PAR LE DIALOGUE ET L'OUVERTURE



**89**  
**réunions**  
des comités scientifiques  
permanents



**1 262**  
**contributions et analyses**  
déontologiques



**5 115 289**  
**visiteurs uniques**  
sur le site de l'ANSM



**4 335**  
**sollicitations du service**  
d'accueil des usagers



**623**  
**DPI contrôlées**



**162**  
**actualités**  
et **10** communiqués de presse publiés



**88 067**  
**abonnés LinkedIn**  
et **40 800** abonnés Twitter



**4**  
**webinaires d'information et d'échanges**  
avec les professionnels de santé et les  
associations de patients et 5 avec les  
exploitants et industriels

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

## 25

### nouvelles SRE

avec une moyenne de 40 SRE en cours

#### MÉDICAMENTS



### 169 336

**cas d'effets indésirables**

ont été recueillis et enregistrés par les CRPV dont 34 822 hors vaccins Covid-19



### 40 999

**cas d'effets indésirables**

ont été déclarés par les laboratoires pharmaceutiques dont 38 343 hors vaccins Covid-19



### 70

**enquêtes de pharmacovigilance**

étaient en cours en 2021 avec 5 nouvelles enquêtes ouvertes



France rapporteur pour

### 186

**dossiers inscrits aux ordres du jour du Prac\***



### 5 159

**notifications spontanées**

de cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné ont été recueillies et enregistrées par les CEIP-A



### 30

**enquêtes d'addictovigilance**

étaient en cours en 2021 avec 6 nouvelles enquêtes ouvertes



### 1 815

**signalements d'erreurs médicamenteuses**

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



### 2 160

**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



### 1 798

**signalements de défauts qualité**

#### PRODUITS SANGUINS



### 6 281

**effets indésirables**

ont été déclarés en hémovigilance chez des donneurs de produits sanguins labiles



### 9 568

**effets indésirables**

ont été déclarés en hémovigilance chez des receveurs de produits sanguins labiles

#### DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO



### 20 492

**effets indésirables**

ont été déclarés en matériovigilance dont 776 reçus de patients et associations de patients



### 2 012

**effets indésirables**

ont été déclarés en réactovigilance

#### INSPECTIONS ET CONTRÔLES EN LABORATOIRE



### 623

**inspections**

ont été réalisées dont :

- 6 % d'inspections documentaires
- 3 % d'inspections inopinées
- 2 % d'inspections réalisées à l'étranger



### 4 249

**contrôles en laboratoire effectués**

\* Pour en savoir plus, consultez notre site internet, rubrique "Qui sommes-nous ? - Nos missions - Informer & échanger avec notre environnement - Participer aux instances internationales"

## FACILITER L'ACCÈS DES PATIENTS AUX TRAITEMENTS INNOVANTS



**277**  
**accompagnements scientifiques**  
**ou réglementaires** pris en charge  
via le Guichet innovation et orientation



**73**  
**avis scientifiques européens**  
attribués à la France



**51 096**  
**ATUn/AAC octroyées**  
et **28 876** patients inclus



**27**  
**nouvelles ATU de cohorte octroyées**  
et **7** avis favorable d'AAP rendus



**1 098**  
**patients**  
inclus dans l'expérimentation du  
cannabis médical



**855**  
**essais cliniques**  
autorisés pour les médicaments  
et **80** pour les DM et DMDIV



**636**  
**AMM et enregistrements** délivrés  
par l'ANSM (procédure nationale  
et procédures européennes décentralisées  
et de reconnaissance mutuelle)



**18**  
**dossiers d'AMM**  
en procédure centralisée attribués à la France



**France rapporteur ou co-rapporteur pour**  
**100 PIP\***  
(3<sup>ème</sup> position)



**La France est le**  
**1<sup>er</sup> État membre**  
libérateur de lots de vaccins sur les marchés  
français et européen

## AVANCER GRÂCE À NOS RESSOURCES



**129,9 M€**  
de budget



**94 %**  
des agents en télétravail



**915**  
**ETPT sous plafond**  
autorisés en budget initial  
portés à **935** ETPT sous  
plafond en budget rectificatif  
et **36** ETPT hors plafond



**+ de 148**  
**applications**  
exploitées chaque jour et réparties  
sur **320** serveurs

\* Pour en savoir plus, consultez notre site internet, rubrique "Qui-sommes-nous - Nos missions - Informer & échanger avec notre environnement - Participer aux instances internationales"

## DOSSIER SPÉCIAL COVID-19



**+ de 18 000**

**autorisations d'accès précoce**  
à des anticorps monoclonaux en  
traitement curatif ou préventif de la  
maladie Covid-19 ont été validées



Pour un total de

**+ de 123 millions**

**d'injections en France**

**128 510** cas de pharmacovigilance ont  
été recensés



# 2

AGIR EN TOUTE  
TRANSPARENCE  
PAR LE DIALOGUE  
ET L'OUVERTURE

---





---

Regard sur...	
Un nouveau service d'accueil, ouvert à tous.....	26
Concertation et pluridisciplinarité : les travaux de nos instances consultatives.....	28
Indépendance et impartialité : nos obligations déontologiques.....	32
Dialogue et partage de l'information avec nos parties prenantes.....	35
Une agence à l'écoute de ses usagers.....	40
Une mise à disposition proactive et progressive de nos données.....	42
Une forte activité juridique et réglementaire.....	44
Une implication renforcée dans les travaux européens et internationaux.....	45

---

# Regard sur...

## Un nouveau service d'accueil, ouvert à tous



**MOUNA HOUDON**

Directrice adjointe de la direction de la maîtrise des flux et des référentiels

Dans le cadre du programme "Action Publique 2022" et de sa politique d'ouverture et de transparence, l'ANSM a ouvert en avril 2021 un service d'accueil des usagers. Ses objectifs, ses cibles, son fonctionnement et ses premiers résultats, avec Mouna Houdon, directrice adjointe de la direction de la maîtrise des flux et des référentiels.

### Pourquoi avoir créé ce service d'accueil des usagers ?

*"Il est essentiel que les Français aient confiance dans les médicaments et qu'ils puissent obtenir des réponses fiables et rapides auprès d'un acteur de référence, dépositaire d'une expertise reconnue. Jusqu'à présent, nos différents services et directions étaient sollicités directement. Aujourd'hui, le service d'accueil des usagers est le point de contact privilégié entre l'Agence et ses publics. Courriers, appels téléphoniques, messages via le formulaire "contact" de notre site internet, tout converge vers ce service. Centraliser ainsi l'ensemble des demandes nous permet de les prioriser, de les traiter ou de les adresser à l'un de nos experts, d'y apporter une réponse dans les meilleurs délais et d'utiliser ces échanges comme une source d'information pour améliorer ou adapter nos communications. Le tout en gagnant du temps, en assurant la traçabilité et en améliorant l'écoute et le service apporté aux usagers<sup>[19]</sup>."*

### Par qui êtes-vous sollicités ? Comment sont traitées les demandes ? Qui répond ?

*"Les patients et les associations de patients représentent 70% des demandes, suivi des professionnels de santé (20%) et des industriels (2%), le reste représentant les autres catégories de publics (journalistes, parlementaires, etc.).*

*C'est dire à quel point la demande des particuliers est forte. Certaines de ces demandes, concernant des traitements individuels ou des situations particulières, sont renvoyées directement vers le médecin traitant. Pour toutes les autres, notre service apporte systématiquement une réponse aux questions simples ou récurrentes et, pour les plus complexes, nous interagissons avec nos experts internes. Depuis sa création, le service s'est étoffé via un redéploiement de ressources internes, il comptait 6 personnes fin 2021."*

[19] Lire aussi "Une agence à l'écoute de ses usagers", page 40.

## Combien de questions avez-vous reçues, sur quels sujets ?

*“En 9 mois, nous avons répondu à plus de 4 300 demandes : 61 % concernaient le Covid, 8 % étaient des déclarations d'effets indésirables et 5 % portaient sur l'expérimentation du cannabis médical. Pour répondre à l'ensemble de ces demandes, nous avons établi une bibliothèque de contenus construite avec chaque équipe experte du sujet au sein de l'Agence. Cette source, constituée avant l'ouverture du service, évolue en permanence, au fur et à mesure de l'actualité et des sollicitations. Par exemple sur le Covid, les nombreuses questions au départ sur l'efficacité*

*des vaccins ou la seconde dose ont été relayées par les effets indésirables (allergie, thrombose) ou les recommandations pour la vaccination des mineurs. Aujourd'hui, rien que sur le Covid, nous disposons de réponses à près de 120 questions sur 12 thèmes avec chacun 10 sous-thèmes. Nous partageons également nos réponses avec les équipes du ministère car nos réponses alimentent aussi la foire aux questions créée pour son site et le numéro vert du ministère. Elles nourrissent également le dossier dédié sur le site de l'Agence.”*

## Comment sont élaborées vos réponses ?

*“En interne, nous travaillons en étroite collaboration avec toutes les directions de l'Agence : nos échanges hebdomadaires avec certaines d'entre elles nous permettent de leur transmettre les éventuels signaux que nous détectons grâce à notre écoute et qui sont utiles à notre système de veille, et nous anticipons des réponses en fonction de l'actualité. Notre bibliothèque s'enrichit également de chaque réponse à une question complexe, ce qui nous permet alors de pouvoir informer rapidement et en direct, comme s'il s'agissait d'une question simple. Cela fait gagner du temps aux usagers mais aussi aux équipes internes.”*

## Comment mesurez-vous votre performance ?

*“Nous constatons, via les sujets que nous traitons, que nous sommes en prise directe avec les préoccupations des français, capables de nous adapter avec agilité pour être au cœur de l'actualité. Notre service prend directement en charge plus de 70 % des sollicitations, ce qui correspond aux objectifs que nous nous étions fixés avant ouverture. Sur les délais, nous avons déjà dépassé nos objectifs avec des réponses en 2 jours (au lieu de 4) pour les réponses simples. Et ce malgré la hausse permanente des demandes, mois après mois, avec des pics pouvant atteindre jusqu'à 900 demandes par mois.*

*Une enquête en cours via un institut de sondage nous permettra dès cet été d'évaluer les progrès*

*de l'Agence par rapport à 2019, date à laquelle nous avons réalisé une première enquête de satisfaction auprès de nos usagers. Cette enquête indiquait que notre "Accueil" était à améliorer afin d'optimiser la satisfaction des particuliers et la qualité de nos réponses et il devait également être élargi pour prendre en compte les sollicitations des industriels.*

*Notre service d'accueil est une des briques de notre volonté d'ouverture. Nous allons continuer à nous mobiliser pour une meilleure santé de nos concitoyens, et répondre à notre mission de service public avec réactivité, afin que notre accueil œuvre par la pédagogie et la transparence en faveur de la confiance envers les médicaments, dispositifs médicaux et autres produits de santé.”*

# 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.

En 2021, les instances consultatives de l'ANSM ont poursuivi leurs travaux et se sont adaptés à l'actualité avec la création de quatre nouveaux comités scientifiques temporaires.

Pour en savoir plus  
sur les instances consultatives



## Culture en France du cannabis à usage médical : création d'un comité scientifique temporaire (CST) afin de définir les spécifications de production<sup>[20]</sup>

Ce comité a été créé en août 2021. Sa mission : fixer les spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament, et notamment ses caractéristiques (composition, forme pharmaceutique, critères de qualité, contrôles appliqués et indications).

Ce CST est composé de représentants des différentes administrations impliquées (santé, agriculture, intérieur, économie), de l'ANSES, du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, de personnes qualifiées dans le domaine des plantes utilisées à des fins médicales et de l'actuel président du comité scientifique de suivi de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis.

Il rendra son avis en juin 2022.

Ainsi, sur proposition de la directrice générale de l'ANSM, un arrêté du ministre chargé de la Santé, précisera notamment les spécifications des médicaments à base de cannabis à usage médical, en complément du décret du Conseil d'état qui autorise sa culture et en précise les conditions dans la perspective de la création d'une filière de production française de cannabis médical<sup>[21]</sup>.

[20] Lire aussi "L'expérimentation de l'usage médical du cannabis", page 109.

[21] Le décret n°2022-194 du 17/02/2022 relatif au cannabis à usage médical, a été publié au Journal officiel de la République française le 18/02/2022.

## Risques associés à l'Isotrétinoïne : renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé

En mars 2021, l'ANSM a réuni un comité scientifique temporaire pluridisciplinaire pour renforcer l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques, notamment tératogène et psychiatrique, associés à l'isotrétinoïne, un médicament indiqué dans le traitement de l'acné sévère.

Au cours de la séance, dont les enregistrements vidéo sont disponibles sur la chaîne Dailymotion de l'Agence, le comité a auditionné des patients et des familles de patients ainsi que des médecins, pharmaciens et acteurs associatifs, afin de recueillir leurs propositions destinées à améliorer l'accès à l'information sur ces risques.

Sur la base de l'avis du comité, pour renforcer la sécurité d'utilisation de ce médicament, l'ANSM a ainsi recommandé l'instauration de deux consultations avant toute initiation de traitement (une consultation d'information suivie d'une consultation de prescription), la prescription d'une contraception d'urgence et des préservatifs de façon systématique en cas de contraception orale (œstro-progestative ou progestative) et un suivi médical mensuel de tous les patients.

## Comités français de la pharmacopée : nomination des 53 nouveaux membres

À la suite d'un appel à candidatures lancé par l'ANSM, les 53 nouveaux membres des trois comités français de la pharmacopée ont été nommés par la directrice générale de l'ANSM pour une durée de 4 ans.

Ils sont pharmaciens, médecins, ingénieurs, physico-chimistes, chimistes, biologistes, galénistes, vétérinaires et pharmacognostes.

Ils intègrent les comités :

- Produits biologiques et thérapies innovantes,
- Substances et préparations chimiques, pharmaceutiques et radiopharmaceutiques-galénique,
- Plantes médicinales, huiles essentielles et homéopathie.

Ces comités 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. Ces travaux s'inscrivent principalement dans un appui à l'élaboration de textes techniques destinés à être ensuite proposés au niveau de la Pharmacopée Européenne (ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé, en particulier les fabricants, fournisseurs de matières premières et autorités régulatrices du médicament).

## Comité d'information des produits de santé poursuite de ses travaux

Le comité d'information des produits de santé (CIPS) s'est réuni à 3 reprises en 2021 : le 6 avril, le 1<sup>er</sup> juillet et le 14 octobre. Les échanges ont notamment porté sur l'actualité liée au Covid-19, la campagne Médicaments et Grossesse<sup>[22]</sup>, la politique d'ouverture des données de l'ANSM<sup>[23]</sup>, l'information sur la surveillance des vaccins

anti-Covid-19, l'implication des parties prenantes et la préparation de la politique publique et de la campagne autour du mésusage. L'ensemble des comptes rendus de ces séances sont disponibles sur le site internet de l'Agence.

## Autre fait marquant

- Vaccins Covid-19 : création d'un comité scientifique temporaire afin d'analyser les événements thrombotiques rares atypiques<sup>[24]</sup>.



[22] Lire aussi "Regards sur... 1<sup>ère</sup> campagne de communication sur les médicaments et la grossesse", page XX.

[23] Lire aussi "Une mise à disposition proactive et progressive de nos données", page XX.

[24] Lire aussi " Dossier spécial Covid-19", page XX.

[25] Liste complète des CSP en annexe 4, page XX.

# Données 2021

## 89

réunions des comités  
scientifiques permanents<sup>(25)</sup>

## 33

réunions des comités  
scientifiques temporaires,  
organisées par 9 CST  
différents



Création de **4** nouveaux CST

- Renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques associés à l'isotrétinoïne,
- Culture en France du cannabis à usage médical – spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament
- Vaccins COVID et thromboses rares atypiques
- Evolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares

# COP 2019 2023

## Renforcer le caractère public des processus de décision

indicateur n°1



**1** audition publique et **4** webinaires réalisés  
(socle  $\geq 5$  - cible 8)

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

indicateur n°2



**100%** des SRE associent les parties  
prenantes dans le processus de gestion  
des dossiers  
(socle 75% - cible 80%)

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

indicateur n°4



Enquête sur la satisfaction des parties  
prenantes des comités permanents et  
temporaires volontairement  
reportée à 2022

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

indicateur n°21



**11%** de réduction du recours  
à l'expertise individuelle externe  
( $< 5\%$  / année précédente)

# 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.

En 2021, l'organisation de la déontologie, mise en place au sein de l'ANSM pour mettre en œuvre une politique de déontologie et en contrôler l'application, a évolué.

**Pour en savoir plus  
sur nos exigences déontologiques**



## **Contrôle déontologique : une organisation simplifiée et un référent extérieur au rôle renforcé**

L'ANSM a simplifié en 2021 ses procédures de contrôle déontologique tout en renforçant le rôle du référent déontologue. Cette réorganisation de la déontologie, proposée et approuvée lors de la séance du Conseil d'administration du 26 novembre 2020, a en particulier mis fin au mandat du comité de déontologie, instance consultative mise en place depuis 2012.

Repensée fin 2020 suite aux nouvelles modalités de la loi n° 2019-828 du 6 août 2019 de transformation de la fonction publique, la nouvelle organisation repose sur un service spécifiquement dédié directement rattaché à la directrice générale, piloté par le déontologue de l'établissement.

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. Carine Chevrier, conseillère d'État, a été désignée référente déontologue de l'ANSM,

par décision de la directrice générale entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> mars 2021, conformément à la délibération du Conseil d'administration du 26 novembre 2020 portant sur la réorganisation de la déontologie de l'ANSM. La fonction de référente déontologue de l'ANSM était auparavant assurée par Elisabeth Hérail, jusqu'à la nomination de Carine Chevrier en cette qualité.

La référente déontologue peut apporter à tout agent qui le demande des conseils utiles au respect des principes déontologiques de la fonction publique. Elle peut également être saisie 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.

Elle a 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.



## Prévention des atteintes à la probité : poursuite de la sensibilisation du personnel de l'ANSM

Le Conseil d'administration a adopté en mars 2020 une modification importante de la charte de déontologie de l'Agence : elle intègre les définitions relatives aux atteintes à la probité (corruption, trafic d'influence, prise illégale d'intérêts, favoritisme, détournement de fonds publics, concussion, délit d'initiés) ainsi que les sanctions encourues. Cette nouvelle charte de déontologie est ainsi conforme aux recommandations de l'Agence française anti-corruption, établies en application de la loi du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption, et à la modernisation de la vie publique (dite loi Sapin 2),

Une série de fiches pratiques accompagnent la nouvelle charte de déontologie et déclinent pour chaque type d'atteinte à la probité l'article du code pénal (ou du code monétaire et financier) y afférent, des exemples de situations appliqués au contexte de l'ANSM et la conduite à tenir pour les prévenir.

En mai 2020, cette charte, ainsi étendue à la prévention des atteintes à la probité, et ses fiches pratiques ont été publiées sur les sites intranet et internet de l'ANSM.

En juin 2020, dans le cadre du dispositif anti-corruption de l'ANSM, le service de déontologie a réalisé et diffusé un questionnaire d'auto-évaluation, simple et pédagogique. Tous les directeurs et managers de l'Agence peuvent ainsi apprécier leur niveau d'acquisition des différentes situations constituant une atteinte à la probité.

Au cours de l'année 2021, la sensibilisation du personnel de l'Agence à la prévention des atteintes à la probité s'est poursuivie avec la mise en place d'une formation dédiée à l'anti-corruption, obligatoire pour l'ensemble des managers. Dans les suites de cette formation, des ateliers pratiques, assurés par le service de déontologie, sont envisagés afin de permettre de répondre aux besoins et questions des agents sur ce sujet.

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

indicateur n°22



**97,3%** : taux de conformité issue du contrôle interne [Personnel / Expertise collégiale / Expertise ponctuelle] [socle 95% - cible 100%]

co 1 -19

c vi -19 c vi -19 c vii-19

#### Les opérations de contrôle interne de 2<sup>e</sup> niveau ont porté sur :

- la **conformité des DPI des personnels** présents dans l'organigramme au regard de leur obligation d'annualité et de publication,
- la **traçabilité de l'analyse des liens d'intérêts** devant être effectuée par les secrétariats d'instance préalablement à chaque séance de comité scientifique permanent et de la gestion de ces liens,
- l'évaluation, par les directions qui y font appel, des **risques de conflits d'intérêts** lors des désignations et sollicitations d'experts ponctuels.

soit **623 DPI** contrôlées.

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



- 213** Candidatures d'experts dont 190 nominations de membres d'instance et 23 sollicitations d'experts ponctuels et n l s
- 94** Dossiers de candidats lors de la phase de pré-recrutement

- 42** Demandes de participation à des manifestations extérieures
- 21** Dossiers de départs d'agents de l'ANSM
- 19** Dossiers d'internes en pharmacie
- 2** Demandes d'autorisations de cumul d'activités

#### RÉPARTITION CUMULÉE DES ANALYSES



- 657** Avis rendus portant sur l'expertise externe (54,5 %)
- 504** Avis rendus portant sur l'expertise interne (36,5 %)

- 95** Contributions suite à des demandes des directions de l'ANSM (8 %)
- 6** Contributions suite à des demandes institutionnelles (1 %)

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

L'ANSM est fortement mobilisée pour poursuivre son engagement en matière d'information de ses publics. Elle développe une approche plus pédagogique dans ses communications, poursuit une stratégie d'information de plus en plus proactive à travers notamment ses relations avec les médias et ses parties prenantes, et accentue sa présence sur les réseaux sociaux. Elle adopte aussi pour son personnel une stratégie de communication fondée sur une vision intégrée communication interne/communication externe qui participe fortement à l'engagement de ses collaborateurs.

Multiplication des réunions avec les professionnels de santé et les patients, lancement d'un comité d'interface avec les pharmaciens, d'un réseau de correspondants et d'un nouveau site internet, campagne inédite de sensibilisation sur les

médicaments et la grossesse... L'année 2021 aura été riche en actions pour consolider et renforcer les relations tissées depuis de nombreuses années entre l'ANSM et l'ensemble de ses parties prenantes, mais également pour sensibiliser de nouveaux publics.

Pour en savoir plus sur l'information des publics



## Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment ! Lancement de la toute première campagne de santé publique de l'ANSM<sup>[26]</sup>

Depuis de nombreuses années, l'Agence engage des actions de communication pour alerter les professionnels de santé et les femmes sur les risques liés à la prise de certains médicaments pendant la grossesse. Dans la poursuite de ces actions, l'ANSM a lancé en 2021 une campagne globale d'information sur le bon usage des médicaments au cours de la grossesse. Co-construite avec nos parties prenantes, cette campagne a pour objectif de sensibiliser largement sur les risques liés à la prise ou à l'arrêt de médicaments pendant la grossesse, avec comme finalité d'inciter les femmes au dialogue avec les professionnels de santé.

Portée par la signature fil rouge "Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment", la campagne a été conduite en 2 phases successives, d'avril à juin puis d'octobre à décembre 2021.

Que ce soit par la diffusion de vidéos, d'interviews de professionnels de santé, de témoignages de patientes, de plaquettes d'information, de bannières sur le web, de

publicités conversationnelles, de podcasts, d'une opération spéciale avec le magazine Parents et d'un travail étroit avec la presse pour la publication de dossiers, la conduite de cette campagne a permis de diffuser largement les messages.



[26] Lire aussi "Regards sur...1<sup>ère</sup> campagne de communication sur les médicaments et la grossesse", page 50.

## UN TOURNANT POUR L'ANSM

Cette campagne restera un temps fort pour l'Agence par l'investissement de territoires de communication inédits : en plus de l'activation des réseaux sociaux sur lesquels l'ANSM était déjà présente, 2021 a été marquée par l'ouverture de la première page Facebook thématique de l'Agence. La campagne s'est par ailleurs traduite par un partenariat avec trois influenceuses sur Instagram, afin d'être le plus en affinité avec la cible à toucher.

Les 900 collaborateurs de l'Agence ont également été pour la première fois impliqués pour qu'ils soient eux-mêmes partie prenante dans la promotion et la diffusion des messages clés de la campagne. Acteur, relais, ambassadeur... Un plan d'action en interne a été développé misant à la fois sur un accompagnement pédagogique sur les enjeux et le positionnement de la campagne (webconférence, quiz pédagogique, interviews, banderole) et une boîte à outils leur permettant de relayer la campagne et ses messages (signature électronique, incitation à partager les posts des réseaux sociaux).

## LA CAMPAGNE EN QUELQUES CHIFFRES

- Près de **32 millions** d'impressions<sup>[27]</sup> des bannières, publicités conversationnelles et vidéos sur l'ensemble de la période.
- **1,5 million de vues** de la vidéo courte de la campagne.
- Plus de **985 000 personnes** touchées par les posts Facebook et près de 2500 abonnés à la page.
- Environ **520 000 personnes** touchées *via* les trois instagrammeuses
- **13 800 écoutes** des podcasts réalisés avec Céline Mounier, directrice de la Surveillance de l'ANSM.
- **170 retombées presse**, avec plus de **12,65 millions** de personnes touchées.
- **136 000 affiches** diffusées aux professionnels de santé concernés.

## Des temps d'échange renforcés et co-construits pour répondre aux interrogations de ses parties prenantes

Afin de permettre à ses publics d'appréhender au mieux la mise en application de mesures réglementaires qui les impacteront fortement, l'Agence a multiplié en 2021 les réunions d'information et d'échanges, en particulier avec les professionnels de santé et les patients.

Trois réunions successives ont ainsi été dédiées à des volets spécifiques du décret relatif aux stocks de sécurité de médicaments destinés au marché français, entré en application le 1<sup>er</sup> septembre 2021.

En juin, la première réunion a proposé un décryptage général de ce décret, a expliqué les actions de l'Agence dans le cadre de sa mise en œuvre et a annoncé une consultation de tous les acteurs sur l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) de médicaments. La réunion suivante a permis de partager avec les professionnels de santé et les représentants de patients les résultats de la consultation et de leur présenter le contenu des lignes directrices des PGP. Enfin, en octobre, lors de la troisième rencontre du groupe, les échanges ont porté sur les critères guidant l'ANSM dans l'augmentation du stock de sécurité minimal de certains médicaments essentiels, au-delà des deux mois prévus par le décret, ou permettant de diminuer celui de quelques autres de ces médicaments.

2021 a également vu l'entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires le 1<sup>er</sup> juillet : les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont ainsi devenues des accès précoces (AP), accès compassionnels (AC) et cadres de

prescriptions compassionnelles (CPC)<sup>[28]</sup>. À cette occasion, la Haute Autorité de santé (HAS) et l'ANSM, toutes deux pleinement mobilisées dans la mise en œuvre de cette réforme, ont co-construit deux webinaires, diffusés en direct et disponibles en replay. Le premier, destiné aux industriels, visait à les orienter dans le nouveau dispositif afin qu'ils se familiarisent avec les nouveaux circuits et obligations. Le second, conçu pour les patients, associations et professionnels de santé, ambitionnait de leur apporter les premières clés de compréhension et de les orienter pour un accès renforcé à l'innovation thérapeutique.

Le grand nombre de participants à l'ensemble des webinaires organisés par l'ANSM marque bien l'appétence de ses parties prenantes pour ces moments de partage. La richesse des échanges et les nombreuses questions illustrent l'importance de développer ces moments dans les années à venir.

En interne, la stratégie de communication contribue largement à accompagner les objectifs de la stratégie d'ouverture de l'ANSM : placer le patient au cœur de ses décisions. Ainsi, tout au long de l'année, des webinaires dédiés aux collaborateurs ont accompagné les temps forts de son activité et les réformes du système de santé pour leur permettre de mieux comprendre leur environnement et se préparer au changement. Cette vision intégrée communication interne / communication externe est un levier qui participe fortement à l'engagement des agents.

[27] Une impression est l'unité de mesure utilisée pour quantifier le nombre d'expositions potentielles du message aux internautes.

[28] Lire aussi "Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires", page 106.

## Une agence au cœur des problématiques de société

En 2021, l'ANSM était au cœur d'un sujet de société majeur, qui concerne tant les femmes que les hommes : la contraception. Deux temps forts ont marqué la deuxième moitié de l'année, illustrant l'un et l'autre l'inscription de l'Agence dans le quotidien le plus intime des Français.

D'une part, à l'occasion de la Journée mondiale de la contraception le 26 septembre, l'Agence a actualisé les données d'utilisation des différentes méthodes de contraception féminine, qu'elle a rendues publiques au travers d'une communication commune avec Santé Publique France. L'opportunité de revenir sur l'ensemble des méthodes contraceptives disponibles en France<sup>[29]</sup>.

D'autre part, dans le cadre de ses activités de surveillance des produits de santé, l'Agence a dû prendre en décembre

une décision de police sanitaire pour suspendre la production, la vente et l'utilisation d'un anneau dit "de contraception masculine", nommé Andro-Switch<sup>[30]</sup>. En effet, tout objet ou méthode de contraception doit impérativement disposer d'un marquage CE, seul élément capable d'attester des garanties d'efficacité et de sécurité du dispositif. Au regard de l'intérêt pour la santé publique que pourrait représenter la contraception thermique masculine, l'ANSM a eu préalablement plusieurs échanges avec le fabricant de l'anneau afin de le guider dans les démarches à réaliser en vue de sa mise en conformité et lui expliquer sa décision. Des rencontres se sont également tenues avec les acteurs associatifs et les représentants des professionnels de santé travaillant sur le sujet.

## Un site internet rénové et modernisé, de nouveaux services d'information

Le 18 mars 2021, a été lancé le nouveau site internet de l'ANSM. Dix-huit mois ont été nécessaires pour repenser en profondeur sa structure, la navigation et la présentation de ses contenus. Il s'agissait en effet de proposer une nouvelle offre numérique capable de répondre à quatre grands enjeux : apporter une information de proximité facilement compréhensible par les publics de l'Agence, quels qu'ils soient, moderniser son image, valoriser sa mission de service public et simplifier l'accès aux démarches.

En cohérence avec la politique d'ouverture et de transparence de l'ANSM, les réflexions ont été menées en concertation avec ses parties prenantes : patients, professionnels de santé, pharmacovigilants, industriels et collaborateurs de l'Agence ont été mobilisés au travers de plusieurs ateliers destinés à imaginer "le site de demain". Il apparaissait essentiel de recueillir les besoins des utilisateurs du site pour mieux répondre à leurs attentes, mais aussi de s'inscrire dans les standards actuels du web et tourner la page d'un site vieux de plus de 10 ans.

Résultat : un cadre numérique plus clair, plus ergonomique, plus simple d'utilisation avec une information toujours plus accessible, sans compromis sur son exactitude. La refonte du site internet a de fait favorisé l'installation d'une nouvelle ligne éditoriale plus inclusive et pédagogique. La navigation y est plus intuitive et les contenus sont proposés avec différents niveaux de granularité et en différents formats, afin de répondre aux modes de consommation de l'information des internautes.

Deux nouveaux services d'information embarqués sur le site ont par ailleurs été mis en place en 2021 :

- une veille entièrement personnalisable, chacun peut créer un compte sur [ansm.sante.fr](https://ansm.sante.fr) et indiquer ses centres d'intérêts pour recevoir, tous les jours ou toutes les semaines, des emails ne proposant que les informations sélectionnées,
- une newsletter hebdomadaire qui propose chaque vendredi depuis octobre 2021 des morceaux choisis parmi les actualités de la semaine, issues du site et des réseaux sociaux de l'Agence.

Autant de solutions pratiques pour être informé selon ses attentes, sur la vie des produits de santé et celle de l'ANSM.



[29] Lire aussi "Utilisation des contraceptifs en France : poursuite du report des prescriptions des pilules contraceptives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération vers les pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération", page 56.

[30] Lire aussi "Andro-Switch - Contraception Masculine (Thermique) : suspension du dispositif", page 86.

## Communication interne : pivot de l'information et de l'animation du collectif

Dans la poursuite des actions engagées en 2020, de très nombreuses actions ont été consacrées à l'accompagnement de la vie quotidienne des équipes pendant la crise sanitaire dans le but de maintenir le lien social et de protéger la santé des agents.

Outil de référence en matière de communication interne, avec une moyenne de 11 500 consultations par jour et 253 000 par mois, le site intranet de l'ANSM a vu ses consultations bondir.

Dans le même temps, de nouveaux rendez-vous ont été créés pour fédérer les équipes autour d'événements en ligne, que les agents pouvaient retrouver en différé. 14 ont été organisés en 2021 sur des thématiques variées portant à la fois sur :

- le rôle de l'ANSM dans la lutte contre la pandémie de Covid-19.

- l'accompagnement des réformes (nouvelle organisation de l'ANSM, réforme de l'accès précoce et compassionnel), de situation sensible (verdict du procès du Médiateur) et de nouveaux enjeux de santé publique (cannabis médical, campagne de prévention sur les médicaments et la grossesse, politique des data).
- des thématiques propices à la réflexion et à la prise de recul pour mieux comprendre l'environnement dans lequel l'ANSM évolue (transformation du monde associatif, mal-information, nouveaux enjeux de société).

Au moment où la crise était plus apaisée, des actions sur site visant à resserrer le lien entre les agents ont également été mises en place : animation bar à smoothies au mois de juin, semaine du développement durable en septembre avec distribution de thermos pour se diriger vers une agence "O gobelet" et organisation de deux conférences, l'une sur le "manger durable" et la seconde sur la crise de la biodiversité avec Philippe Grandcolas, Directeur de l'Institut de Systématique, Evolution et biodiversité au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris.

## Lancement du comité d'interface avec les représentants des pharmaciens pour être au plus près de leurs besoins

Dans la poursuite des échanges engagés depuis de nombreuses années avec les pharmaciens, l'ANSM a créé en juillet 2021 un comité d'interface avec les représentants des pharmaciens que sont l'Ordre national des pharmaciens et les principaux syndicats pharmaceutiques, aussi bien officinaux (FSPF et USPO), qu'hospitaliers (SNPHPU, SYNPREFH).

Au même titre que les autres comités d'interface entre l'ANSM et ses parties prenantes, ce groupe a pour objectif de favoriser les échanges entre les représentants des pharmaciens et l'Agence, de permettre la contribution des pharmaciens à ses activités et missions, ainsi que mieux connaître et prendre en compte les attentes des pharmaciens.

Réunis à deux reprises depuis sa création, les membres du comité ont défini les modalités d'organisation ainsi que le programme de travail pour l'année 2022. Sur les sujets identifiés, quatre groupes (3 de travail et 1 de contact) ont notamment été constitués avec un objectif précis :

- sur la promotion du bon usage et la prévention du mésusage : comprendre les leviers et les freins au bon usage et proposer des mesures pour l'améliorer,
- sur les rappels de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : comment améliorer le processus de rappel en cas de défaut qualité, comment diffuser au mieux l'information des différents acteurs,
- sur les marques ombrelles : relancer les échanges sur les marques ombrelles, comment améliorer la sécurité des patients et éviter les confusions,
- et pour le groupe de contact sur les conditions de prescription et de délivrance : interroger au cas par cas les représentants des pharmaciens sur les mesures que souhaite prendre l'Agence, réfléchir à l'évolution de ces dispositifs pour être le plus efficace sur le terrain.

Les échanges déjà riches lors des deux premières séances montrent le caractère essentiel de ce comité.

## Le comité d'interface avec le Collège de la médecine générale poursuit son travail

Réuni à deux reprises cette année, le comité d'interface avec le Collège de la médecine générale a été l'occasion d'échanges sur plusieurs sujets d'actualité. La dernière réunion a également permis de définir le programme de travail de l'année 2022. Centré sur la promotion du bon usage, il permettra d'aborder des thématiques très diverses

comme les traitements de la douleur ou la pédiatrie et de réfléchir également aux leviers capables de prévenir le mésusage par les médecins généralistes et par leurs patients.

## Mise en place du réseau des correspondants médecins-pharmaciens

Dans le cadre des échanges menés au sein du comité d'interface avec le Collège de la médecine générale (CMG), il est apparu nécessaire de pouvoir solliciter directement l'avis des professionnels de santé de terrain, proches du quotidien des patients. C'est pourquoi l'ANSM a préparé en 2021 la mise en place d'un réseau composé de binômes de médecins généralistes et de pharmaciens, répartis sur l'ensemble du territoire.

Ce réseau des correspondants s'est constitué grâce au partenariat monté avec le CMG, la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO).

Le réseau sera mobilisé au travers d'enquêtes "flash", en réponse aux objectifs suivants :

- prospectifs d'une part, afin de mieux connaître les pratiques et les perceptions des professionnels de santé, ainsi que celles de leurs patients et ainsi adapter au mieux les dispositifs envisagés,
- rétrospectifs d'autre part, pour évaluer l'impact des décisions prises par l'Agence et leur applicabilité, et le cas échéant, identifier les difficultés rencontrées sur le terrain.

Le déploiement du réseau se poursuivra en 2022 avec la diffusion des premières enquêtes auprès des correspondants.

## Données 2021

**162 actualités et 10 communiqués de presse** publiés 

**11 newsletters** diffusées

**5 115 289 visiteurs uniques** sur [ansm.sante.fr](https://ansm.sante.fr)

+ de **3 000 000 de pages vues** sur le site intranet soit une augmentation de **21,6%** en un an

**4 webinaires d'information** et d'échanges avec les exploitants et industriels

**5 webinaires d'information** et d'échanges avec les professionnels de santé et les associations de patients

+ de **9 280 retombées média**

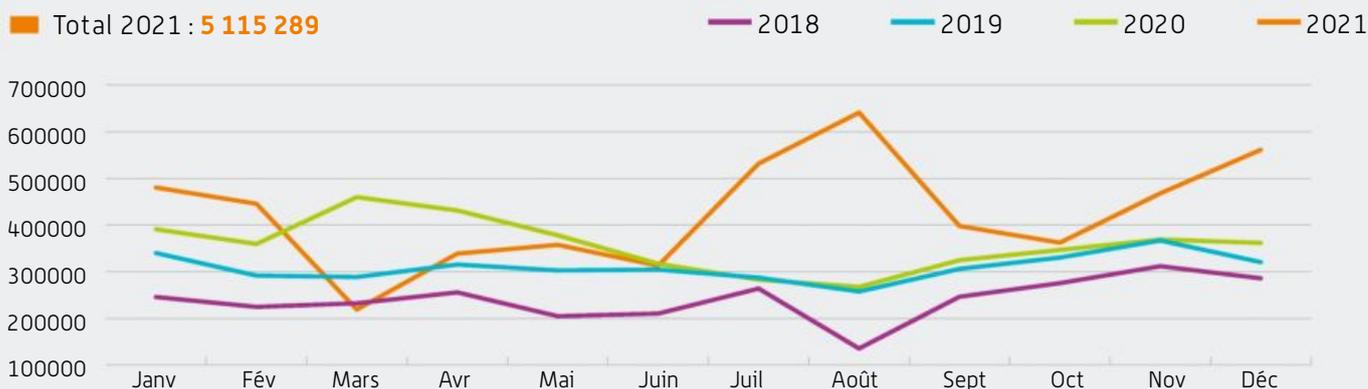
+ de **195 interviews** données

**40 800 abonnés sur Twitter** (+ 8 978 nouveaux abonnés, soit une augmentation de 22 % par rapport à 2020) 

**88 067 abonnés sur LinkedIn** (+20 858 nouveaux abonnés, soit une augmentation de 23 % par rapport à 2020) 

**2 810 abonnés sur Youtube** (+ 1 620 nouveaux abonnés, soit une augmentation de 57 % par rapport à 2020) 

### ÉVOLUTION DU NOMBRE DE VISITEURS DIFFÉRENTS<sup>(31)</sup> SUR LE SITE INTERNET DE L'ANSM



[31] Un visiteur unique = 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 usagers de l'ANSM (patients,

professionnels de santé, industriels, institutionnels...) et d'y apporter une réponse dans les meilleurs délais<sup>[32]</sup>.

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.

Données  
2021

## SOLLICITATIONS DU SERVICE D'ACCUEIL DES USAGERS

### Sujet des sollicitations



- 61% Covid-19
- 19% Autres sujets
- 8% Déclaration des effets indésirables
- 5% Expérimentation du cannabis médical
- 4% Risques de rupture de stock
- 3% Attestation de voyage pour les stupéfiants
- 1% Support SI des applications ANPV et RECANN

### Origine des sollicitations



- 75% Particuliers/patients
- 17% Professionnels de santé
- 6% Autres catégories d'usagers
- 2% Industriels

Plus de **80%** des demandes sont traitées dans un délai moyen de 2 jours.

[32] Lire aussi "Regard sur... Un nouveau service d'accueil, ouvert à tous", page 26.

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.

## L'INFORMATION DES PARLEMENTAIRES

En 2021, l'Agence a répondu à 32 questions écrites et 39 courriers parlementaires. Les principales questions des parlementaires ont porté sur :

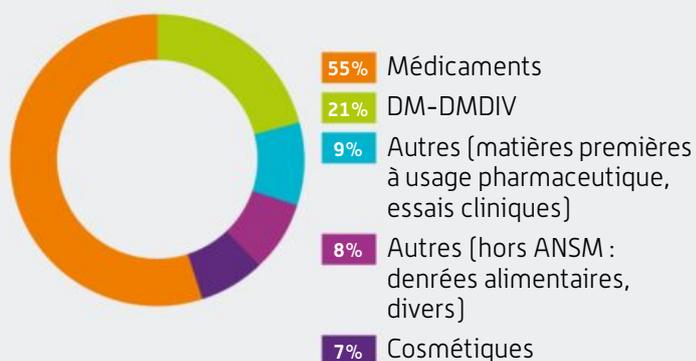
- **les ruptures de stocks** de certains médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les difficultés d'approvisionnement,
- **l'arrêt de commercialisation** de la pompe à insuline implantable MiniMed,
- **les difficultés rencontrées** par les patientes suite à la pose de l'implant contraceptif utérin Essure,
- **la lutte contre le Covid-19,**
- **la spécialité Lévothyrox**
- **l'accès aux traitements** de maladies rares ou traitements innovants (cancer du sein triple négatif, anticorps monoclonaux antiCGRP dans le traitement de l'algie vasculaire de la face, gliome de haut grade, mucoviscidose...),
- **les effets indésirables** de certains médicaments.

## DÉCLARATIONS DES SIGNALEMENTS FAITS PAR LES LANCEURS D'ALERTE

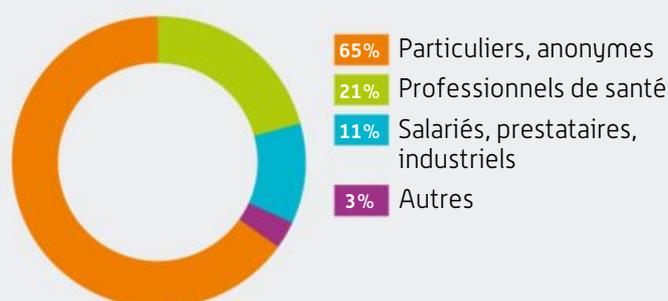
**313** signalements de lanceurs d'alerte reçus *via* l'adresse accessible depuis le site de l'ANSM [lanceur.alerte@ansm.sante.fr](mailto:lanceur.alerte@ansm.sante.fr) (dont 241 relevaient d'une autre procédure)

**251** signalements traités et clôturés (le reste étant toujours en cours de traitement)

### Catégorie de produits concernés par les signalements reçus



### Origine des alertes



Pour en savoir plus sur la déclaration des signalements



# Une mise à disposition proactive et progressive de nos données

Plus de facilité d'accès et de transparence, des données mieux partagées et valorisées, l'ANSM a concrétisé en 2021, avec des avancées significatives, sa politique volontariste de publications des 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 (CADA) pour les questions juridiques.

## L'ANSM et le Health Data Hub partenaires

pour faciliter l'accès aux données sur les produits de santé

L'ANSM et le Health Data Hub (HDH) ont signé en juin 2021 une convention-cadre pour favoriser le partage des données dont dispose l'ANSM et l'open source tout en garantissant la protection des données personnelles. L'objectif est double : faciliter pour tous l'accès aux données sur les médicaments et assurer une plus grande transparence. Ce nouveau partenariat encadre les projets déjà existants et les futurs projets communs entre l'ANSM et le HDH.

Parmi eux figure le projet ORDEI qui vise à partager et à valoriser les déclarations des effets indésirables des médicaments. Les usagers pourront ainsi trouver et visualiser, pour chaque médicament ou substance active, des chiffres clés :

le nombre de cas d'effets indésirables, leur % par sexe et âge, leur localisation par groupes d'organes, le taux de notification, etc.

ORDEI, porté par l'ANSM, est accompagné par le HDH dans le cadre de son premier appel à projets.

Pour en savoir plus sur l'ANSM et le Health Data Hub



Données  
2021

### DEMANDES D'ACCÈS AUX DOCUMENTS ADMINISTRATIFS DE L'AGENCE

173 demandes de transmission de documents administratifs reçues

avec 43 demandes relatives à la pharmacovigilance dont 17 ont porté sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19.

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

indicateur n°5

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

COVID-1

COVID 1

COVID-1

COVI - 9

Partage et valorisation des données de l'Agence :  
création d'un data office

En 2021, l'ANSM a créé un data office. Sa mission : concevoir, coordonner et développer des projets numériques, afin de partager et de valoriser les données de l'Agence tout en contribuant à sa transition numérique.

À la fois pépinière de projets innovants, laboratoire de preuves de concept (POC) et de produit minimum viable (MVP), organisé en structure agile et dotée d'expertises du numérique (design, data science, développement), le data office conçoit de A à Z des produits et services nouveaux autour des données de l'ANSM, tout en plaçant les usagers au cœur de la réflexion.

Son expertise s'appuie sur le partenariat avec le HDH mais aussi sur le programme d'Entrepreneurs d'Intérêt Général (DINUM et Etalab) à travers les défis DataMed et GDR Santé remportés par l'ANSM. À terme, le data office a pour but d'internaliser ces compétences pour renforcer ses effectifs et lancer d'autres projets numériques tout en coordonnant ceux déjà réalisés.

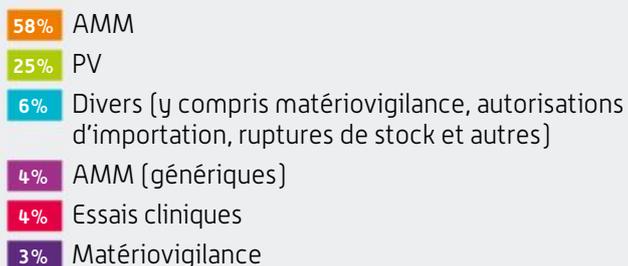
Parmi les projets 2021 :

- **Partage des données vers le grand public**

La plateforme en ligne data.ansm.sante.fr partagera les données autour du médicament. Elle permettra aux patients et aux professionnels de santé d'accéder à des données fiables et pédagogiques sur les erreurs médicamenteuses, les effets indésirables et les ruptures de stock de médicaments. Elle intègre les projets ORDEI, DataMed et eMed. Sa co-construction avec les patients, les professionnels de santé et les agents de l'ANSM a permis de relever les usages et de s'assurer que cette plateforme réponde aux besoins et à son ambition : permettre au plus grand nombre de s'informer autour du médicament et d'améliorer son usage.

- **Utilisation des données pour l'aide à la décision**

Porté par la seconde équipe d'Entrepreneurs d'Intérêt Général depuis septembre 2021, le projet GDR Santé vise à construire un outil d'aide à la décision dans les modalités de traitement des dossiers, selon un principe de gestion de risque sanitaire. Il répond à un double besoin : identifier les enjeux de risque et permettre une gestion coordonnée des actions à réaliser le cas échéant.



# Une forte activité juridique et réglementaire

L'ANSM a une activité juridique forte puisqu'elle produit plus de 80 000 décisions chaque année, de nature soit individuelle soit réglementaire pour certaines d'entre elles, particularisme à souligner pour un établissement public administratif. Elle participe par ailleurs à la

rédaction des textes 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<sup>[33]</sup>.

[33] Lire aussi le "Panorama des principaux textes européens et nationaux publiés en 2020", annexe 5, page 175.

Données  
2021

## CONTENTIEUX JUGÉS ET DÉCISIONS RENDUES

**60 nouvelles requêtes** (toutes juridictions confondues) liées aux décisions et activités de l'Agence.

**116 décisions ont été rendues** par la juridiction administrative et 1 décision par le Tribunal judiciaire de Paris pour une voie de fait liée à la vaccination contre le Covid-19.

**94 % des contentieux introduits** se sont conclus par une décision favorable à l'Agence.

Secteur	Domaine d'activité	2018	2019	2020	2021
Dispositif médical	Publicité	3	0	1	0
	Mise sur le marché	0	0	0	3
	Matéiovigilance	0	0	0	0
Etablissement pharmaceutique	Bonnes pratiques de distribution	0	0	2	1
	Obligations de service public	5	0	0	2
	Bonnes pratiques de fabrication	-	-	1	0
Médicament	Publicité	1	1	0	0
	Rupture de stock	1	2	2	0
Matière première à usage pharmaceutique	Bonnes pratiques de fabrication	0	0	1	0
<b>Total</b>		10	3	7	6
<b>Montant total (euros)</b>		989 123	264 175	1 269 235	508 048

# 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 et des dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro* de qualité, sûrs et efficaces, indépendamment de leur lieu de fabrication et de leur procédure d'autorisation. Pour ce faire, 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'ANSM 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).

En 2021, au niveau européen, l'Agence a notamment activement contribué à la mise en œuvre des nouveaux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux (2017/745) et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (2017/746) au sein du MDCG. Au niveau international, l'ANSM a apporté son expertise pour harmoniser les processus de formation et de qualification des inspecteurs.

**Pour en savoir plus sur la participation de l'ANSM aux instances européennes et internationales**



## Nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : participation active de l'ANSM à la coordination européenne

La réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux a été profondément révisée en 2017. Ces réflexions ont donné lieu à deux textes : le règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux est entré en application le 26 mai 2021 ; le règlement européen 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* entrera lui en application le 26 mai 2022. Ces 2 règlements constituent une évolution importante pour renforcer la sécurité des DM et des DMDIV dans l'intérêt des patients.

Ainsi, la réglementation européenne sur les dispositifs médicaux est renforcée dans plusieurs domaines.

Les exigences qui incombent aux industriels avant la commercialisation d'un dispositif médical ont été accentuées. Il s'agit notamment de l'obligation de mettre en place des évaluations et des investigations cliniques pour s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation de ces dispositifs au bénéfice du patient. Les procédures d'habilitation des organismes notifiés en charge d'émettre les certificats de marquage CE et la surveillance du marché

après commercialisation ont été sensiblement modifiées. Enfin, les règlements européens s'articulent autour d'Eu-damed, la base de données européenne des DM et DMDIV. En particulier les enregistrements des acteurs, des dispositifs médicaux et des incidents de vigilance se feront au niveau européen et ne seront plus reçus au niveau national. Aussi, l'ANSM conduit un projet inter-directions d'adaptation de ses outils informatiques à ces nouvelles modalités de mise à disposition des données.

L'ensemble de ces exigences visent à sécuriser l'utilisation des dispositifs médicaux tout en favorisant l'accès à l'innovation pour offrir de nouvelles solutions de prises en charge des patients. Le nouveau règlement prévoit également des moyens dédiés pour une meilleure collaboration européenne.

## Développement de la PIC/S Inspection Academy : harmonisation des processus de formation et de qualification des inspecteurs

Membre du bureau exécutif du *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), l'ANSM assure la présidence du sous-comité formation, notamment en charge de la *PIC/S Inspection Academy* (PIA), qui a connu des développements majeurs en 2021.

Cette plateforme virtuelle, en cours de déploiement, vise à harmoniser les processus de formation et de qualification des inspecteurs des 54 autorités compétentes en matière d'inspection des bonnes pratiques de fabrication (médicaments et principes actifs) participantes au PIC/S. Il s'agit de faire former les inspecteurs par les inspecteurs. Cette PIA est une des clefs indispensables pour le développement de

la reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection telle qu'elle a été définie par l'*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), structure à laquelle appartient l'ANSM.

En 2021, un modèle de qualification des inspecteurs a été défini (sur la base de celui de l'ANSM) et des modules de formation ont été mis à disposition ou sont en cours de développement comme ceux relatifs à ICH Q9 et ICH Q12. L'Agence a apporté une contribution significative aux ressources spécifiques mises en œuvre pour la PIA, en termes de ressources humaines et financières.

## Autres faits marquants

- Réélection en 2021 d'un représentant de l'ANSM comme vice-président du comité exécutif du réseau du CAMD, au sein duquel l'Agence tient une place active et dispose de trois représentants.
- L'ANSM a poursuivi en 2021 le pilotage de la *Task Force on Certification Capacity Monitoring* dont elle avait été à l'initiative en 2020 pour rassembler des données et suivre l'évolution des capacités et des besoins en certification des DM et DMDIV en Europe. Associée à la Commission européenne, cette Task Force a notamment permis de lancer de grandes enquêtes auprès des industriels et des organismes notifiés. Un des résultats notables a été l'obtention de données chiffrées sur les capacités en certification des DMDIV. Ces données ont alimenté la proposition de la Commission européenne parue à l'automne 2021 d'amender le règlement 2017/746 pour adapter les dispositions transitoires pour certains DMDIV.
- L'Agence contribue à la définition et à la défense des positions françaises dans les négociations européennes sur les divers règlements qui touchent le secteur des DM et des DMDIV. Ce travail est réalisé en coordination avec le ministère chargé de la Santé, le Secrétariat général des affaires européennes et la Représentation permanente de la France auprès de l'Union européenne. L'année 2021 a notamment été marquée par la négociation des règlements du "paquet santé", en particulier celle du règlement élargissant le mandat de l'EMA.

## Garantir la stratégie de soutenabilité des activités européennes

indicateur n°17



### 1,80

Ratio des recettes et des dépenses engagées dans l'activité européenne  
(cible  $\geq 1,3$ )



## Données 2021



- 11** réunions de chacun des comités européens CHMP, CAT, PRAC, COMP, PDCO, HMPC, CMDh, SAWP en visioconférence

---

- 4** réunions plénières des chefs d'agence HMA en visioconférence

---

- 4** réunions du Conseil d'administration de l'EMA en visioconférence

---

- 2** réunions plénières du réseau des autorités compétentes en charge des dispositifs médicaux (CAMD) en visioconférence

---

- 33** réunions virtuelles du Groupe de coordination des dispositifs médicaux (MDCG) et de ses 13 groupes de travail

---

- 6** réunions internationales sur la sécurité des dispositifs médicaux en visioconférence

---

- 5** réunions plénières du réseau des autorités compétentes en charge des produits sanguins labiles (*Competent Authorities for Human Blood and Blood Components*)

---

# 3

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

---





---

Regards sur...	
1 <sup>ère</sup> campagne de communication sur les médicaments et la grossesse.....	50
Situations à risque élevé : 25 nouvelles en 2021.....	52
La surveillance des médicaments.....	54
La surveillance des produits sanguins.....	75
La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> .....	78
La surveillance des autres produits de santé.....	88
L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé.....	89
Le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire.....	96

---

# Regards sur...

## 1<sup>ère</sup> campagne de communication sur les médicaments et la grossesse



**Jeanne Stirnweiss**

chargée d'information,  
direction de la communication  
et de l'information



**Émilie Vittaz**

évaluatrice, Cellule reproduction,  
grossesse et allaitement,  
direction de la surveillance

En juin 2021, l'ANSM a lancé sa première campagne d'information : "Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment !". Dans la poursuite de ses actions de prévention, cette campagne de santé publique implique toutes les parties prenantes pour alerter sur le bon usage des médicaments au cours de la grossesse. Zoom sur sa genèse et sa co-construction pour amplifier son impact avec Jeanne Stirnweiss (chargée d'information, direction de la communication et de l'information) et Emilie Vittaz (évaluatrice, Cellule reproduction, grossesse et allaitement, direction de la surveillance).

### Pourquoi cette campagne ?

**Jeanne Stirnweiss :** "Pendant la grossesse, toute exposition de la mère et de son enfant à des médicaments peut avoir des conséquences graves. Toute prise de médicament doit donc être contrôlée, qu'il s'agisse de poursuivre un traitement pour une maladie chronique ou de traiter un mal ponctuel comme par exemple une douleur de dos.

900 000 femmes enceintes par an sont concernées en France. C'est un véritable enjeu de santé publique car nos enquêtes d'opinion ont révélé une méconnaissance des conséquences potentielles des médicaments et donc des comportements à risque. Seules 3 femmes sur 10 se disent suffisamment informées sur les risques liés aux médicaments pendant la grossesse."

**Emilie Vittaz :** "Une femme enceinte se fait prescrire 9 médicaments en moyenne en France au cours de sa grossesse, selon les résultats d'une étude publiée en 2017, contre 2 ou 3 en Italie ou en Finlande. 9 femmes sur 10 se font prescrire au moins un médicament au cours des 9 mois.

L'enquête d'opinion réalisée dans le cadre de la campagne a montré des comportements à risque préoccupants qui se sont aggravés avec le Covid-19. Certaines questions que nous avons posées un an après le début de la pandémie l'illustrent : en 2020, 36% des femmes ayant un projet de grossesse en ont informé leur médecin contre 50% en 2019 ; une femme sur trois a reporté ou annulé un rendez-vous de suivi de grossesse en 2020 contre 54% un an auparavant. Enfin, 79% déclaraient savoir qu'un médicament peut avoir des conséquences sur l'enfant - même des années plus tard - contre 87% en 2019. Ce qui montre que les femmes avaient des bonnes intuitions mais qu'elles n'étaient pas ancrées."

## Pourquoi mener une 1<sup>ère</sup> campagne de sensibilisation générale ?

**JS :** *“Notre volonté était de sensibiliser globalement la population à ce risque, au-delà des actions déjà menées notamment auprès des médecins généralistes avec le Collège de la médecine générale. C’est effectivement une première pour l’Agence qui avait jusque-là ses actions de communication sur des produits spécifiques.”*

**EV :** *“En 2017, nous avons créé une entité pluridisciplinaire, dédiée à la problématique des médicaments au cours de la grossesse au sein de la direction de la surveillance. Cette même année, une session plénière du congrès national de la médecine générale et une plaquette pour les médecins généralistes ont constitué la première pierre de notre action pour sensibiliser à ces risques. Mais, compte tenu des opinions, des idées fausses et des comportements, il fallait alerter plus largement les futurs parents, leur entourage familial et amical, les sages-femmes, les pharmaciens, les dentistes, les kinésithérapeutes, toutes celles et ceux qui peuvent*

*inciter une femme enceinte à se poser la question de prendre ou non un médicament et à ne pas décider seule. Il fallait également pousser au dialogue car il ne s’agit surtout pas d’interdire lors de cette période la prise de tout médicament. S’il faut arrêter le tabac ou l’alcool, il ne faut pas stopper un traitement pour une maladie chronique par exemple sans avis médical. Pour chaque médicament, même ceux jugés anodins présents dans son armoire à pharmacie, le bénéfice et le risque doivent être analysés. Il faut également inciter à poser la question à un professionnel de santé à chaque stade de la grossesse - voire même avant - car le risque existe dès le premier trimestre de grossesse. Sur ce point, nous devions contrer une idée fausse : seulement 10% des femmes parlent de leur grossesse à leur généraliste lors du 1<sup>er</sup> trimestre, ignorant qu’un médicament peut provoquer une malformation majeure des organes du fœtus et impacter la santé à long terme de l’enfant.”*

## Comment avez-vous construit et diffusé cette campagne ?

**JS :** *“Notre objectif était de diffuser les messages et les outils les plus concrets et pratiques possible. Pour les co-construire, nous avons mobilisé toutes les parties prenantes concernées : médecins généralistes, gynécologues, sages-femmes, pharmaciens, associations de patients. Deux cibles ont été distinguées : d’une part les professionnels de santé, d’autre part le grand public. Les messages et les outils ont été adaptés à chacune. Notre réflexion collégiale a permis de définir les quatre règles d’or à suivre, ainsi que l’ensemble d’un dispositif très innovant, diffusé en deux vagues<sup>[34]</sup>.”*

**EV :** *“Ces règles d’or sensibilisent et informent sur les quatre risques majeurs encourus si une femme enceinte ne dialogue pas avec un professionnel de santé avant toute prise de médicament. Il est aussi important de savoir anticiper car certains traitements peuvent persister dans l’organisme pendant longtemps voire plusieurs années. Il faut impérativement oublier l’automédication et demander un avis, et ce même*

*pour les produits qui nous semblent naturels comme les huiles essentielles. Il est indispensable, en cas de maladie chronique, de ne pas arrêter de soi-même un traitement au risque de déséquilibrer sa maladie. Enfin, informer tous les professionnels de santé consultés est essentiel pour bénéficier de la meilleure prise en charge au regard de la grossesse.”*

**JS :** *“Outre notre plan de communication externe incluant pour la première fois de l’achat d’espace, un plan de communication interne sans précédent a été mis en œuvre. Acteurs, relais, ambassadeurs... les 1 000 collaborateurs de l’Agence ont été impliqués via un accompagnement pédagogique sur les enjeux et le positionnement de la campagne (webconférence, quiz pédagogique, interviews, banderole) et une boîte à outils leur a permis de relayer les messages (signature électronique, incitation à partager les posts des réseaux sociaux), avec une attention particulière portée à la page Facebook, outil majeur de diffusion de la campagne et nouveau moyen de communication pour l’ANSM.”*

## Avez-vous atteint votre objectif ?

**JS :** *“Les résultats sont en effet très satisfaisants car sensibiliser est un préalable pour créer un réflexe. Mais nous savons aussi que pour modifier efficacement les comportements, la répétition est indispensable. C’est déjà pour cette raison que nous avons diffusé cette campagne en deux phases cette année, en faisant évoluer de l’une à l’autre notre dispositif, et que nous échangeons en permanence sur la page Facebook dédiée que nous avons lancée. C’est aussi pour ancrer ce réflexe et à terme de nouveaux comportements que nous avons déjà programmé un prolongement de cette campagne en 2022, avec un focus sur l’allaitement.”*

**EV :** *“Notre cible évolue chaque année, avec 900 000 nouvelles femmes enceintes, ainsi que les moyens d’attirer leur attention via notamment les réseaux sociaux. À tous, nous devons faire comprendre qu’il ne faut ni prendre, ni arrêter un médicament sans avis. Pour mesurer si nos règles d’or ont bien été entendues, nous avons donc prévu de refaire fin 2022 et régulièrement notre enquête d’opinion. Parallèlement, nous allons donc continuer à co-construire avec toutes nos parties prenantes nos messages afin qu’ils soient les plus justes et permettent ainsi à toutes les femmes en attente d’un enfant de vivre une grossesse épanouie, en toute sécurité.”*

[34] Lire aussi “Enceinte, les médicaments, c’est pas n’importe comment !” : lancement de la toute première campagne de santé publique de l’ANSM, page 35.

# SITUATIONS À RISQUE ÉLEVÉ (SRE) : 25 nouvelles en 2021 parmi les 40 suivies

En 2021, environ 40 SRE ont été suivies dont 25 nouvelles. Certaines ont porté sur des sujets particulièrement sensibles : tension en immunoglobulines humaines polyvalentes<sup>[35]</sup>, anneau contraceptif masculin Andro-switch<sup>[36]</sup>, rappel mondial de certains appareils de ventilation Philips<sup>[37]</sup>, suspension de marquage CE des stérilets Ballerine<sup>[38]</sup>, 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 sur de multiples thématiques.

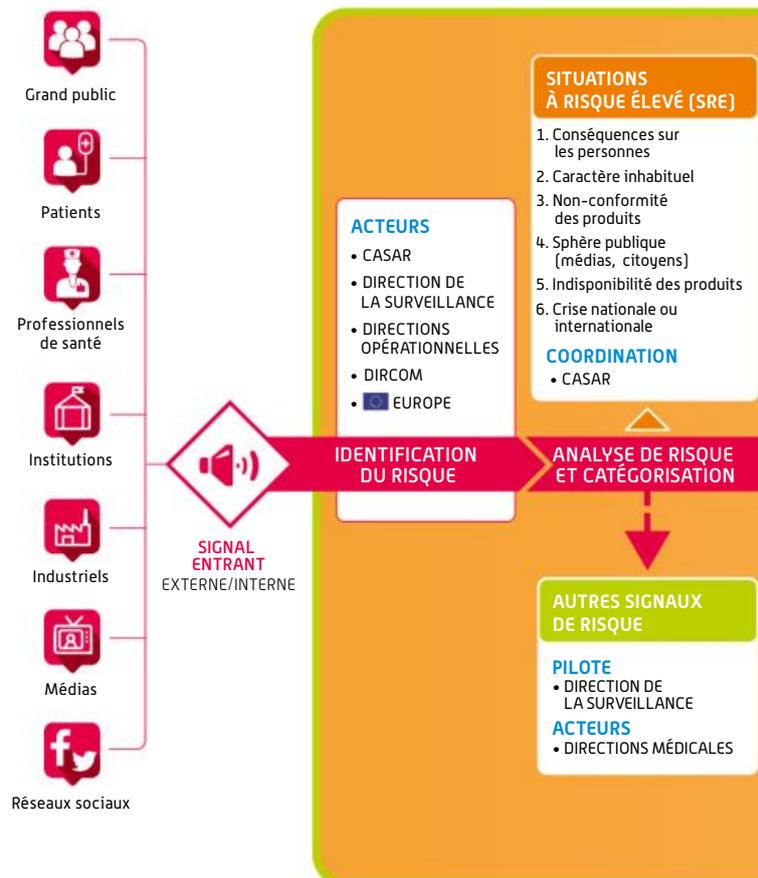
Cette gestion du risque se caractérise plus particulièrement par les actions suivantes :

- 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 conformément à la stratégie d'ouverture de l'ANSM.

Une SRE est ainsi définie comme la survenue d'un événement 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).

FAIRE DE LA GESTION DU RISQUE,  
LE PRINCIPE D'ACTION COMMUN  
À TOUTES NOS DÉCISIONS

## GESTION D'UNE SITUATION À RISQUE ÉLEVÉ (SRE)



[35] Lire "Tension en immunoglobulines polyvalentes (Ig) : gestion d'une situation sanitaire exceptionnelle", page 63.

[36] Lire "Andro-Switch – Contraception Masculine [Thermique] : suspension du dispositif", page 86.

[37] Lire "Ventilateurs PHILIPS : information intensive auprès des parties prenantes, coordination européenne et décision de police sanitaire", page 79.

[38] Lire "Publication de recommandations à destination des femmes et des professionnels de santé suite à la suspension de marquage CE des stérilets IUB Ballerine", page 80.

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

indicateur n°6



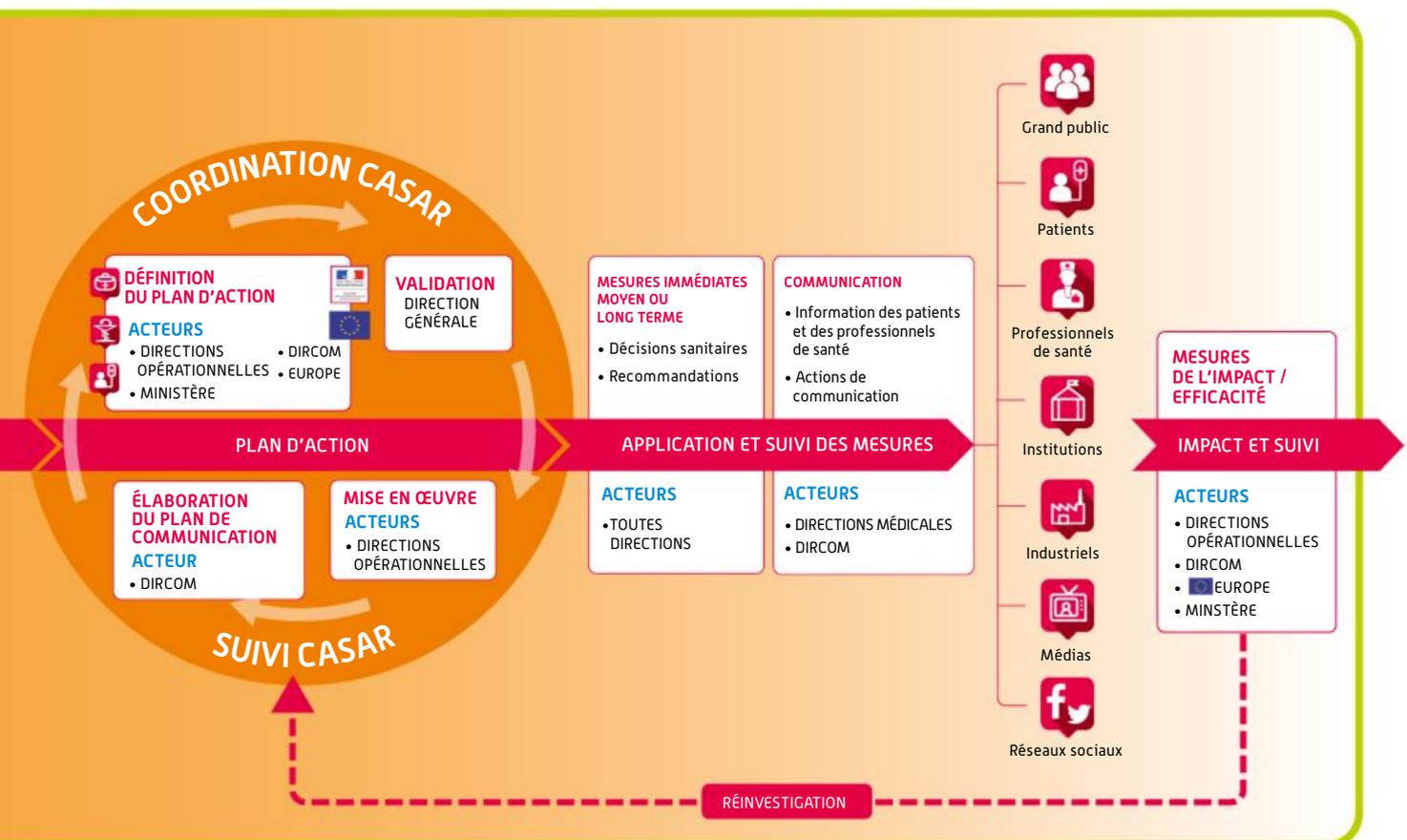
**98 % des plans d'actions réalisés**  
[Socle 80% - cible 100%]

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 événement 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.

Au sein de l'ANSM, le CASAR (ou Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques) est en charge de la coordination interne des situations sanitaires les plus sensibles et du développement de l'approche par les risques. Il est chargé d'anticiper et de

coordonner tous les événements susceptibles de devenir des SRE, que ces situations soient issues des signalements reçus ou des données et des informations qui ont été recueillies.

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. Le CASAR est en charge d'organiser la concertation en interne, d'établir rapidement les mesures immédiates de réduction des risques et de définir un plan d'action.



# 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'infirmier. Des échanges avec les réseaux de vigilances, les représentants des patients et des professionnels de santé, sont réalisés tout le long du processus d'évaluation des signaux.

En complément, l'ANSM 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.

Par ailleurs, l'ANSM assure la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments "essentiels" 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 2021, cette surveillance continue a conduit l'Agence à prendre de nouvelles mesures ou des mesures complémentaires à celles déjà existantes : l'année a été rythmée de recommandations, alertes, rappels, informations, nouvelles conditions de prescription et autres mises à jour.

Par ailleurs, sur fond de gestion de la crise Covid, 2021 a été marqué par de grandes avancées dans la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), avec notamment le stock de sécurité de 422 médicaments portés à 4 mois.

## Pour en savoir plus sur la surveillance des médicaments



## L'identification et le traitement des signaux

### LUTERAN ET LUTENYL ET RISQUE DE MÉNINGIOMES : REVUE INITIÉE À LA DEMANDE DE L'ANSM

En septembre 2021, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a initié une réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de noméggestrol et chlormadinone. Ces substances sont utilisées, seules ou en combinaison avec des œstrogènes, dans certaines affections gynécologiques telles que l'endométriose et les troubles menstruels, ou bien comme contraceptifs.

Cette revue, initiée à la demande de l'ANSM, a été lancée suite aux résultats de deux études épidémiologiques conduites en France, dont l'objectif était de déterminer le risque de méningiome associé à l'exposition à ces médicaments.

Des mesures nationales pour réduire ce risque ont déjà été prises dans l'attente des conclusions de cette revue européenne attendues pour juillet 2022.

### CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE 5-FU OU CAPÉCITABINE : DES POP-UPS POUR ALERTER PHARMACIENS ET MÉDECINS SUR L'OBLIGATION D'UN DÉPISTAGE AVANT TOUT TRAITEMENT

L'ANSM a souhaité que les médecins et les pharmaciens concernés puissent disposer d'un outil capable de les alerter, en situation, *via* un message automatique ciblé, leur rappelant l'obligation de dépistage avant toute mise sous traitement par des chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine. Cette décision a été prise au regard des dernières données disponibles issues du rapport d'enquête nationale présenté à la formation expertise du CSP surveillance des médicaments et pharmacovigilance du 29 juin 2021. Après validation le 16 septembre 2021 par le Collège de la HAS, des messages d'information spécifiques ont été publiés sur le site de la HAS, en vue de leur intégration dans les logiciels certifiés d'aide à la dispensation (LAD) ou à la prescription (LAP). Ce dispositif, avec activation d'un message d'alerte, correspond à un système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM).



## VITAMINE D CHEZ L'ENFANT : RECOURIR AUX MÉDICAMENTS ET NON AUX COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES POUR PRÉVENIR LE RISQUE DE SURDOSAGE

Des cas de surdosage à la vitamine D ont été rapportés chez des jeunes enfants, suite à la prise de compléments alimentaires enrichis en vitamine D. Ces cas se manifestent par une hypercalcémie (taux excessif de calcium dans le sang) qui peut avoir des conséquences graves, telles qu'une atteinte rénale à type de lithiase / néphrocalcinose (dépôt de calcium dans le rein).

En conséquence, en collaboration avec les sociétés savantes de pédiatrie, le collège national des sages-femmes, les centres antipoison et l'Anses, l'ANSM a alerté les professionnels de santé et les parents sur le risque de surdosage associé à la prise de compléments alimentaires à base de vitamine D par des enfants, et notamment des nourrissons.

Pour prévenir ce risque, il a été demandé aux professionnels de santé et aux parents de :

- privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires,
- contrôler les doses administrées (vérifier la quantité en vitamine D par goutte),
- ne pas multiplier les produits contenant de la vitamine D.



## MÉTHADONE ET RISQUE DE DÉCÈS CHEZ L'ENFANT OU L'ADOLESCENT EN CAS D'INGESTION ACCIDENTELLE

Suite à l'identification de deux nouveaux cas de décès chez des enfants, victimes d'intoxication après ingestion accidentelle de méthadone, l'ANSM a publié :

- un rappel des règles générales de bon usage des médicaments contenant de la méthadone et des risques associés à l'utilisation de ces produits, avec renvoi vers les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) de ces médicaments ;
- des informations aux patients permettant de réduire le risque d'ingestion accidentelle chez l'enfant ou l'adolescent comprenant : la description de mesures visant à empêcher l'accès à ces produits, les signes d'intoxication et des informations concernant la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle (toujours prescrire ou proposer un kit de naloxone au patient sous méthadone).



- des informations de bon usage, de précaution d'emploi et de stockage, de conduite à tenir en cas d'ingestion accidentelle, à communiquer aux patients par les professionnels de santé à chaque prescription et dispensation.



## UTILISATION DES CONTRACEPTIFS EN FRANCE : POURSUITE DU REPORT DES PRESCRIPTIONS DES PILULES CONTRACEPTIVES DE 3<sup>ÈME</sup> ET 4<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATIONS VERS LES PILULES DE 1<sup>ÈRE</sup> ET 2<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATIONS

À l'occasion de la journée mondiale de la contraception le 26 septembre, l'ANSM a publié en collaboration avec Santé Publique France une actualisation des données d'utilisation des contraceptifs en France sur la base des données de vente du GIS EPI-PHARE.

L'actualisation de ces données de ventes a permis de constater que le report des prescriptions des pilules contraceptives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations vers les pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations entamé en 2013 s'est poursuivi.

Depuis 2018, la répartition de l'utilisation entre les pilules contraceptives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et celles de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations s'est stabilisée. Elle est aujourd'hui respectivement de 14% et 86% sur la totalité des contraceptifs oraux combinés (COC) vendus.

Les dernières données de ventes confirment que les femmes et les prescripteurs privilégient les pilules contraceptives qui présentent les risques thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) les plus faibles (contraceptifs oraux de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel associés à un dosage faible en œstrogènes [20 µg]).

Par ailleurs, la vente des contraceptifs oraux (progestatifs seuls ou combinés à un œstrogène) est en baisse régulière depuis 10 ans (environ -12%). Plus particulièrement, la baisse des contraceptifs oraux combinés est d'environ 33% alors que la part des progestatifs seuls est croissante.

Concernant les autres méthodes hormonales, comme les dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel (Mirena, Jaydess et Kyleena) et les implants à l'étonogestrel (Nexplanon), les chiffres des ventes sont stables depuis 10 ans.

Par ailleurs, les ventes de DIU au cuivre sont en nette progression depuis une dizaine d'années, avec un doublement des ventes sur cette période.

Il est à noter également que les ventes des anneaux vaginaux (Etoring, Nuvaring) ont diminué depuis dix ans, avec une baisse des ventes d'environ 50%.

Le paysage contraceptif en France a été modifié depuis 2013, les tendances observées depuis 2016 dans l'enquête "baromètre social" de Santé Publique France se poursuivent et s'inscrivent dans la durée avec une diminution du recours aux contraceptifs oraux et un choix plus diversifié des femmes vers les dispositifs intra-utérins au cuivre notamment.

## AUTRES FAITS MARQUANTS

- **Traitement de l'acné sévère** : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'Isotrétinoïne<sup>[39]</sup>.

- **Estramustine (Estracyt)** : l'ANSM restreint l'indication thérapeutique et modifie les conditions de prescription et de délivrance (CPD).



- **Venetoclax** : actualisation des recommandations concernant le syndrome de lyse tumorale (SLT) chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.



- **Méthotrexate haute dose et néphrotoxicité** : rappels des principes généraux de prévention et de prise en charge à appliquer.



- **Réforme sur l'accès précoce et l'accès compassionnel** : mise à jour de la FAQ sur la pharmacovigilance.



- **Vasoconstricteurs par voie orale** : l'ANSM renforce l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs.



[39] Lire "Risques associés à l'Isotrétinoïne : renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé", page 29.

## LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

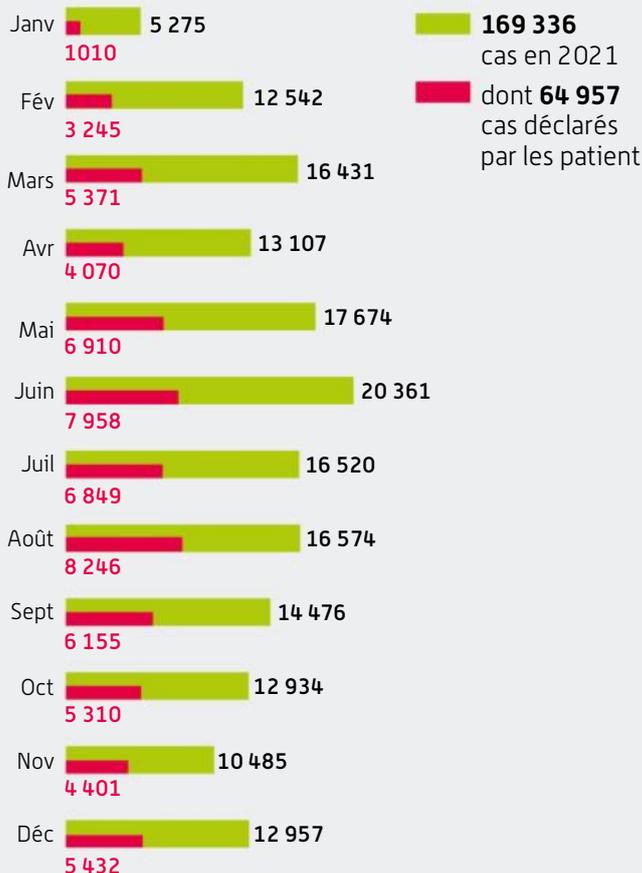
### Évolution du nombre de cas d'effets indésirables déclarés au système national de pharmacovigilance

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2017	2018	2019	2020	2021	
					Total	Hors vaccins Covid-19
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV*	82 077 <sup>(40)</sup>	71 130	59 177	49 758	<b>169 336</b>	<b>34 822</b>
• dont cas d'effets indésirables graves	42 715	34 387	34 237	27 920	<b>50 545</b>	<b>18 654</b>
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	31 798	20 192	7 802	6 492	<b>64 957</b>	<b>6 081</b>
Nombre de cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques**	-	59 371	51 807	40 258	<b>40 999</b>	<b>38 343</b>
• dont cas d'effets indésirables graves	23 433	18 436	17 192	13 486	<b>13 689</b>	<b>12 974</b>

\* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis.

\*\* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux.

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



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

	Nb de cas	%
Médecin*	74 557	44,03
Pharmaciens	20 689	12,2
Patients	64 957	38,36
Autre professionnel de santé**	9 109	5,38
Juriste	21	0,01
Non renseigné	3	0,00

\* Médecin inclus généraliste et spécialiste

\*\* Autre professionnel de santé inclus infirmière, dentiste

### Nombre de nouvelles enquêtes nationales de pharmacovigilance



**70** enquêtes nationales de pharmacovigilance en cours en 2021

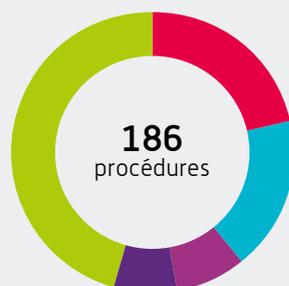
**(40)** En 2017 et 2018, la forte hausse constatée du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables est essentiellement due aux nombreuses déclarations rapportées avec la nouvelle formule du Levothyrox.

## LA PHARMACOVIGILANCE EUROPÉENNE

### Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC	2 259	2 702	2 391	2 295	<b>2 557</b>
dont France rapporteur	165	162	184	188	<b>186</b>

### Répartition par type de procédure (France rapporteur)



85	Rapport Périodique de Sécurité (PSUR)
40	Études de Sécurité Post-Autorisation (PASS)
33	Plan de Gestion des Risques (PGR)
15	Signaux
13	Renouvellement d'AMM
0	Arbitrage

## LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

VigiBase est la banque de données de pharmacovigilance la plus importante et complète dans le monde. Créée en 1968 par l'Organisation mondiale de la santé, elle est actualisée sous son mandat par le centre de surveillance d'Uppsala (UMC). Plus de 150 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance.

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

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR <sup>(41)</sup> cumulées au 31/12/2021	%
États-Unis	13 204 257	44,37
Corée	2 135 231	7,17
Chine	1 945 484	6,54
Royaume-Uni	1 675 121	5,63
Allemagne	1 242 355	4,17
<b>France</b>	<b>1 139 790</b>	<b>3,83</b>
Canada	710 414	2,62
Italie	779 727	2,39
Inde	543 207	1,83
Australie	535 006	1,80
Autres	5 851 877	19,66
<b>Total</b>	<b>29 762 469</b>	<b>100</b>

Pour en savoir plus sur la pharmacovigilance



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

## LA GESTION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

- **Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) : spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse**

C'est ce que l'ANSM a rappelé, suite à des cas d'erreur médicamenteuse lors de l'administration de Venofer à la place de Ferinject en précisant les doses maximales pour chaque spécialité.



- **Topalgic 100 mg/mL et Contramal 100 mg/mL** : rappel de bon usage et évolution des boîtes pour limiter le risque de surdosage

Suite à des cas d'erreur médicamenteuse entraînant des surdosages en pédiatrie, l'ANSM a fait un rappel du bon usage de l'utilisation des solutions buvables contenant du tramadol par la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé.



- **Stylo multidoses dans le traitement de l'ostéoporose** : ne jamais injecter la totalité de la solution en une seule fois

Suite à des signalements de cas d'erreur médicamenteuse donnant lieu à des surdosages, l'ANSM a fait un rappel du bon usage de ces stylos multidoses contenant du téraparatide aux professionnels de santé.

- **RoValcyte 50 mg/ml, poudre pour solution buvable (valganciclovir)** : modification des graduations de la nouvelle seringue pour administration orale (de mg à ml)

Afin de prévenir d'éventuelles erreurs d'administration pouvant entraîner un surdosage, l'ANSM a attiré l'attention des professionnels de santé sur les modifications des graduations de la nouvelle seringue pour administration orale qui est passé de mg à mL.

- **Rupture de stock de la spécialité Belustine 40 mg : recommandations de l'ANSM**

Dans le cadre de la rupture de stock de la spécialité Belustine 40 mg, en boîte de 5 gélules, l'ANSM a émis des recommandations concernant le reconditionnement des boîtes importées de 20 gélules de Lomustine 40 mg au sein des PUI.



- **Kétamine** : modification de l'étiquetage des spécialités de Kétamine afin de diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses

Afin de prévenir les risques d'erreur médicamenteuse de confusion de concentrations de kétamine, l'ANSM a demandé au laboratoire de mettre en place un nouvel étiquetage afin d'améliorer la lisibilité des différentes concentrations des ampoules.



# Données 2021

## LA GESTION DES ERREURS MEDICAMENTEUSES



- 1 733 Erreurs avérées
- 54 Risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes)
- 25 Erreurs potentielles
- 3 Erreurs n'ayant pas pu être qualifiées

### Évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses



1 311 des signalements d'erreurs avérées ont entraîné un effet indésirable (dont 532 considérés comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance)

420 des signalements d'erreurs avérées n'ont pas entraîné d'effet indésirable

Pour en savoir plus  
sur la gestion des erreurs médicamenteuses



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

indicateur n°9



**97%** des crédits d'intervention affectés à la pharmacopidémie consommés

(socle 80% - cible 100%)

COVID-1

COVID-19

c VI

-19

indicateur n°10



**78%** du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs réalisé

OVI - 9

(cible ≥ 75%)

- 9

c VID 1

### SPÉCIALITÉS À BASE DE DINOPROSTONE : RAPPEL DU BON USAGE POUR LIMITER LES RISQUES D'HYPERSTIMULATION UTÉRINE, DE RUPTURE UTÉRINE ET DE MORT FŒTALE/NÉONATALE

L'évaluation des dernières données de sécurité de la dinoprostone, concernant plus particulièrement le risque de mort fœtale/néonatale consécutif à une hyperstimulation/rupture utérine, a montré que les facteurs de risque observés dans ces situations étaient principalement liés au non-respect des recommandations d'usage (doses trop élevées, administrations rapprochées de dinoprostone, administration concomitante d'oxytocine ou antécédents de césarienne). Ainsi, bien que des contre-indications ou des mises en garde sur les risques d'hyperstimulation utérine et de rupture utérine existent déjà dans le RCP et la notice, l'EMA et les autorités de santé nationales ont décidé que des messages sur le rappel de bon usage devaient être portés à l'attention des praticiens afin de réduire ces risques.



## Données 2021

### LA SURVEILLANCE DE L'USAGE NON CONFORME DES MÉDICAMENTS

**34** situations d'usage non conforme aux termes de l'autorisation 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.



**52,9%** des situations ont fait l'objet de mesures de réduction des risques ou d'actions au cours de l'année

**47,1%** des situations étaient en cours d'évaluation au 31 décembre 2021

## La surveillance renforcée des médicaments

### SÉCURITÉ DES VACCINS OBLIGATOIRES POUR LES ENFANTS VACCINÉS AVANT L'ÂGE DE 2 ANS EN 2019 : BILAN AU 30 JUIN 2020

L'ANSM a mis en place une surveillance renforcée des vaccins sur les onze valences vaccinales obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans dès l'entrée en vigueur de la loi sur l'extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons (nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018). Cette surveillance s'est traduite par la mise à disposition des professionnels de santé et du grand public des données de sécurité sur les vaccins concernés. Ces informations ont été publiées en 2021 dans le 3<sup>ème</sup> rapport annuel de l'ANSM dédié à l'analyse des cas notifiés d'effets/d'évènements indésirables survenus chez des enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans. Les données de pharmacovigilance disponibles à ce jour (bilan au 30 juin 2020), confirment leur sécurité d'emploi. Comme pour les enfants vaccinés entre 2012 et 2018, aucun signal de sécurité n'a été observé pour les enfants vaccinés en 2019. Le suivi sera poursuivi au cours des années à venir afin de disposer d'un recul nécessaire.

### PALBOCICLIB : POURSUITE DE LA SURVEILLANCE RENFORCÉE

Le palbociclib est une pyridopyrimidine inhibitrice des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6) sélective et réversible. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain- 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]), en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant.

L'ANSM a mis en place une surveillance renforcée de cette spécialité en 2018, via une enquête nationale de pharmacovigilance pour assurer un suivi de ce médicament au niveau national, pour deux raisons : la remontée de cas marquants et il s'agit du premier médicament de la classe des inhibiteurs des CDK4 et CDK6.

Depuis la mise en place de cette enquête au niveau national et au regard des données évaluées par les autorités de santé européennes, les pneumopathies interstitielles et les lupus érythémateux cutanés ont été ajoutés au RCP.

Cette surveillance renforcée par l'ANSM au niveau national se poursuit. En raison de la persistance d'un nombre important d'effets inattendus, de signaux potentiels en cours d'évaluation, de nombreuses prescriptions non conformes et d'essais cliniques en cours dans d'autres indications que le cancer du sein parfois en association avec d'autres chimiothérapie, la poursuite de l'enquête sur les effets graves du palbociclib est maintenue pour assurer une surveillance renforcée de cette molécule I, comme pour les autres molécules de la même classe.

### UTILISATION DU MÉTRONIDAZOLE CHEZ LA FEMME ENCEINTE : PAS DE RISQUES SIGNIFICATIVEMENT AUGMENTÉS POUR LE NOUVEAU-NÉ OU LA GROSSESSE

Certains antifongiques azolés, comme le métronidazole, sont couramment prescrits au cours de la grossesse pour traiter notamment des infections uro-génitales chez la femme enceinte présentant une menace d'accouchement prématurée. L'ANSM a inscrit la classe des antifongiques azolés à son programme de surveillance renforcée compte tenu de leur utilisation et d'un nombre de plus en plus important de publications sur cette classe. Cette surveillance s'est concrétisée par une analyse de l'ensemble des études publiées ainsi qu'une méta-analyse. Les résultats ont fait l'objet d'une discussion collégiale en comité scientifique permanent RGA de l'ANSM. Les membres du comité ont confirmé que la méta-analyse ne met pas en évidence de risques significativement augmentés pour le nouveau-né ou la grossesse. Les équipes de l'ANSM ont également publié un article en juillet 2021 à partir de ces données dans le journal "European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology". [DOI : 10.1016/j.eurox.2021.100128].

#### Pour en savoir plus sur la surveillance renforcée des médicaments



## Les mesures de réduction du risque

### LUTTE ANTI VIH : ACTUALISATION DES MARRS RELATIVES À LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION (PREP) APRÈS L'ÉLARGISSEMENT DE LA PRIMO-PRESCRIPTION AUX PRATICIENS DE VILLE

Afin de renforcer le dispositif de lutte contre les contaminations par le VIH, les autorités de santé nationales ont simplifié l'accès à la Prophylaxie pré exposition (PrEP), via un élargissement de la prescription aux praticiens de ville, notamment les médecins généralistes.

Dans ce contexte, les outils de réductions du risques (brochures prescripteurs, checklist, courriers de liaison...), validés pour les spécialités à base d'emtricitabine-ténofovir

disoproxil indiquées dans la PrEP, ont été actualisés et largement diffusés afin alerter les professionnels de santé sur les risques et le suivi à mettre en place chez les patients.



### Pour en savoir plus sur les mesures de réduction du risque



## La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients

### STOCK DE SÉCURITÉ MINIMAL PORTÉ À 4 MOIS POUR 422 MÉDICAMENTS

Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), les laboratoires doivent constituer un stock de sécurité minimal de deux mois réservé aux patients traités sur le territoire français, depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2021, date d'entrée en vigueur du décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 et ce afin de prévenir plus efficacement les ruptures de stock. Afin d'aller plus loin dans la sécurisation de l'accès à certains MITM, l'ANSM a accompagné ce décret en 2021 en quatre actes :

1. Pour 422 médicaments, qui ont fait l'objet de ruptures ou risques de ruptures de stock réguliers en 2019 et 2020, l'ANSM a augmenté le stock de sécurité à quatre mois. Il s'agit notamment de médicaments de la maladie de Parkinson, de l'épilepsie, de l'hypertension ou encore de certains antibiotiques et anticancéreux. Les laboratoires ont six mois à compter de la date de notification de la décision pour mettre en place ce stock.
2. À l'inverse, l'Agence a accordé une dérogation à la baisse à la détention d'un stock de sécurité de deux mois, pour quelques MITM, dans des cas très limités et répondant aux critères fixés par le décret n° 2021-349.
3. Le décret impose aussi aux laboratoires pharmaceutiques d'élaborer un plan de gestion des pénuries (PGP) pour chaque MITM commercialisé en France. Ce PGP identifie les situations à risques de tension et doit proposer des solutions permettant la poursuite du traitement des patients dans les meilleures conditions possibles, selon les lignes directrices publiées par l'ANSM. Ces PGP doivent désormais être adressés chaque année à l'Agence entre le 1<sup>er</sup> et le 31 décembre.



4. Enfin, en complément, l'ANSM a lancé le 3 mai 2021, une nouvelle plateforme sécurisée, Trustmed, permettant : la déclaration en ligne par les industriels des risques de rupture ou des ruptures de stock de MITM, l'échange de documents et d'informations sur l'évolution de la situation et les mesures à mettre en œuvre pour pallier ou prévenir la rupture de stock. Les industriels doivent en effet déclarer toute rupture ou risque de rupture le plus en amont possible.

### TENSION EN IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES (IG) : GESTION D'UNE SITUATION SANITAIRE EXCEPTIONNELLE

En septembre 2021, l'ANSM a été informée de tensions à venir en immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig). Cette forte aggravation, alors que des tensions étaient déjà récurrentes sur ces spécialités, était notamment liée à une augmentation de la consommation au niveau mondial et à une diminution des capacités d'approvisionnement des laboratoires, s'expliquant principalement par la baisse au niveau mondial de la collecte de sang et de plasma dans le contexte du Covid-19. L'ANSM s'est mobilisée en interne et avec l'ensemble des parties prenantes pour garantir au mieux la couverture des besoins sanitaires des patients tout au long de cette période de crise.

Le 5 octobre 2021, l'Agence a déclenché sa procédure de gestion d'une situation sanitaire exceptionnelle (SSE).

Des réunions de concertation ont été mises en place dès septembre 2011 avec des professionnels de santé, médecins et pharmaciens, spécialistes des médicaments dérivés du sang (SFH, CEREDIH, Filière Filnemus, Permedes), des représentants d'associations de patients (AFNP, IRIS, AFM Téléthon), des représentants de sociétés savantes, des membres d'OMEDITs, de la DGS et de la DGOS.

Ces réunions ont permis d'informer et d'échanger en temps réel sur l'état et la gestion des stocks d'Ig disponibles, sur les solutions envisageables pour pallier les tensions ainsi que d'élaborer des projets de communication et des recommandations spécifiques. Elles ont également été l'occasion d'auditionner certains laboratoires afin de clarifier au mieux leurs difficultés concrètes.

L'ANSM a ainsi sollicité l'ensemble des industriels commercialisant ces médicaments pour mobiliser le maximum de produits à court et moyen termes, y compris par le biais d'importations. Elle a organisé une remontée régulière des données de stocks des fabricants et des demandes d'approvisionnements. Des laboratoires ont ainsi pu disposer d'allocations supplémentaires et l'Agence a octroyé des autorisations d'importation. En complément, tout a été mis en œuvre pour inciter et faciliter les dépôts de demande d'AMM pour de nouvelles spécialités non encore autorisées en France.

Par ailleurs, un rappel de la hiérarchisation des indications reprenant les logos de l'ensemble des parties prenantes consultées a pu être rapidement publié sur le site de l'ANSM afin d'assurer le meilleur usage des spécialités dans le contexte de tensions accrues (point d'information du 14 octobre 2021).

Enfin, pour actualiser la priorisation des indications des Ig, des ateliers de concertation organisés par spécialités ont permis des discussions plus spécifiques autour de domaines thérapeutiques particuliers (transplantation, hématologie, médecine interne, neurologie, pédiatrie...).

Un document d'aide à la prescription, pour les prescripteurs et les pharmaciens des PUI, est en cours de finalisation, en accord avec les différents experts. Basé sur la hiérarchisation des indications, il aide à vérifier que l'ensemble des prérequis est bien réuni lors de la prescription (critère de gravité de la situation clinique, avis spécialisé de filière...).

De plus, du fait de la disponibilité limitée de la spécialité Hizentra, des recommandations ont permis la continuité d'accès aux traitements. En effet, Hizentra est la seule IgSC disposant en France d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), les autres indications étant par ailleurs similaires quelle que soit la spécialité d'IgSC considérée. Aussi, en concertation avec des professionnels de santé (en particulier la filière Filnemus, Permedes et les associations de patients représentées par l'AFNP), l'ANSM a établi des recommandations pour permettre de façon exceptionnelle et transitoire, l'utilisation d'autres spécialités à base d'IgSC chez les patients atteints de PIDC.

Afin d'éviter tout risque d'erreur médicamenteuse, l'ANSM a joint à ces recommandations une fiche de synthèse récapitulant les modalités d'administration, les précautions particulières de manipulation et d'emploi ainsi que les contre-indications de toutes les IgSC disponibles sur le marché français (point d'information du 22 octobre 2021)

Grâce à la mobilisation de l'ANSM et toutes les parties prenantes, l'impact de ces tensions a pu être minimisé, des solutions alternatives ont pu être trouvées, l'ensemble des parties prenantes a pu être informé en temps réel des tensions et des solutions proposées et accompagné par la mise à disposition de documents d'information et de recommandations.

### **MÉDICAMENTS À BASE DE LOSARTAN (SEUL OU EN ASSOCIATION) : CONDUITE À TENIR DANS UN CONTEXTE DE TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT SUITE À L'IDENTIFICATION D'UNE IMPURETÉ DE TYPE AZIDE**

Les médicaments à base de losartan et losartan/hydrochlorothiazide sont des antihypertenseurs couramment utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA), de l'insuffisance cardiaque (IC), de la prévention de l'insuffisance rénale liée au diabète de type 2 et de la prévention de la morbidité cardiovasculaire après un infarctus du myocarde.

Les tensions d'approvisionnement font suite à l'identification d'une impureté de type azide dans certains médicaments à base de losartan et de losartan/hydrochlorothiazide. En attendant les investigations lancées au niveau européen afin de déterminer le caractère mutagène de cette impureté, les laboratoires concernés par la présence de cette impureté ont bloqué la distribution des lots impactés, créant ainsi des tensions d'approvisionnement. Les lots concernés de médicaments à base de losartan (seul ou en association) impactés, encore sur le marché, ont fait l'objet d'un rappel à titre préventif.

Très rapidement, et en concertation avec la SFHTA, le CMG, la SFNDT, le CNOP, l'USPO et les associations de patients représentées par France Assos Santé, l'ANSM a mis en place des recommandations de changement de médicament afin d'assurer aux patients la continuité de leur traitement en cas d'indisponibilité de la spécialité initialement prescrite.

Ces recommandations étaient applicables uniquement dans le contexte de cette tension et jusqu'au retour à un niveau d'approvisionnement satisfaisant. Concrètement, si le traitement initialement prescrit n'est pas disponible et que le patient ne peut pas consulter son médecin au préalable, le pharmacien peut remplacer le losartan par un autre médicament de la classe des sartans, à titre exceptionnel et temporaire, jusqu'à une prochaine consultation médicale.

À noter que d'un point de vue clinique, le passage du traitement par losartan à un autre médicament de la classe des sartans est possible quelle que soit l'indication dans laquelle il est utilisé. En effet, les consultations avec les sociétés savantes ont permis d'établir à titre d'exemple un tableau de correspondances afin de faciliter le changement de traitement le cas échéant.

Ces mesures avaient pour objectif principal de permettre la continuité de traitement des patients. Les risques en cas d'arrêt brutal de ce type de traitement sont réels : poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques.

En parallèle, un plan de communication établi en concertation avec les sociétés savantes et les associations de patients a été mis en place. Relayé par les différentes parties prenantes, ce plan comprenait notamment des recommandations aux patients, aux pharmaciens et aux médecins, des exemples de doses habituelles et doses maximales des différents sartans et leurs indications, un questions/réponses à destination des patients et surtout une actualisation de la liste des lots concernés par le rappel sur le site de l'Agence.

### **RUPTURE MONDIALE DE LA SPÉCIALITÉ VISUDYNE 15 MG, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSION : MISE EN PLACE D'UN CONTINGEMENT QUALITATIF ET QUANTITATIF**

Visudyne (vertéporfine) est un médicament d'ophtalmologie utilisé contre la néovascularisation et indiqué initialement dans le traitement des adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néo vascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible, ainsi que des adultes présentant une néo vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

La vertéporfine est un agent photosensibilisant dont le mécanisme d'action est basé sur une activation par la lumière qui, en présence d'oxygène, est à l'origine de l'occlusion vasculaire locale, des lésions cellulaires et, dans certaines conditions, la mort cellulaire.

D'un point de vue clinique, la Visudyne constitue principalement un traitement de recours en cas d'échec des traitements anti-VEGF standards et en particulier dans certains types d'atteinte.

Depuis plusieurs mois, la production de Visudyne rencontre d'importantes difficultés à l'échelon mondial suite à des problèmes techniques majeurs survenus sur le processus de fabrication combinés à des problèmes d'approvisionnement en matière première, entraînant des retards importants d'approvisionnement.

Cette forte tension mondiale a poussé l'ANSM à mettre en place des mesures exceptionnelles d'importation et de contingentement quantitatif et qualitatif. En effet, en accord avec l'ANSM, le laboratoire a mis à disposition des unités de la spécialité Visudyne en provenance des USA à titre exceptionnel. De plus, la vente et l'exportation du médicament par les grossistes répartiteurs vers l'étranger a été interdite.

Par ailleurs, le profil des patients destinés à recevoir prioritairement Visudyne a été défini par la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), après consultation des 3 sociétés savantes de rétine (CFSR, la SFR et la FFM) et diffusé dans un message adressé à tous les ophtalmologistes. Ainsi, les critères retenus pour la période de tension concernaient :

- les patients monophthalmes présentant une CRSC (Choriorétinopathie séreuse centrale) chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit,
- les patients dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 5/10<sup>e</sup> présentant une CRSC chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit,
- le traitement des hémangiomes chez le patient monophthalme ou dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 5/10<sup>e</sup> en cas d'impossibilité de réaliser une protonthérapie.



En cas d'utilisation à "demi-dose" du médicament (selon l'indication), il a été proposé d'utiliser un flacon pour deux patients programmés de manière successive.

Concrètement, les échanges avec le laboratoire et les sociétés savantes (SFO) ont permis de mettre en place un circuit de contingentement afin de réserver au maximum les unités disponibles. En pratique, pour obtenir la délivrance d'un flacon de Visudyne, le médecin doit télécharger un formulaire de demande spécifique, remplir les renseignements cliniques du ou des patients à traiter, renvoyer le formulaire et les documents à une adresse générique. Une fois la demande validée, le laboratoire transmettra un code à l'ophtalmologiste qui devra l'inscrire sur l'ordonnance avec la date prévue pour le traitement que le patient déposera comme d'habitude chez son pharmacien qui pourra passer commande auprès du laboratoire. Le laboratoire organisera alors l'envoi du flacon à la pharmacie désignée.

À noter également que les recommandations de priorisation ont été amenées à évoluer afin de restreindre d'avantage les critères autorisant la délivrance du médicament en raison de la poursuite des fortes tensions.

## AUTRES FAITS MARQUANTS

- **Tension en Cernevit, supplémentation vitaminique chez les patients recevant une nutrition parentérale**

Cette spécialité a connu de fortes tensions en 2021 en raison de la réquisition des lignes de fabrication pour l'élaboration des vaccins contre le Covid-19 d'une part et de l'immobilisation temporaire du site de production pour la mise en place d'équipements supplémentaires d'autre part.

En complément du contingentement des unités disponibles rapidement mis en place afin d'assurer les soins des patients pour lesquels un apport en micronutriments est vital, l'ANSM a travaillé avec la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM) pour définir les situations prioritaires et communiquer sur les recommandations de prise en charge des patients auprès des PUI et médecins en charge de la nutrition parentérale en ville et à l'hôpital.

- **Rupture de vincristine, antinéoplasique**

Trois laboratoires ont déclaré des risques de rupture au cours de l'été 2021 dans un contexte de défaut d'approvisionnement mondial en matière première. L'ANSM a demandé aux laboratoires de mobiliser toutes les sources possibles d'approvisionnement et a mis en place un suivi régulier des stocks et approvisionnements. Une rupture totale a été évitée grâce aux autorisations d'importation de produits octroyées par l'Agence, à la mise en place d'un contingentement et à des ajustements des dates de livraison.

- **Tension en BCG Medac**

Ce traitement de cancers non invasifs de la vessie, indiqué en immunothérapie, est revenu sur le marché, suite à l'arrêt sans alternative disponible de la commercialisation de la spécialité Immucyst. Compte tenu des approvisionnements très limités de BCG Medac, l'Agence a mis en place un contingentement nominatif : l'urgence du traitement a été évaluée pour chaque patient en fonction de sa situation, en coopération avec l'Association française d'urologie. L'ANSM a également autorisé des importations de médicaments destinés à des marchés étrangers. Les approvisionnements ont ainsi pu progresser tout au long de l'année, avec un objectif de levée du contingentement début 2022.



# Données 2021

COP 2019  
2023

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

indicateur n°7



**99%** : taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais

(socle 90% - cible 100%)

CO I -19

COVID-19

CO I -19

C VID-19

indicateur n°8



**17%** : progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence

(cible ≥20%)

C VID-19

O I -19

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

#### Évolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks



Depuis 2019, dans le cadre de la feuille de route ministérielle et de la loi de financement de la sécurité sociale qui renforce ses pouvoirs, l'ANSM demande aux industriels de déclarer le plus en amont possible tout risque de rupture. Cette politique d'anticipation maximale a pour conséquence une augmentation du nombre de signalements reçus.

#### 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		
		2019	2020	2021	2019	2020	2021
Système cardio-vasculaire	8,43%	22,60%	26,70%	<b>27,90%</b>	340	653	<b>603</b>
Système nerveux	32,61%	18,30%	25,60%	<b>20,70%</b>	275	625	<b>446</b>
Anti-infectieux (usage systémique)	4,92%	15,30%	11,90%	<b>13,70%</b>	230	291	<b>295</b>
Système digestif et métabolisme	15,91%	7,40%	8,70%	<b>9,50%</b>	111	212	<b>204</b>
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	0,83%	9,40%	7,10%	<b>6,80%</b>	141	174	<b>147</b>
Sang et organes hématopoïétiques	7,38%	6,60%	4,20%	<b>6,60%</b>	99	103	<b>142</b>
Divers	6,18%	2,10%	1,50%	<b>2,90%</b>	31	36	<b>63</b>
Système respiratoire	5,90%	1,50%	2,40%	<b>2,90%</b>	22	59	<b>63</b>
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	1,89%	5,70%	2,30%	<b>2,20%</b>	86	55	<b>48</b>
Système musculo-squelettique	3,26%	3,30%	3,50%	<b>1,90%</b>	49	85	<b>42</b>
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2,49%	2,90%	2,50%	<b>1,60%</b>	43	60	<b>34</b>
Organes sensoriels	2,87%	3,60%	2,00%	<b>1,50%</b>	54	50	<b>33</b>
Dermatologie	7,06%	0,70%	1,10%	<b>1,10%</b>	11	27	<b>24</b>
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	0,26%	0,80%	0,70%	<b>0,60%</b>	12	16	<b>14</b>

Pour en savoir plus sur la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur



## **CHAMPPIX (VARÉNICLINE) : RAPPEL DE LOTS EN RAISON DE LA PRÉSENCE DE L'IMPURETÉ N-NITROSOVARÉNICLINE À UN TAUX SUPÉRIEUR À LA LIMITE ACCEPTABLE**

Champix est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. A l'occasion de la revue systématique de toutes les AMM européennes initiée en 2019 reposant sur les spécifications définies par l'ICH M7 et la Guideline EU Art 5.3 Nitrosamine, le laboratoire Pfizer a mis en évidence la présence d'une impureté N-nitrosovarénicline (NNV) dans la spécialité Champix, comprimé pelliculé, à un taux supérieur à la limite journalière fixée considérée acceptable au niveau de l'Union Européenne.

Tous les lots de Champix libérés ont été rappelés (premier rappel en juillet 2021, second rappel en octobre 2021) avec pour conséquence une rupture de stock de cette spécialité. La fabrication et la distribution de ce médicament sont suspendues depuis, dans l'attente de la mise en place de mesures correctives.

Le laboratoire Pfizer évalue des options alternatives pour réduire la formation de l'impureté NNV, y compris des modifications de la formulation du produit varénicline. Ces mesures seront évaluées au niveau européen, mais ne seront pas en place avant 2023.

L'ANSM a donc diffusé et publié des recommandations de prise en charge pour la bonne information des professionnels de santé et des patients. Celles-ci ont rappelé notamment la nécessité de ne pas interrompre le traitement sans avis médical et d'un arrêt progressif. Elles ont également indiqué les alternatives thérapeutiques, soit les traitements nicotiques de substitution (TNS), soit le bupropion.

## **AMBISOME : INFORMATION AUX PHARMACIENS SUITE À UN DÉFAUT DE FILTRE**

Le laboratoire Gilead a signalé à l'ANSM le 5 février 2021 qu'il avait été informé par son fournisseur de filtres, Sartorius, que certains filtres 5 µm fournis dans le conditionnement d'AmBisome, pouvaient relarguer des fibres et des particules de taille supérieure à 100 µm.

L'Agence a effectué une analyse préliminaire des risques pour le patient et conclu qu'un risque thromboembolique était associé à l'utilisation de ces filtres défectueux.

Un rappel des lots d'AmBisome n'était pas envisageable car pour ce médicament indispensable, il n'existait pas de lots non impactés disponibles pour être libérés dans l'immédiat et le peu de lots non impactés sur le marché n'auraient pas suffi pour répondre aux besoins.

L'Agence a donc envoyé sans délai un courrier d'information aux pharmacies à usage intérieur (PUI) par mail et fax.

Il a été demandé aux pharmaciens des PUI de vérifier leur stock et de jeter le filtre contenu dans la boîte des lots concernés. En remplacement, les hôpitaux pouvaient utiliser leurs propres filtres s'ils en avaient ou bien demander au laboratoire Gilead de nouveaux filtres.

L'ANSM a ensuite autorisé le laboratoire Gilead à retraiter les lots en stock chez le dépositaire pour remplacer les filtres défectueux et éviter ainsi toute rupture de stock.

## **CANNABIS À USAGE MÉDICAL : ÉVALUATION DES DÉFAUTS QUALITÉ DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS DISTRIBUÉS EN FRANCE**

Suite à la mise en place de l'expérimentation du cannabis à usage médical en mars 2021<sup>(42)</sup>, l'ANSM a réalisé l'évaluation des défauts qualité concernant ces nouveaux médicaments distribués en France. Au total, 17 signalements défaut qualité ont été enregistrés et traités, avec demande d'enquête et mise en place d'actions correctives si nécessaire. Un rappel de lot a été initié en début d'expérimentation. Les problèmes de conditionnement, notamment la fuite de produit, ont été à l'origine de la majorité de ces signalements.

[42] Lire aussi "Expérimentation de l'usage médical du cannabis", page XXX.

# Données 2021

## LA GESTION DES DÉFAUTS QUALITÉ



1 798

signalements  
en 2021



519

signalements ont fait l'objet  
d'une investigation approfondie



46

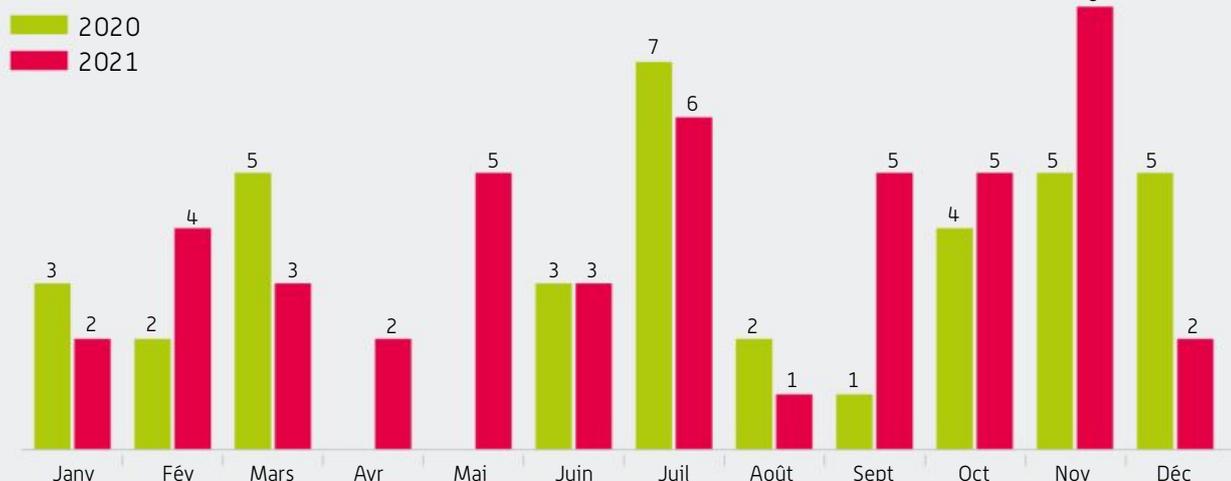
rappels de lots  
ont été réalisés

### Évolution du nombre de signalements de défauts qualité



### Nombre de rappels de lots suite à un défaut qualité

[comparaison des données 2020 vs 2021]



Pour en savoir plus sur  
la gestion des défauts qualité



## Le contrôle de la publicité

### DEMANDES DE VISA DE PUBLICITÉ POUR LES MÉDICAMENTS (GP/PM) : DÉMATÉRIALISATION DÉPLOYÉE ET OPTIMISÉE

L'adhésion des laboratoires à la dématérialisation des dépôts des demandes de visas de publicité instaurée en 2020 a été d'emblée importante et s'est renforcée : seulement 0,1% des dossiers ont été déposés en papier pour l'ensemble de l'année 2021.

En parallèle, le processus a été optimisé (actualisation des formulaires, informations mises en ligne...) en tenant compte des retours d'expérience des laboratoires et des équipes internes à l'ANSM.

### RÉFORME DE L'ACCÈS DÉROGATOIRE (ACCÈS PRÉCOCE ET COMPASSIONNEL) : IMPACT SUR LA PUBLICITÉ

La réforme de l'accès et de la prise en charge dérogatoire aux médicaments (accès précoce et compassionnel)<sup>[43]</sup> introduite par l'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021 a permis de consolider les dispositions relatives à la publicité.

Ainsi, seuls les médicaments disposant d'une autorisation d'accès précoce et d'une autorisation de mise sur le marché (AAP post-AMM) pour la ou les indications autorisées au titre de cet accès précoce peuvent faire l'objet de publicité.

La publicité n'est pas autorisée pour la/les indication(s) faisant l'objet :

- d'une autorisation d'accès compassionnel ou d'un cadre de prescription compassionnelle,
- d'une autorisation d'accès précoce en l'absence d'AMM (AP pré-AMM).

La diffusion de publicité dans ces situations est passible de sanctions pénales ou financières. Néanmoins, une communication non promotionnelle est possible et soumise à un avis préalable de l'ANSM et de la HAS (pour l'accès précoce).

Ces nouvelles dispositions aboutiront à la mise à jour de recommandations de publicité en 2022, notamment celle relative à la mention du prix et du remboursement.

### PUBLICITÉS GRAND PUBLIC EN FAVEUR DE CERTAINS MÉDICAMENTS : MAINTIEN DE LA "MENTION COVID-19"

Afin de rappeler que certaines indications thérapeutiques promues dans les publicités grand public (GP) concernent des symptômes susceptibles d'évoquer une infection Covid-19, l'ANSM a maintenue en 2021 sa recommandation émise en 2020 afin que soit ajoutée une mention de prudence spécifique temporaire au sein de ces supports promotionnels.

Les raisons de cette décision sont la situation épidémiologique non stabilisée et le maintien des recommandations sanitaires gouvernementales.

Pour en savoir plus sur  
le contrôle de la publicité des médicaments :



[43] Lire aussi "Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires", page 106.

# Données 2021

En 2021, les dépôts de demandes de visa ont augmenté globalement de 17 % par rapport à la moyenne annuelle observée sur la période 2015-2019, avec un total de 11 504 demandes de visas (GP et PM confondus). Ce surcroît de demandes peut s'expliquer par les mesures exceptionnelles prises en 2020 dans le contexte pandémique (limitation du nombre de dépôts, prorogation de visas arrivant à échéance jusqu'en décembre 2020).

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



- 6,7% ont fait l'objet de demandes de corrections (696)
- 6,5% ont fait l'objet d'un refus (675)

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



- 41,5% ont fait l'objet de demandes de corrections (468)
- 11% ont fait l'objet d'un refus (126)



## Médicaments et grossesse

### ISOTRETINOÏNE ET RISQUE DE TROUBLES DU NEURO-DÉVELOPPEMENT SUITE À UNE EXPOSITION IN-UTÉRO<sup>(44)</sup>

L'ANSM a informé les professionnels de santé du risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse.

En plus du risque de malformations déjà connu, une revue des données disponibles sur le risque de troubles neuro-développementaux sans malformations visibles a été réalisée suite à la déclaration au réseau national des centres de pharmacovigilance d'une suspicion de troubles autistiques chez un jeune enfant exposé pendant la grossesse à l'isotrétinoïne et né sans malformation visible.

Les résultats ont été présentés aux membres du comité scientifique permanent (CSP) reproduction-grossesse-allaitement (RGA) de l'ANSM qui s'est prononcé en faveur d'un risque potentiel, avec ou sans malformation associée.

L'ANSM recommande donc aux professionnels de santé de discuter du risque potentiel de survenue de troubles neuro-développementaux avec les patientes dont l'enfant à naître a été exposé in utero à l'isotrétinoïne orale et qui souhaitent poursuivre leur grossesse, même en l'absence

d'anomalie morphologique identifiée à l'échographie. L'Agence rappelle également que le respect des mesures de réduction des risques existantes est essentiel pour garantir la sécurité d'utilisation de ces médicaments ayant un effet tératogène puissant. Ces mesures reposent essentiellement sur la mise en place d'une contraception hautement efficace et sans interruption ainsi que la réalisation de tests de grossesse avant, mensuellement pendant tout le traitement, puis un mois après l'arrêt du traitement. En cas de découverte d'une grossesse ou si la patiente pense être enceinte, le traitement doit être immédiatement arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

### AUTRES FAITS MARQUANTS

- **"Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment !"** : lancement de la toute première campagne de santé publique de l'ANSM<sup>(45)</sup>
- **Vaccination anti-COVID et risque d'évènements indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement** : mise en place d'un dispositif de surveillance renforcée spécifique<sup>(46)</sup>

## Données 2021

181	<b>évaluations portant sur la modification de la rubrique 4.6</b> (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - reprotoxicité) des RCP et notices
43	<b>signaux transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance</b> dont 32 avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures
8	<b>signaux potentiels issus de la littérature détectés et évalués</b> dont 2 concernaient des signaux ayant des actions déjà finalisées
20	<b>analyses de plans d'investigation pédiatrique</b>
94	<b>sollicitations sur des dossiers d'AMM étudiés</b>
10	<b>participations aux réunions du NcPDCO</b> (Non-clinical Pediatric Committee)
15	<b>participations aux réunions du SWP</b> (Safety Working Party)

Pour en savoir plus sur médicaments et grossesse



<sup>(44)</sup> Lire aussi "Risques associés à l'isotrétinoïne : renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé", page 29.

<sup>(45)</sup> Lire aussi "Regards sur... 1ère campagne de communication sur les médicaments et la grossesse", page 50.

<sup>(46)</sup> Lire "Dossier spécial Covid-19", page XXX.



## Le rôle de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives

### PRÉGABALINE : CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE MODIFIÉES

Le 24 mai 2021, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance de la Prégabaline avec :

- l'inscription des spécialités sur la Liste 1 (liste des spécialités ne pouvant être délivrées que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance),
- la prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 6 mois.

Cette décision vise à limiter l'augmentation importante du nombre de cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'ordonnances falsifiées relatifs aux spécialités à base de Prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés, situations constatées selon les dernières données d'addictovigilance 2020 des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A).



### PROTOXYDE D'AZOTE NON MÉDICAMENTEUX : LA MISE À JOUR DES DONNÉES SUR SON USAGE DÉTOURNÉ A CONDUIT À UNE NOUVELLE LOI

L'ANSES et l'ANSM ont publié une mise à jour des données de cas de détournement d'usage du protoxyde d'azote signalés aux centres d'addictovigilance et aux centres antipoison. Les données les plus récentes de 2020 ont en

effet confirmé une augmentation des cas d'intoxication, avec notamment des complications neurologiques.

Une loi visant à prévenir les usages dangereux du protoxyde d'azote a été adoptée le 1<sup>er</sup> juin 2021 et prévoit des mesures restreignant la vente et l'utilisation du protoxyde d'azote, notamment aux mineurs.



### MÉDICAMENTS ANTALGIQUES CONTENANT DU TRAMADOL : 12 SEMAINES MAXIMALES DE PRESCRIPTION

L'ANSM a rappelé aux professionnels de santé que, depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des spécialités à base de Tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines. Ce rappel donne suite à plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance qui ont mis en évidence une augmentation du mésusage et de la dépendance liés au Tramadol au cours des dernières années ainsi que les risques associés en cas d'abus, d'usage détourné et/ou de dépendance au Tramadol par voie orale (seul ou en association).

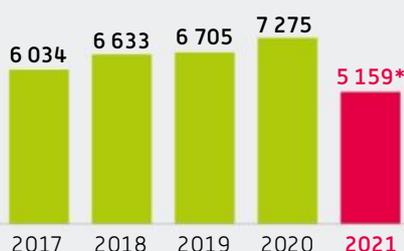


## Données 2021

10 271 autorisations d'importation et d'exportation relatives aux stupéfiants et psychotropes

964 autorisations d'activité relatives aux stupéfiants et psychotropes

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



Nombre de rapports d'enquête nationale d'addictovigilance



Pour en savoir plus sur la régulation des flux des stupéfiants et psychotropes



et sur l'addictovigilance



\* Nombre de cas saisis dans la BNPV (le nombre de cas rapportés par le réseau est non connu à ce jour)

# 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.

Cette année, outre la publication du rapport annuel d'hémovigilance, les conditions d'accès au don du sang ont évolué pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes et un nouveau comité scientifique temporaire a vu le jour afin d'améliorer l'outil de télédéclaration.

Pour en savoir plus sur la surveillance des produits sanguins



## Évolution des conditions d'accès au don du sang : levée de l'ajournement de 4 mois des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH)

Dès le début des années 2000, des associations de lutte contre l'homophobie ont demandé d'autoriser le don de sang aux HSH, qui depuis la circulaire de juin 1983 étaient exclus de manière permanente du don de sang. Cette contre-indication définitive a été allégée en une contre-indication de 12 mois (2016) puis de 4 mois (2019) après le dernier rapport sexuel. Les données issues de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang ont montré que le passage d'une exclusion permanente des HSH à un ajournement de 4 mois n'a pas eu d'impact sur le risque résiduel VIH (risque qu'un don soit potentiellement infecté par le VIH alors que les marqueurs biologiques de l'infection ne sont pas encore présents) qui est de 1/11 600 000 dons sur la période 2018-2020.

Les critères de sélection des donneurs de sang sont définis par un arrêté du ministre chargé de la Santé pris après avis du directeur général de l'ANSM. L'article R.1221-5 du CSP dispose qu'avant l'entretien préalable au don du sang, le candidat remplit un questionnaire dont la forme et le contenu sont définis par décision du directeur général de l'ANSM après avis de l'Établissement français du sang (EFS) et du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA).

### Évolution en 2021

En vue d'adapter l'arrêté fixant les critères de sélection des donneurs de sang ainsi que le questionnaire préalable au don au cadre défini par la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique qui prévoit que "nul ne peut être exclu du don de sang en raison de son orientation sexuelle", dans le cadre du comité de suivi de l'arrêté sélection des donneurs de sang, un groupe de travail piloté par le ministre de la Santé en lien avec l'ANSM et regroupant les opérateurs (EFS, CTSA), Santé Publique France (SPF), des associations de donneurs de sang, de patients receveurs de produits sanguins et des associations du champ LGBT a été mis en place en septembre 2021.

Une réflexion a été menée sur la mise en œuvre de critères de sélection qui ne soient plus basés sur l'orientation sexuelle du candidat au don ou de son partenaire.

Dans ce cadre, une convention a été passée entre l'ANSM et le département de psychologie de l'Université Rennes 2 pour la réalisation de deux enquêtes auprès des donneurs et du personnel de collecte de l'EFS portant sur la compréhension, la perception du risque et l'acceptabilité de certaines questions susceptibles d'être ajoutées dans le questionnaire pré-don. Le rapport sur ces deux enquêtes est accessible sur le site de l'ANSM.



Les résultats des travaux du groupe de travail ont été présentés le 11 janvier 2022 au Comité de suivi de l'arrêté fixant les critères de sélection des donneurs de sang.

Les modifications dans le questionnaire préalable au don sont relatives à :

- la suppression de l'ajournement de 4 mois pour les HSH et pour les femmes dont le partenaire a eu des rapports sexuels avec un homme,
- l'ajout d'un critère concernant la prophylaxie pré-exposition (PrEP) et post-exposition (PEP) au VIH : ajournement de 4 mois à compter de la dernière prise de traitement.

La signature de l'arrêté est intervenue le jour-même avec une entrée en vigueur au 16 mars 2022.

La décision du 13 janvier 2022 modifiant la décision du 20 janvier 2020 fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don de sang est disponible sur le site de l'ANSM.



## Publication du 18<sup>ème</sup> rapport d'activité d'hémovigilance

La majorité des effets indésirables survenus chez les receveurs ou chez les donneurs sont peu sévères et aucun nouveau signal n'a été identifié en 2020. C'est la conclusion du dix-huitième bilan annuel de l'ANSM publié à partir des données nationales d'hémovigilance relatives à l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte de sang au suivi des receveurs, constituées à partir des déclarations des professionnels de santé. L'analyse de ces déclarations montre une baisse de 2,8 % du nombre total de déclarations en 2020 par rapport à l'année précédente :

- 2 % d'effets indésirables déclarés chez les receveurs (EIR) déclarés et - 6,3 % chez les donneurs de sang (EIGD). Ces diminutions sont parallèles à la diminution de la consommation de produits sanguins labiles (PSL) (-1,6% pour les PSL transfusés) et à la diminution de 3.0% des prélèvements. Elles sont probablement liées à l'impact de la crise Covid. Les taux d'effets indésirables déclarés chez les receveurs pour 100 000 PSL transfusés et d'effets indésirables graves chez les donneurs pour 100 000 prélèvements restent comparables entre ces deux années.

## Comité scientifique temporaire (CST) "Suivi des évolutions e-FIT"

En 2020, a été créé le CST "Suivi des évolutions e-FIT" pour une durée de 2 ans, composé d'experts en hémovigilance avec l'objectif d'améliorer l'outil de télédéclaration d'hémovigilance e-FIT. Plusieurs groupes de travail se sont réunis et ont travaillé sur différents sujets dont certains se poursuivent en 2022 : processus système expert, rapport annuel ETS-site ETS, mise à jour des aides paragraphes EIR,

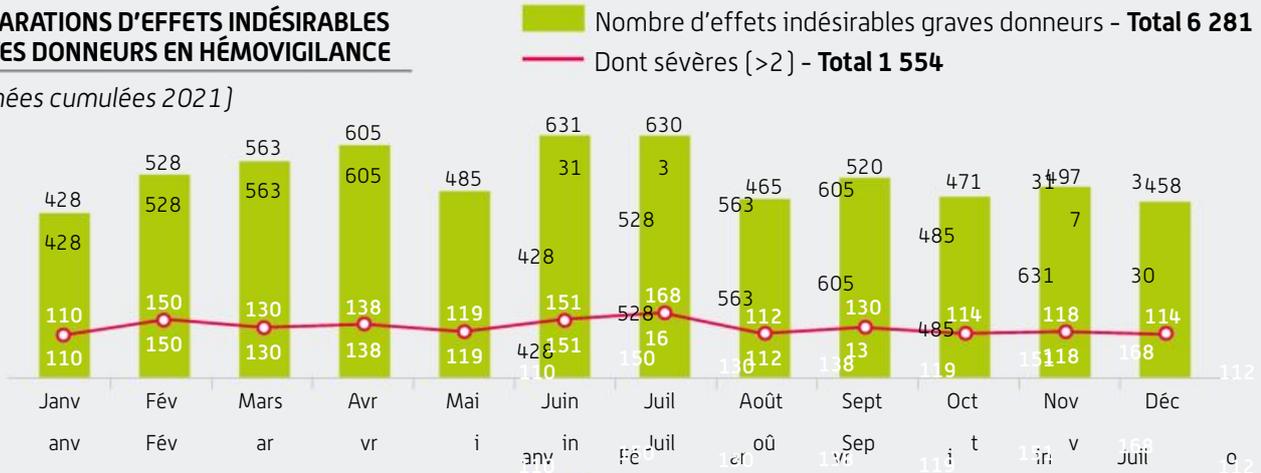
IG, EIGD et IPD, causes de destruction des PSL, révisions des formats des FEIR, FEIGD, FIG et FIPD. Les propositions du groupe de travail devront faire l'objet d'un processus de validation du projet en interne et pour certains sujets, l'avis des opérateurs de la transfusion devra être demandé avant de pouvoir être mis en place.



# Données 2021

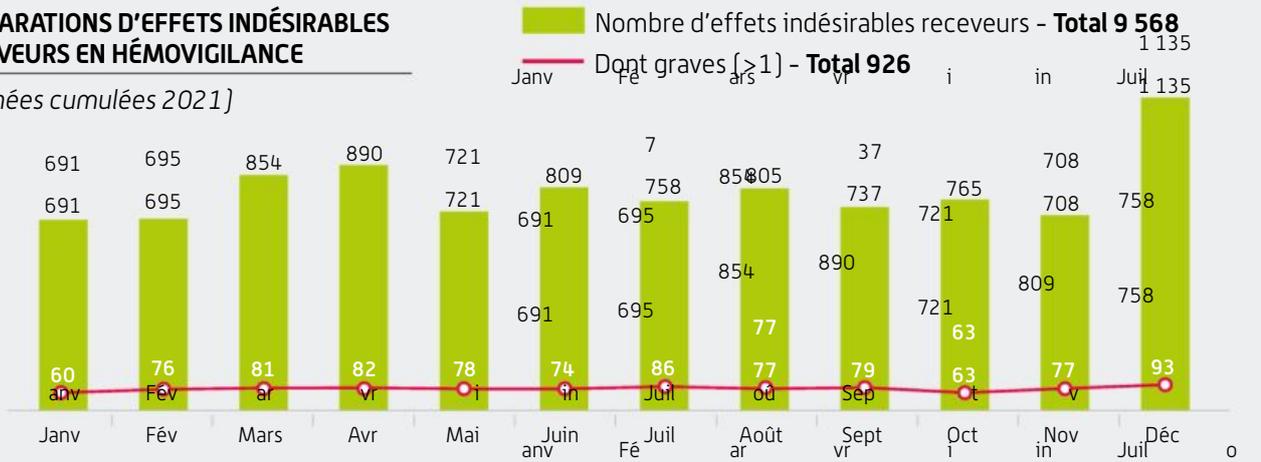
## DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DONNEURS EN HÉMOVIGILANCE

(données cumulées 2021)



## DÉCLARATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES RECEVEURS EN HÉMOVIGILANCE

(données cumulées 2021)



En 2021, le nombre de déclarations d'effets indésirables graves chez les donneurs de sang, d'imputabilité possible, probable ou certaine a diminué d'environ 2,8% en comparaison avec 2020. Près de 75,2% des effets indésirables déclarés sont de gravité modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des malaises vagues sur le lieu de prélèvement ou un hématome au point de prélèvement.

## DÉCLARATIONS D'INCIDENTS GRAVES DE LA CHAÎNE TRANSFUSIONNELLE

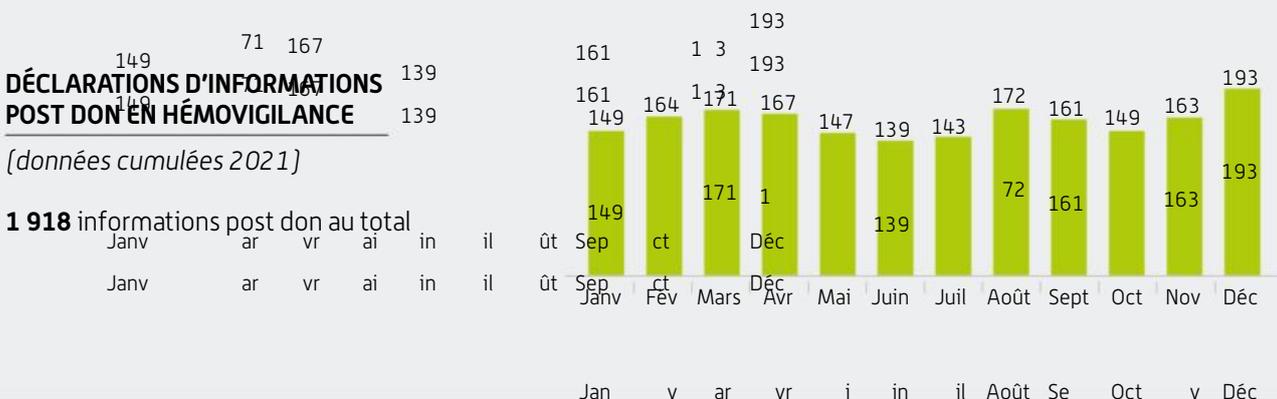
(données cumulées 2021)

1 010 incidents graves au total

## DÉCLARATIONS D'INFORMATIONS POST DON EN HÉMOVIGILANCE

(données cumulées 2021)

1 918 informations post don au total



# 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). Suivant la réglementation applicable, la mission principale de l'ANSM est d'exercer la surveillance du marché de ces dispositifs. Ce n'est pas elle qui autorise la mise sur le marché des DM et DMDIV, des organismes dits notifiés sont en charge de mener les évaluations nécessaires avant la mise sur le marché pour assurer de la conformité des dispositifs. La réglementation impose alors aux fabricants d'apposer sur leur dispositif, avant sa commercialisation, un marquage CE, garant de sa conformité.

Dans le cadre de ses missions 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, ses équipes ont été particulièrement mobilisées par la mise en place du nouveau règlement européen sur les DM<sup>(47)</sup> et les problèmes liés à certains ventilateurs et appareils de pression positive continue (PPC), ainsi que par des dispositifs d'insulinothérapie.

Pour en savoir plus  
sur les DM et les DMDIV



**(47)** Lire aussi "Nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : participation active de l'ANSM à la coordination européenne", page 45.



## La surveillance des incidents et risques d'incident

### VENTILATEURS PHILIPS : INFORMATION INTENSIVE AUPRÈS DES PARTIES PRENANTES, COORDINATION EUROPÉENNE ET DÉCISION DE POLICE SANITAIRE

L'ANSM a été informée, le 10 juin 2021, par la société Philips Respironics, de sa volonté de retirer mondialement 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 médicaux.

Ces appareils, utilisés principalement à domicile, sont destinés aux patients souffrant d'apnée du sommeil ou nécessitant une assistance respiratoire.

L'ANSM s'est saisie immédiatement de ce dossier critique et a mis rapidement en place des modalités d'information et d'échange de l'ensemble des parties prenantes, en premier lieu les associations de patients. Suite à une première réunion le 17 juin 2021 avec les professionnels de santé, des réunions se sont succédé avec les associations de patients les 24 juin, 28 juillet, 18 octobre, 14 décembre, puis les 7 février et 8 avril 2022 afin de les tenir informées du dossier.

Des recommandations de prise en charge des patients ont été établies, collégialement avec les sociétés savantes. Toutes les autorités sanitaires (européennes et la FDA) ont recommandé la poursuite du traitement.

L'ANSM a organisé des réunions avec :

- des représentants des sociétés savantes (Société de pneumologie de langue française, Société française de recherche et médecine du sommeil),
- des conseils nationaux professionnels (pneumologie, médecine générale),
- des prestataires de soins à domicile (Fédération des prestataires de santé à domicile, UPSADI, SNADOM, UNPDM<sup>(48)</sup>), la Fédération Antadir,
- et les associations de patients concernées (France assos santé, AFM téléthon, Fédération française des diabétiques, FFAAIR, Vaincre la mucoviscidose, Ellye<sup>(49)</sup>)

Des points d'information ainsi qu'un dossier thématique ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM :

- 18 juin 2021 : "Point de situation sur les dispositifs de ventilation et PPC de la société Philips",
- 8 juillet 2021 : "Rappel de ventilateurs et appareils de PPC Philips : actualisation de la conduite à tenir",
- 4 novembre 2021 : création du dossier thématique "Appareils de ventilation Philips".



Par ailleurs, une coordination européenne a été mise en place avec centralisation des sujets. Le mandataire Philips étant en Allemagne, dans un souci d'efficacité, c'est l'autorité sanitaire allemande qui a centralisé les échanges avec le représentant légal de Philips en Europe.

Pour sa part, la France a été en lien permanent avec le distributeur et les échanges ont inclus un représentant du fabricant. L'ANSM est très attentive à l'évolution de la situation et à l'information des patients, des professionnels de santé et des prestataires.

En France, le nombre de patients sous PPC (tous fabricants confondus) est estimé à plus d'1,2 million et environ 80 000 patients sont sous ventilation à domicile, des estimations qui mériteraient d'être consolidées. Ces appareils sont soumis à prescription et mis à disposition des patients par des prestataires de soins à domicile.

Entre le 1<sup>er</sup> juin 2021 et le 22 mars 2022, 1 992 déclarations de matériovigilance ont été rapportées avec les appareils de PPC et 11 déclarations pour les ventilateurs (support de vie et non support de vie). Les effets rapportés concernent majoritairement des céphalées, de la toux, des irritations et des gênes respiratoires, 165 de ces déclarations rapportent également des événements graves tels que des cancers, lymphomes, nodules, maladies pulmonaires graves. D'après les premières données disponibles, le risque de cancer lié à l'utilisation de ces ventilateurs et appareils de PPC concernés n'est pas avéré.

Le 9 février 2022, l'ANSM a pris une décision de police sanitaire afin d'amener notamment la société Philips Respironics à tenir ses engagements et accélérer le remplacement de certains ventilateurs et appareils de PPC, et mettre en place une étude épidémiologique.

L'Agence a systématiquement rappelé, en concertation avec les professionnels de santé, que les patients doivent poursuivre leur traitement. En effet, un arrêt présente un risque avéré à court terme, par exemple une somnolence accidentogène, un surrisque cardiovasculaire, ou encore une aggravation de l'insuffisance respiratoire.

Un comité scientifique temporaire a été mis en place en 2022 afin de dresser un état des lieux des données disponibles sur les appareils de marque Philips Respironics de ventilation concernés par le rappel du 10 juin 2022 et, le cas échéant, amender les préconisations aux patients.

(48) À partir d'avril 2022.

(49) À partir d'avril 2022.

## DISPOSITIFS D'INSULINOTHÉRAPIE : SURVEILLANCE DES SIGNAUX FAIBLES

L'ANSM surveille activement ces dispositifs de délivrance d'insuline pour la gestion du diabète, qui sont en rapide évolution technologique, en prêtant attention aux signaux faibles de vigilance associés aux dispositifs récemment mis sur le marché (Omnipod Dash, pompes Tandem, boucles fermées Diabeloop, lecteurs de glycémie Dexcom...) et en accompagnant les nouvelles technologies dans le cadre d'essais cliniques.

Ces dispositifs profitent des technologies évolutives et, ces dernières années, de nouveaux systèmes innovants ont été développés qui arrivent désormais sur le marché pour la gestion du diabète. Des systèmes à la fois plus connectés, faisant appel à l'intelligence artificielle, et plus discrets, comme les pompes patch ou les lecteurs de glycémie en continu, ont notamment bouleversé le marché des dispositifs de délivrance d'insuline pour le traitement des diabétiques.

## AUTRES FAITS MARQUANTS

- **Publication de nouvelles recommandations à destination des femmes et des professionnels de santé suite à la réévaluation des stérilets d'Eurogine**

Suite à la réception de données complémentaires sur la stabilité *in situ* des DIU Novaplus et Ancora (y compris les kits de pose Sethygyn), fabriqués à partir de décembre 2017 (dans un environnement simulant les conditions utérines pendant 5 ans et après une durée de stockage de 5 ans) et considérant que la notice d'instruction à destination des femmes porteuses de ces DIU comporte dorénavant une information suffisante sur la conduite à tenir en cas d'expulsion spontanée, ces dispositifs ont pu être remis sur le marché, distribués, importés et utilisés (décision en juillet 2021 visant à modifier l'article 1<sup>er</sup> de la décision du 18 novembre 2019).

En conséquence, l'Agence a mis à jour sur son site internet les recommandations à l'attention des femmes mais aussi des professionnels de santé. Ainsi, les femmes pour lesquelles la pose de l'un de ces modèles a été réalisée après mai 2019 sont suivies selon les règles habituelles. En revanche, si la pose de l'un de ces modèles a été réalisée avant mars 2019, il est recommandé aux femmes de le faire retirer à titre préventif, sans urgence, par exemple à l'occasion d'une consultation de gynécologie périodique.

- **Publication de recommandations à destination des femmes et des professionnels de santé suite à la suspension de marquage CE des stérilets IUB Ballerine**

Le 16 juillet 2021, l'organisme notifié (ON) du fabricant Ocon Medical Ltd a suspendu le certificat de marquage CE du stérilet IUB Ballerine en raison des résultats non satisfaisants de l'évaluation du dispositif.

Dans l'attente des conclusions de l'évaluation par l'ON, dans la mesure où le certificat de marquage CE reste suspendu, aucun stérilet IUB Ballerine ne doit être implanté.

En réaction, 2 actions ont été mises en place :

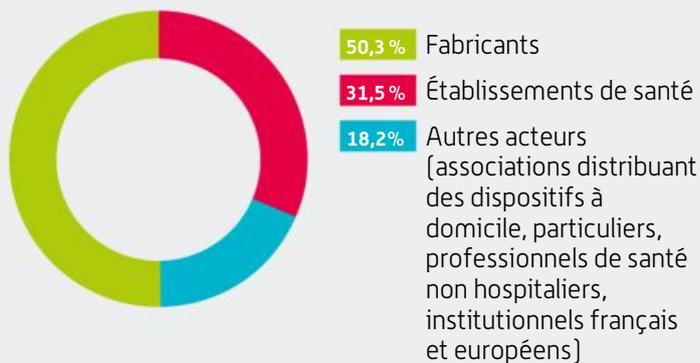
- le fabricant a rappelé l'ensemble des unités présentes dans le circuit de distribution français (les établissements susceptibles de détenir des stocks de ces DIU ont reçu un courrier expliquant la procédure au début du mois de novembre 2021), afin de garantir qu'aucun stérilet IUB Ballerine ne soit posé au cours de la période de suspension du marquage CE,
- l'ANSM a publié des recommandations à destination des femmes porteuses de ce stérilet et des professionnels de santé, au regard du risque d'expulsion suivie ou non d'une grossesse non désirée.

# Données 2021

## SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de signalements	18 208	18 838	18 994	19 871	<b>20 492</b>
Dont graves	1 015	1 133	1 206	1 086	<b>1 183</b>
Dont reçus de patients et associations de patients	1 432	682	553	794	<b>776</b>

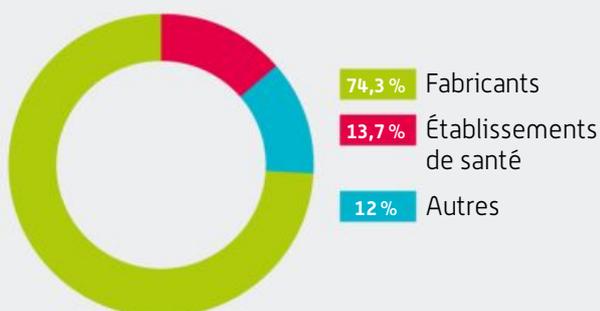
## ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE



## SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



## ORIGINE DES SIGNALEMENTS DE RÉACTOVIGILANCE



Pour en savoir plus sur  
la matériovigilance et la réactovigilance



## Une surveillance renforcée pour certaines catégories de dispositifs médicaux

### IMPLANTS MAMMAIRES : SUIVI PERMANENT ET CONTRÔLES PRÉCOCS

En 2021, 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 les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) et de l'impact de la décision du 2 avril 2019**

Fin 2021, 88 cas de LAGC associés au port d'implants mammaires (LAGC-AIM) avaient été déclarés à l'ANSM en France depuis 2011 soit environ 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'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 le type d'implants concerné 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 au 29 septembre 2021 était de 426 cas. Tous les ans est organisé un congrès sur le LAGC-AIM. Lors du dernier, les 8 et 9 octobre à Rome (World Consensus Conference on BIA-ALCL), l'ANSM a présenté les principaux points de sa surveillance du marché des implants mammaires.

L'ANSM a également porté une grande attention en 2021 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 macrotextrée. En effet, le marché ayant évolué vers l'utilisation d'implants de plus faible texture, les remontées de matériovigilance sont investiguées avec une attention renforcée.

- **Poursuite des contrôles précoces dès notification par les fabricants**

En 2021 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. Certains dossiers ont donné lieu à la détection de non-conformités nécessitant des remises en conformité des fabricants, avant même les premières ventes sur le marché français de ces nouveaux implants.



## DISPOSITIF DE CONTRACEPTION DÉFINITIVE ESSURE : SURVEILLANCE RENFORCÉE MAINTENUE EN TROIS ACTES

Bien que le dispositif médical de stérilisation tubaire Essure ne soit plus commercialisé en France depuis août 2017, l'ANSM maintient la surveillance renforcée qu'elle avait mise en place pour ce dispositif au moyen :

- d'un suivi de tendance mensuel des incidents rapportés en matériovigilance. Ainsi, entre janvier 2013 et décembre 2021, l'Agence a reçu un total de 4 225 signalements relatifs à Essure. Parmi ces signalements, 3 065 décrivaient la survenue de symptômes multiples,
- d'une veille de la littérature scientifique et des médias et réseaux sociaux sur le sujet, en vue d'obtenir des données de suivi,
- du maintien d'un lien étroit avec les associations représentant les femmes porteuses ou anciennes porteuses de l'implant Essure, pour être à l'écoute de leurs préoccupations et prendre en compte leurs demandes. Dans ce contexte, depuis le CSST organisé à l'ANSM en 2017, une nouvelle réunion d'échanges s'est tenue le 1<sup>er</sup> octobre 2020. Ses objectifs : faire un état des lieux des connaissances scientifiques acquises sur le dispositif implantable Essure, puis transmettre les conclusions au comité de suivi mis en place par la DGS. Depuis, plusieurs réunions de ce comité de suivi ont été menées en 2020 et 2021.

L'ANSM a répondu aux sollicitations de la DGS pour mener à bien son action.

## IMPLANTS POUR LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE ET POUR LE TRAITEMENT DES PROLAPSUS PELVIENS

L'ANSM surveille depuis plusieurs années les dispositifs médicaux implantables pour le traitement de l'incontinence urinaire et du prolapsus (descente d'organes), aussi appelés "mesh", se présentant sous la forme de bandelettes et d'implants de renfort pelvien implantables.

La surveillance renforcée de l'ANSM se décline sous différents axes :

- **la surveillance du marché** : un état du marché en France a été publié sur son site internet afin de suivre et identifier les implants vendus en France. Environ 50 000 implants en 2019, répartis sur une centaine de références, étaient vendus en France,
- **la matériovigilance** : un suivi rapproché des incidents reçus dans le cadre de la matériovigilance est réalisé,

- une étude clinique : à la suite d'un appel à projets, l'ANSM a financé l'étude clinique Vigimesh coordonnée par le CHU de Poitiers. Il s'agit d'un observatoire pour recenser dans plusieurs établissements de santé les complications à court et long terme après chirurgie, avec ou sans pose d'implant. Les premières inclusions ont débuté en février 2017. L'étude a été prolongée de 3 ans et le recrutement des patients se poursuit jusqu'à février 2022.

En parallèle, suite à 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, impliquant les professionnels de santé (urologues, gynécologues, médecins généralistes, infirmiers, sages-femmes...) et les autorités de santé (Direction générale de 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 aux arrêtés du 22 février et du 26 novembre 2019, 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.

À l'issue de ces évaluations, une liste "intra GHS" de ces dispositifs a été publiée sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé (version du 24/12/2021).

L'ANSM a répondu aux sollicitations de la HAS pour mener à bien son action.

- **La poursuite par l'Agence du suivi des incidents reçus dans le cadre de la matériovigilance**

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

## La disponibilité des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

### INFORMATION ET MISE EN LIGNE D'OUTILS D'AIDE À LA GESTION DES RUPTURES OU DES RISQUES DE RUPTURE

Partant du constat que les tensions dans la disponibilité des dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) mettent en difficulté les services de santé quant à l'accès aux produits ou à leurs alternatives mais surtout les patients, en termes de continuité des soins, l'ANSM avait estimé dès 2018 nécessaire de créer un cadre général et transparent d'aide à la gestion des situations de rupture ou de risque de rupture.

Ces tensions et ruptures sont aujourd'hui de plus en plus nombreuses du fait notamment d'une situation sanitaire tendue et d'un contexte réglementaire modifié, caractérisé par une augmentation du niveau d'exigence.

En l'absence de dispositions législatives et réglementaires, un groupe de travail (sous-groupe du comité d'interface dispositifs médicaux) créé en 2018 et piloté par l'ANSM, réunissant des industriels, des acheteurs et des établissements de santé utilisateurs, a permis de définir des procédures et de créer des outils pratiques d'aide à la gestion des situations de rupture ou de risque de rupture de DM et DMDIV considérés indispensables.

Les principes de transparence, d'anticipation, de circulation de l'information et de gestion par l'opérateur économique concerné, ainsi que les modalités de gestion accompagnées d'outils pratiques présentés par ce groupe de travail ont été validées lors d'un comité d'interface DM et DMDIV fin 2020.

Le cadre mis en place prévoit deux étapes. La première repose essentiellement sur l'opérateur concerné, auquel il appartient de prendre et de mettre en œuvre toute mesure utile pour gérer la tension et éviter la rupture. La seconde, dans laquelle l'ANSM a un rôle d'accompagnement et de soutien de fond et de forme, n'est mise en œuvre que si la première se révèle insuffisante à gérer le risque ou la situation de rupture.

Deux outils pratiques d'aide à la gestion des situations de rupture ou de risque de rupture ont été créés :

- un formulaire de déclaration à remplir par l'opérateur et à adresser à l'ANSM, et son guide,
- un logigramme retraçant en deux étapes les modalités de gestion des situations de rupture ou de risque de rupture, et son descriptif détaillé.

Dès début 2021, une très large communication, tant auprès des opérateurs que des acheteurs et des instances administratives, a précédé la mise en ligne le 1<sup>er</sup> juillet 2021 sur le site de l'ANSM de ces nouveaux outils *via* des onglets dédiés, pour une mise en œuvre effective le 1<sup>er</sup> septembre.

Depuis fin février 2022, la "phase pilote" de 6 mois de ce dispositif s'est achevée, et un nouveau groupe de travail, à la composition similaire au premier, a été créé. Ses missions : procéder aux ajustements de fond et de forme nécessaires à un fonctionnement optimal des outils et procédures mis en place, mais aussi de travailler, à une fréquence trimestrielle, sur les sujets organisationnels, d'actualités et de perspectives en la matière.

Au-delà de ce cadre procédural, des outils mis à disposition et des travaux du nouveau groupe de travail, la réflexion se poursuit sur les futures et nécessaires dispositions législatives, qui viseront notamment, d'une part à renforcer les pouvoirs de l'ANSM envers les opérateurs pour les contraindre à produire, prioriser et mettre sur le marché les produits dont la rupture serait à l'origine d'un risque majeur pour les patients (qu'il s'agisse des DM et DMDIV proprement dits, ou des pièces détachées et consommables captifs), d'autre part à créer des sanctions pénales et/ou financières spécifiques en cas de non-respect des modalités de prévention, d'information et d'anticipation également créées par voie législative.

## Le contrôle du marché

### HAEMONETICS : ABROGATION DE LA DÉCISION DE POLICE SANITAIRE

L'ANSM a abrogé le 8 juin 2021 la décision de police sanitaire prise le 12 septembre 2018 pour suspendre la mise sur le marché en France des dispositifs médicaux à usage unique (DMU) d'aphérèse de référence 782-HS-P-SL fabriqués et mis sur le marché par la société Haemonetics, ainsi que l'utilisation des séparateurs d'aphérèse MCS+ et PCS2 lorsqu'ils sont associés à ce DMU.

Pour mémoire, l'ANSM avait pris cette décision par mesure de précaution et dans l'attente d'investigations complémentaires, à la suite de signalements de matériovigilance dans plusieurs établissements de transfusion sanguine révélant la présence anormale de particules lors de procédures d'aphérèse avec ces appareils.

Depuis, des investigations avaient été menées en lien avec l'ensemble des parties prenantes : inspection du processus de fabrication en Malaisie, contrôles en laboratoire, investigation des cas de matériovigilance et recueil de données au niveau européen. Tous les éléments collectés ont confirmé l'origine biologique des particules de type plasma coagulé.

En parallèle, l'Agence avait demandé à Haemonetics de mettre en œuvre des actions correctives, ce qui a notamment conduit le fabricant à améliorer le processus de fabrication de ses DMU d'aphérèse. Haemonetics s'est également engagé à mettre en place un protocole de surveillance spécifique des appareils qui donnera lieu à un bilan qui sera soumis à l'ANSM 1 an après re-commercialisation.

L'ensemble de ces investigations menées ont confirmé qu'il n'existe pas de risque avéré pour les donneurs de plasma qui auraient été prélevés à l'aide d'un dispositif d'aphérèse en France, ni pour les patients qui ont reçu les produits sanguins issus de tels dons.

L'ensemble de ces travaux, actions et éléments ont permis cette abrogation.

### ANDRO-SWITCH - CONTRACEPTION MASCULINE THERMIQUE : SUSPENSION DU DISPOSITIF

Le 10 décembre 2021, l'ANSM a suspendu la mise sur le marché, l'exportation, la publicité, la distribution en gros et la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit de l'Andro-switch. Cet anneau en silicone fabriqué et mis sur le marché par la société Thoreme, destiné à la contraception masculine par remontée testiculaire (avec un port pendant 15 heures par jour), permet une élévation de la température des testicules afin d'inhiber la spermatogénèse.

Il s'agit d'un dispositif médical de classe IIb, qui doit à ce titre être couvert par un certificat UE de conformité attestant qu'il répond aux exigences générales en matière de sécurité et de performance.

Or, ce dispositif n'avait pas fait l'objet d'une procédure de certification, incluant notamment l'intervention d'un organisme notifié. Il ne pouvait donc pas être mis sur le marché, distribué et utilisé tant que ses performances et sa sécurité d'utilisation n'étaient pas garanties.

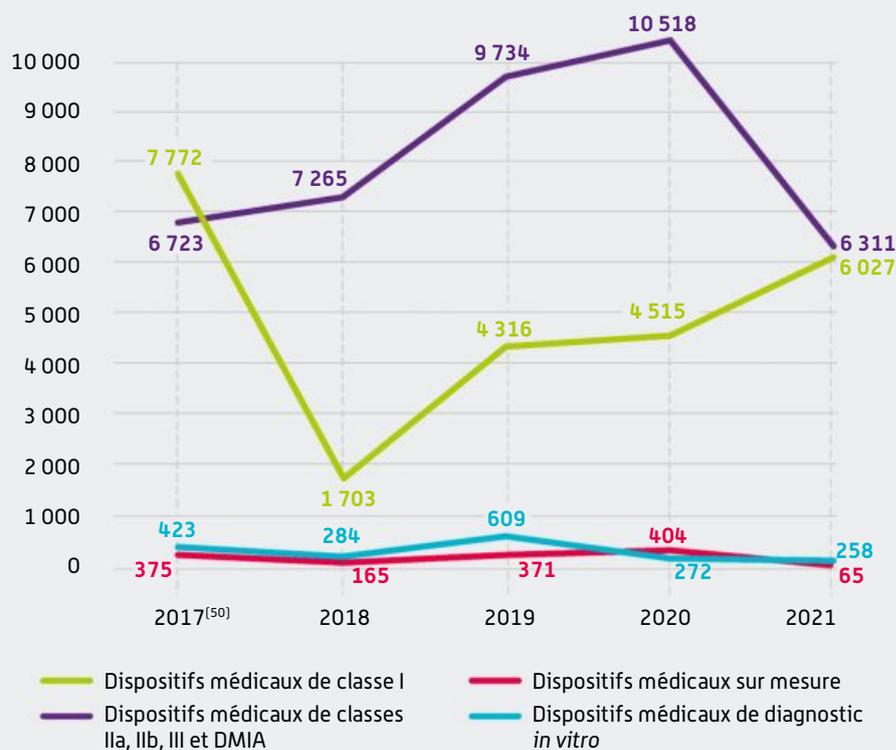
Toutefois, son utilisation reste permise uniquement dans le cadre d'une investigation clinique dûment autorisée, qui apporte des dispositions pour la protection des personnes et leur sécurité. Elle pourrait permettre d'établir et de vérifier que le dispositif médical Andro-switch atteint les performances prévues et revendiquées, ainsi qu'établir et vérifier sa sécurité clinique.

La décision de police sanitaire prise par l'ANSM a été publiée sur son site internet, accompagnée de recommandations à l'intention des utilisateurs et des professionnels de santé. En termes de recommandations aux utilisateurs, il est notamment précisé de ne pas utiliser l'Andro-switch, d'adopter un autre mode de contraception et de consulter un médecin (généraliste, urologue ou andrologue), particulièrement en cas de désir d'enfant, ainsi qu'en cas de gêne, de douleur ou de difficulté à uriner.

## CONTRÔLE DE QUALITÉ DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ÉMETTEURS DE RAYONNEMENTS

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de nouveaux référentiels	0	0	1	0	0
Nombre de non-conformités déclarées	726	730	923	846	1 074

## ENREGISTREMENT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX



**(50)** Une déclaration importante d'environ 4 000 DM a été reçue en 2017. Dans cette déclaration, toutes les déclinaisons de gamme ont été saisies de manière individuelle, ce qui a contribué à augmenter fortement les chiffres d'enregistrement. Désormais, les déclinaisons de gamme sont enregistrées ensemble et comptent pour 1 enregistrement. En 2018, l'ANSM a reçu et enregistré moins de déclarations et le nombre de DM par déclaration était moins important.

## CONTRÔLE NATIONAL DE QUALITÉ DES EXAMENS DE BIOLOGIE MÉDICALE

Discipline	Opération	Mois	Examens contrôlés	Nombre maximum de laboratoires / experts contrôlés par opération
Plombémie	21PLO1	Novembre	Plombémie (PLO-21-01, PLO-21-02, PLO-21-03, PLO-21-04, PLO-21-05)	24
Sérologie virale	21VIR1	Novembre	Sérologie du virus Epstein-Barr (EBV) : anticorps hétérophiles, anti-VCA IgG, anti-VCA IgM, anti-EBNA (21VB1, 21VB2)	203
Identification par empreinte génétique	21IEG1	Décembre	Profil génétique (IEGAU1, IEGAU2, IEGAU3, IEGAU4)	113

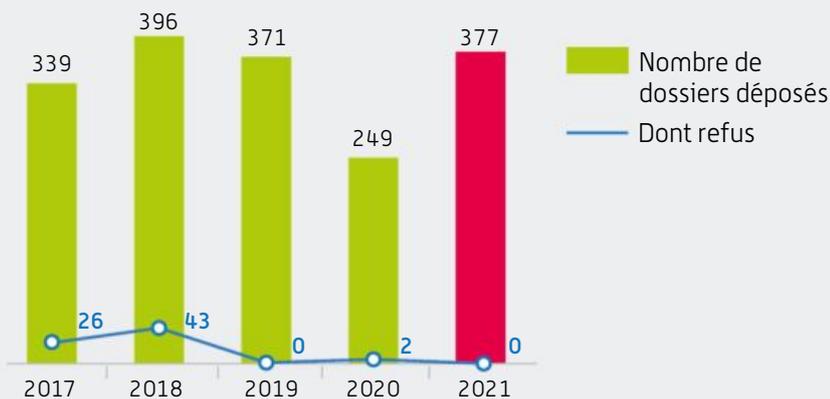
Pour en savoir plus  
sur le contrôle du marché



3

## Le contrôle de la publicité

### CONTRÔLE DE LA PUBLICITÉ EN FAVEUR DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*



Pour en savoir plus sur  
le contrôle de la publicité des  
dispositifs médicaux



# 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.

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<sup>[51]</sup>,
- le contrôle des produits en laboratoire,
- l'information auprès 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 peut 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



[51] Lire aussi "L'inspection des produits cosmétiques", page 95.

## Données 2021



**231** signalements de cosmétovigilance traités par l'ANSM (contre 230 en 2020), dont près de la moitié classés comme "graves".



87% : taux de suites  
d'inspections sensibles  
contrôlées  
[socle 85% - cible 100%]

C VID-1

C VID 1

OVI - 9

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

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, etc) ; ainsi qu'à la qualité et à la sécurité des produits de santé, y compris des matières premières. Ainsi, l'ANSM contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques) au niveau 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.

2021 a été marquée par le retour à la normale des inspections sur site sur le territoire national et par la poursuite de l'implication de l'ANSM dans les travaux européens et internationaux.

## Pour en savoir plus sur l'inspection



## Données 2021

**623** inspections  
réalisées par l'ANSM  
(441 en 2020) dont :

**6%** d'inspections documentaires

**3%** d'inspections inopinées

**2%** d'inspections réalisées  
à l'étranger

i s c t i  
( 1 20)

Le nombre global d'inspections réalisées a retrouvé un niveau proche des années antérieures à la crise du Covid-19. Compte tenu de la situation sanitaire et des restrictions sur les déplacements, le nombre d'inspections inopinées et le nombre d'inspections à l'international restent en 2021 plus faibles qu'avant la pandémie.

## DÉCISIONS ADMINISTRATIVES PRONONCÉES

L'année a été marquée par une confirmation du nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspection



**33** Injonctions prononcées par l'ANSM (40 en 2020),

**2** Décisions de police sanitaire (3 en 2020),

**2** Sanctions financières (4 en 2020).

## NOUVELLES MODALITÉS D'INSPECTION À DISTANCE

L'année 2021 a été marquée par une augmentation du nombre d'inspections par rapport à l'année précédente : au total, 623 ont été réalisées contre 441 en 2020. Cette hausse s'explique par l'évolution des conditions sanitaires liées au Covid-19, conduisant à un retour des inspections sur site sur le territoire national. À l'étranger, les inspections ont représenté seulement 2% du total, tout comme en 2020. Compte tenu des restrictions de déplacement, une partie a été réalisée à distance *via* des inspections documentaires, qui ont représenté 6% du total des inspections de l'Agence en 2021, contre 14% en 2020.

La pandémie de Covid-19 a en effet amené l'Agence à réévaluer son mode de fonctionnement et à l'adapter aux circonstances sanitaires. L'intégration de nouvelles modalités d'inspection à distance lui a permis de maintenir un niveau de surveillance semblable à celui d'avant la pandémie.

Cette continuité peut également s'illustrer par le nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspection, similaires au bilan des années précédentes. En 2021, les inspections ont ainsi donné lieu à 33 injonctions, 2 décisions de police sanitaire et 2 sanctions financières.

## IMPLICATION PERMANENTE AUPRÈS DES INSTANCES EUROPÉENNES ET INTERNATIONALES

Au cours de l'année 2021, l'Agence s'est investie dans des discussions européennes et internationales portant notamment sur les inspections à distance ou la révision de l'annexe 1 du guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF). Cette implication reflète la volonté de l'ANSM de maintenir une activité internationale soutenue et de renforcer sa présence en Europe et à l'international, à travers une participation à différents groupes de travail. Dans le cadre de ceux des inspecteurs de l'EMA, l'ANSM a travaillé sur l'harmonisation des pratiques d'inspection à travers l'élaboration de référentiels et lignes directrices. Elle s'est également investie dans les travaux de révision de la législation pharmaceutique européenne, ainsi que dans les différents comités de l'organisation internationale PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme).

## L'inspection des essais cliniques et non cliniques

### MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME D'INSPECTION DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX (BPL)

Ce programme concerne des installations d'essai réalisant des études non cliniques de sécurité sur les dispositifs médicaux. Il a été conçu et mis en place à la suite à l'entrée en vigueur le 26 mai 2021 du nouveau règlement européen 2017/745<sup>[52]</sup>.

Données  
2021



30 inspections d'essais précliniques

25 inspections d'essais cliniques

#### ESSAIS PRÉCLINIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	29	31	30	27	30
Injonctions	0	0	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	0	0

#### ESSAIS CLINIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	41	37	33	18	25
• dont en France	32	26	27	18	25
• dont à l'étranger	9	11	6	0	0
Injonctions	1	0	0	1	0
Décisions de police sanitaire	0	0	2	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	0	5	1	1

[52] Lire aussi "Nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : participation active de l'ANSM à la coordination européenne", page 45.

## L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

### MODIFICATION DE L'ARTICLE R. 5124-9 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE (CSP) : INSTAURATION D'UN DÉLAI DE RECEVABILITÉ DE 30 JOURS

En mai 2021, le décret n° 2021-667 du 26 mai 2021 a modifié les conditions de recevabilité des demandes d'autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques en limitant à 30 jours le délai d'examen de la complétude des dossiers avant leur instruction. En l'absence de demande de production de pièces manquantes à l'expiration de ce délai, le dossier est réputé recevable.

### VALIDITÉ DES CERTIFICATS DE CONFORMITÉ AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION : PROLONGATION AUTOMATIQUE

Les contraintes de déplacement induites par la crise du Covid-19 depuis 2020 ont eu un impact non négligeable sur la conduite des inspections en France mais aussi en pays tiers. Aussi, afin de garantir les approvisionnements en médicaments, la validité des certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication a été automatiquement prolongée au 31 décembre 2022. Une mention spécifique a été introduite dans la base de données communautaire EudraGMDP.

Un document questions/réponses a ainsi été mis en ligne sur le site de la Commission européenne afin de préciser cette mesure, et en particulier ses modalités d'application pour les sites situés sur le territoire communautaire ou en pays tiers à l'Union européenne.

### PARTICIPATION À L'ÉLABORATION DES "QUESTIONS/RÉPONSES" DE L'EMA

**Ces questions/réponses portent sur les principes des BPF applicables aux matières de départ d'origine biologique utilisées pour le transfert de matériel génétique pour la fabrication de médicaments de thérapie innovante (MTI). L'ANSM est rapporteur du groupe de travail dédié.**

Les autorités compétentes européennes, dont l'ANSM, n'autorisent pas les établissements produisant les substances biologiques utilisées comme matière première de départ (et non comme substance active), pour le transfert de matériel génétique en vue de la fabrication des médicaments de thérapie génique (par exemple les vecteurs viraux utilisés dans un contexte *ex-vivo* pour la fabrication de CAR-T cells). Par conséquent, ces établissements ne disposent pas d'un certificat de bonnes pratiques de

fabrication pour la production de ces substances, bien que leur fabrication puisse s'avérer essentielle pour la qualité/sécurité du produit fini. Les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante précisent cependant que les "principes BPF" doivent s'appliquer, dès le système de banque utilisé pour la fabrication des vecteurs.

C'est pourquoi, à la demande de la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a constitué un groupe de travail pour définir ces "principes BPF". L'ANSM assurait la fonction de rapporteur de ce groupe dont les travaux ont conduit à la publication, le 24 février 2021, d'un document questions/réponses sur le site de l'EMA. Ce document clarifie le concept des principes BPF et indique précisément à quelles étapes de la chaîne de fabrication du médicament ces principes BPF doivent s'appliquer.

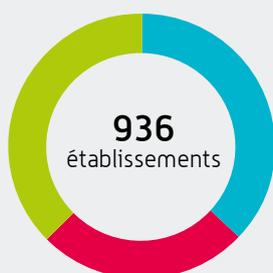


### SUIVI DES TENSIONS EN FILTRES ET CONSOMMABLES UTILISÉS POUR LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES

L'ANSM s'est mobilisée, conjointement avec les autres services de l'État, pour accompagner les opérateurs dans le cadre des tensions en filtres et autres consommables utilisés pour la fabrication des médicaments stériles, tensions liées notamment à une surconsommation mondiale en raison de la crise Covid. Elle a notamment assuré un suivi régulier des risques de rupture en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur associés à ces tensions et a travaillé, avec les opérateurs du secteur, sur des alternatives possibles en cas d'aggravation des tensions.

# Données 2021

## ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES<sup>(53)</sup> RECENSÉS PAR L'ANSM EN FRANCE DONT :



- 413** Distributeurs en gros
- 407** Fabricants et/ou importateurs
- 279** Exploitants

**800 établissements de fabrication, distribution et importation** de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France

**244 inspections dans le domaine du médicament** réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

**92 inspections dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique** réalisées par l'ANSM en France<sup>(54)</sup>

## GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS

	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Établissements pharmaceutiques</b>					
Autorisations d'ouverture	48	43	57	44	<b>52</b>
Décisions de fermeture	60	44	43	45	<b>69</b>
Autorisations de modification	-	110	130	146	<b>121</b>
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	288	197	228	121	<b>279</b>
<b>Établissements "matières premières"</b>					
Certificats de conformité BPF pour les substances actives délivrés suite à inspection	111	79	65	41	<b>80</b>

## INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES (exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	231	238	227	154	<b>227</b>
• dont en France	211	227	213	150	<b>216</b>
• dont à l'étranger	20	11	14	4	<b>11</b>
Injonctions	19	24	19	14	<b>8</b>
Décisions de police sanitaire/suspensions	1	1	2	1	<b>0</b>
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	4	1	1	1	<b>1</b>

## INSPECTION DES OPÉRATEURS DE MATIÈRES PREMIÈRES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	98	110	105	67	<b>92</b>
• dont en France	81	90	84	62	<b>92</b>
• dont à l'étranger	17	20	21	5	<b>0</b>
Injonctions	3	3	7	3	<b>4</b>
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	0	2	1	0	<b>0</b>
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	<b>0</b>

## INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	29	27	32	16	<b>17</b>
• dont en France	29	27	31	16	<b>17</b>
• dont à l'étranger	0	0	1	0	<b>0</b>
Injonctions	0	3	3	1	<b>2</b>
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	<b>0</b>

<sup>(53)</sup> Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

<sup>(54)</sup> Aucune inspection dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique n'a pu être réalisée à l'étranger en 2021 en raison des contraintes sanitaires.

# L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

## CONCOURS DE L'ANSM À LA SÉCURITÉ ET À LA SÛRETÉ BIOLOGIQUES D'UNE ÉTUDE CLINIQUE

En 2021, l'ANSM a apporté son soutien au déploiement d'une vaste étude clinique à visée thérapeutique et esthétique, portant sur un médicament expérimental à base de toxine botulique. Ainsi, plus de 170 échanges à destination de 29 centres cliniques situés dans 4 pays

de l'Union Européenne (UE) ont pu être conduits pour la première phase de l'étude. L'Agence accompagnera l'opérateur français dans la poursuite et le développement de la 2<sup>e</sup> étape de l'essai clinique, prévue pour 2022, avec de nouveaux centres intra et extra UE.

# Données 2021



**83 inspections dans le domaine des produits sanguins et des produits biologiques** réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger.

### GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES

	2017	2018	2019	2020	2021
Autorisations d'ouverture et renouvellements	3	13	0	0 <sup>(55)</sup>	0
Décisions de fermeture	0	0	0	0	0
Autorisations de modification	36	50	42	31	40

### GESTION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ, EFS (non EP), ASSOCIATIONS, ORGANISMES PRIVÉS (MTIpp, MTI ex, TC)

	2017	2018	2019	2020	2021
Autorisations d'ouverture	37	5	4	8	5
Décisions de fermeture	6	0	4	3	2
Autorisations de modification	66	110	118	97	115

### INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections des unités de thérapie cellulaire et banques de tissus	28	26	24	20	27
Inspections des produits sanguins labiles	17	27	32	35	45
Inspections des lactariums	7	10	14	7	11
Injonctions	5	6	2	0	1
Décisions de police sanitaire/suspensions	0	2	0	0	0

### MICRO-ORGANISMES ET TOXINES

	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Instruction des dossiers d'autorisation</b>					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	827	1 069	983	810	1 229
Nombre de dossiers de demandes reçus pour la détention de MOT*	44	50	50	41	31
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	0	0	0	2	1
<b>Laboratoires et établissements</b>					
Nombre d'établissements	109	112	103	102	95
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT*	146	129	120	120	111
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	30	33	30	15	23
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires (hors consignations)	1	0	1	0	0

### SURVEILLANCE DES LACTARIUMS

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de dossiers instruits	3	3	2	4	21

\* En dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires.

(55) 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. [...]".

## L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

### ENTRÉE EN APPLICATION DU NOUVEAU RÈGLEMENT EUROPÉEN RELATIF AUX DISPOSITIFS MÉDICAUX : SURVEILLANCE ET PROCÉDURES RENFORCÉES

Le règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux est entré en application le 26 mai 2021<sup>[56]</sup>. Il s'agit d'une évolution importante pour renforcer la sécurité des dispositifs médicaux dans l'intérêt des patients.

Les inspections des opérateurs (fabricants, mandataires, importateurs, distributeurs) du secteur des dispositifs médicaux font partie intégrante du dispositif de surveillance du marché. Depuis le 26 mai 2021, les inspections permettent de vérifier la conformité

notamment aux exigences du règlement, y compris les mesures transitoires prévues par son article 120. Ainsi, les produits disposant d'un certificat et/ou d'une déclaration de conformité délivré au titre de ce règlement ou de l'ancienne réglementation font l'objet d'une surveillance.

De plus, les procédures de désignation des organismes notifiés en charge d'émettre les certificats de marquage CE et la surveillance du marché après commercialisation ont été sensiblement renforcées.

## Données 2021

**116 inspections dans le domaine des DM, de la matériovigilance et des DMDIV ont été réalisées en France et à l'étranger**

Au programme de contrôle des opérateurs industriels s'ajoutent la surveillance et le suivi de l'organisme notifié français (GMED) et des candidats à la désignation au titre d'organisme notifié. **7 inspections ont été effectuées dans ce cadre en 2021.**

Au titre de la contribution de l'ANSM à la coopération entre les autorités compétentes européennes, l'Agence a participé à l'évaluation conjointe d'un autre organisme notifié européen dans le cadre de sa désignation en tant qu'organisme notifié au titre des règlements européens de 2017 sur les DM.

#### INSPECTION DES FABRICANTS

Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	79	73	78	53	<b>80</b>
• dont en France	69	64	76	53	<b>78</b>
• dont à l'étranger	10	9	2	0	<b>2</b>
Injonctions	9	8	6	17	<b>11</b>
Décisions de police sanitaire	4	3	4	0	<b>1</b>
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	4	0	<b>0</b>

Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	33	19	26	16	<b>25</b>
• dont en France	32	18	26	16	<b>25</b>
• dont à l'étranger	1	1	0	0	<b>0</b>
Injonctions	7	3	5	3	<b>5</b>
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	<b>0</b>
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	<b>0</b>

#### INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	20	14	7	7	<b>11</b>
• dont en France	19	13	7	7	<b>11</b>
• dont à l'étranger	1	1	0	0	<b>0</b>
Injonctions	0	2	1	1	<b>0</b>
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	<b>0</b>

[56] Lire aussi "Nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : participation active de l'ANSM à la coordination européenne", page 45.

## L'inspection des produits cosmétiques

### CAMPAGNE D'INSPECTION 2021 : AXÉE SUR LE RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF)

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs qui interviennent dans le domaine des cosmétiques, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2021, les établissements inspectés l'ont été au regard de la norme NF EN 22716 relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les produits cosmétiques.

### RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS COSMÉTIQUES : 106 CERTIFICATS ÉMIS EN 2021

Depuis janvier 2021, l'ANSM, via un portail dédié en ligne, délivre des certificats de respect des bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques. Ce certificat est destiné uniquement à l'exportation de produits cosmétiques vers un État tiers (hors Union européenne et ne faisant pas partie de l'Espace économique européen).

En 2021, il a été émis par l'ANSM 106 certificats pour l'exportation de produits cosmétiques.

Cette démarche contribue à permettre aux produits cosmétiques fabriqués en France de satisfaire aux exigences administratives de certains pays. Le certificat est valide 3 ans. Cependant, si l'ANSM constate, dans le cadre de ses activités de surveillance du marché, le non-respect des BPF relatives aux produits cosmétiques par l'établissement, le certificat sera retiré après une procédure contradictoire.

## Données 2021



**10 inspections dans le domaine des produits cosmétiques** réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

### INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS DE PRODUITS COSMÉTIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	26	32	22	6	10
Injonctions	9	16	5	0	1
Décisions de police sanitaire	1	0	1	0	0
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.

En 2021, l'ANSM a notamment piloté la mise en place d'une solution alternative de production de préparations hospitalières dites "spéciales".

Pour en savoir plus sur le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire



## Mise en place d'une solution alternative de production de préparations hospitalières dites "spéciales" : pilotage par l'ANSM

Dans le contexte de la crise Covid et en réponse aux tensions ou ruptures de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur utilisés en réanimation, l'ANSM a piloté la mise en place d'une solution alternative de production de préparations hospitalières dites "spéciales" par un réseau d'équipes de pharmacotechnie de 6 PUI volontaires.

Les équipes de l'ANSM ont ainsi activement participé à l'élaboration des monographies nécessaires à la fabrication et au contrôle de solutions injectables (à base de cisatracurium, atracurium, rocuronium, kétamine et midazolam), par le double contrôle des substances actives achetées par l'État et des lots pilotes de préparations fabriqués par chaque PUI. Un support technique a également été apporté sur les méthodes de contrôle physico-chimiques et microbiologiques, notamment sur une

méthode alternative rapide de contrôle de la stérilité. Cette approche pourra être étendue à d'autres contextes que celui du Covid.

Par ailleurs, l'Agence a collaboré avec des services de pharmacie hospitalière afin de sécuriser la fabrication de préparations. Par exemple l'Institut Gustave Roussy, qui assure la fabrication de préparations à base de ONC-201, un anticancéreux non autorisé en France mais mis à disposition dans le cadre d'un accès compassionnel, a travaillé avec l'Agence pour le contrôle de la matière première commerciale utilisée<sup>[57]</sup>.

Une autre collaboration a été mise en place avec l'Hôpital Necker afin de participer également au contrôle de la matière première utilisée ainsi que des préparations délivrées.

## Autres faits marquants

- Mise en place d'un programme concerté de surveillance des dispositifs médicaux ANSM/DGCCRF, dans le cadre du nouveau règlement européen.
- Suivi de l'évaluation des nitrosamines dans les médicaments à usage humain selon l'article 5(3) du règlement (CE) No 726/2004.
- Mise en place d'un projet de thèse sur 3 ans cofinancé par l'ANSM et la région Occitanie en partenariat avec l'université de Montpellier, sur l'étude du comportement des endoprothèses vasculaires aortiques au cours du temps.

[57] Lire aussi "ONC 201 dans les gliomes du tronc cérébral chez l'enfant : mise en place d'un dispositif exceptionnel avec Gustave Roussy", page 119.



**87%** de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié (socle 85% - cible 100%)

coVI - 9    oVI - 9    coVI - 9    coVID-19

### CONTRÔLES EN LABORATOIRE

	Matières premières et médicaments chimiques / plantes	Matières premières, médicaments et produits biologiques	Autres produits de santé	Total
Janvier	5	273	0	278
Février	11	276	10	297
Mars	72	308	37	417
Avril	39	321	0	360
Mai	54	252	2	308
Juin	32	335	2	369
Juillet	15	316	24	355
Août	43	307	0	350
Septembre	35	346	0	381
Octobre	3	408	0	411
Novembre	3	327	0	330
Décembre	38	326	29	393
<b>Total</b>	<b>350</b>	<b>3 795</b>	<b>104</b>	<b>4 249</b>

### BULLETINS D'ANALYSE

(comparaison des données 2020 vs 2021 tous les bulletins confondus)

■ 2020  
■ 2021



## 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 la DEQM	Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle	Contrôles réalisés en urgence	Total
Médicaments chimiques	10	/	82	1	93
Médicaments biologiques	3	3	/	/	3

### Détection des non-conformités

	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques	19	2
Médicaments biologiques	1	1

### Pharmacopée

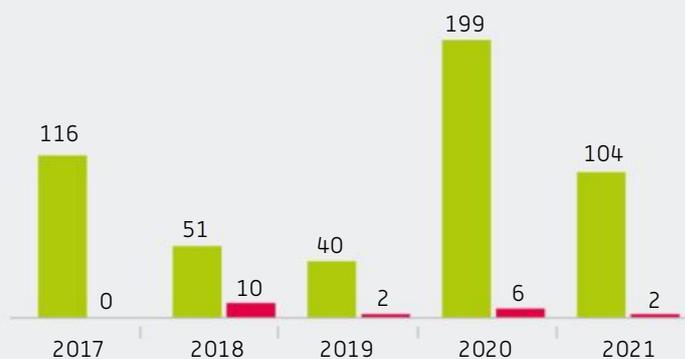
■ Études de monographie pour la pharmacopée française  
 ■ Études de monographie pour la pharmacopée européenne



## LES CAMPAGNES DE CONTRÔLE EN LABORATOIRE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

### Contrôles<sup>[59]</sup> en laboratoire des dispositifs médicaux (et apparentés)

■ Dispositifs médicaux contrôlés  
 ■ Non-conformités décelées



[58] Ce nombre prend en compte non seulement les monographies étudiées dans le cadre des enquêtes Pharmedica mais également celles étudiées pour le passage en Commission européenne pour approbation (données non prises en compte les années précédentes).

[59] Y compris en contexte d'urgence.



# 4

FACILITER L'ACCÈS  
DES PATIENTS  
AUX TRAITEMENTS  
INNOVANTS

---





---

Regards sur...	
Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants.....	102
L'accès précoce aux produits de santé.....	105
Les essais cliniques.....	111
La mise sur le marché des médicaments.....	114
La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang.....	121
L'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques.....	123

---

# Regards sur...

## Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants



**Isabelle Yoldjian**

Directrice de la direction médicale médicaments 1



**Kevin Fournier**

Chef du pôle accès précoces et compassionnels, direction Europe et innovation

**La réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments vise à permettre à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier rapidement de traitements innovants avant leur mise sur le marché<sup>[60]</sup>. Premiers enseignements et illustration de l'impact de cette réforme à travers l'exemple du Trodelvy avec Isabelle Yoldjian, directrice de la direction médicale médicaments 1 et Kevin Fournier, chef du pôle accès précoces et compassionnels, direction Europe et innovation.**

### Quels premiers enseignements pouvez-vous tirer de la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments ?

**Isabelle Yoldjian :** *“La réforme a été mise en place le 1<sup>er</sup> juillet 2021. Il est encore trop tôt, moins d'un an après, pour en dresser un bilan global mais, d'ores et déjà, nous constatons que l'accès précoce à des traitements innovants est toujours aussi performant. Des patients atteints de maladies graves ou rares, en impasse thérapeutique, ont ainsi pu être soignés.”*

**Kevin Fournier :** *“Nous avons relevé le challenge d'associer nos compétences à celles de la Haute Autorité de santé (HAS) pour l'évaluation, en amont de l'AMM, des autorisations d'accès précoces (AAP) ex-ATU de cohorte, les autorisations d'accès compassionnels (AAC), ex-ATU nominatives, restant uniquement gérées par l'ANSM. La réforme fixe un certain nombre de règles et de délais à respecter. Elle impose notamment une décision d'AAP en 90 jours maximum. Aujourd'hui, en 2021-2022, l'ANSM, qui s'engage dans sa convention sur l'évaluation des AAP avec la HAS à rendre son avis sur le rapport bénéfiques/risques en maximum 60 jours, a largement tenu ses engagements puisque l'avis est parvenu en 40 jours en moyenne, voire pour certains produits en quelques jours.”*

[60] Lire aussi “Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires”, page 106.

## Pourquoi le Trodelvy représente-t-il une bonne illustration de cette réforme ?

**IY :** *“Traitement contre le cancer, le Trodelvy est emblématique des dossiers de demande d'accès dérogatoire<sup>[61]</sup>, qui concernent à plus de 50 % la cancérologie. Il est l'exemple des raisons pour lesquelles l'accès précoce à un médicament peut être essentiel : autorisé sur le marché aux États-Unis depuis avril 2020, le Trodelvy est prescrit à des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein dit “triple négatif”, une maladie rare et extrêmement grave, et il a permis une amélioration majeure. En multipliant par deux la survie globale des patientes, c'est une révolution pour elles. Mais ni en France, ni en Europe, les femmes éligibles ne devaient pouvoir en bénéficier avant la fin de l'année 2021, le laboratoire ne pouvant le mettre à leur disposition avant, compte tenu de la complexité de sa fabrication.*

*S'il restera pour nous un marqueur de cette réforme, c'est qu'il a été l'un des tout premiers à obtenir une autorisation d'accès précoce dans des temps réduits, avec une demande déposée le 28 juillet et une autorisation accordée le 2 septembre 2021. Cette rapidité est le résultat de mois de mobilisation en amont de la part de nos équipes. En fin d'année 2020, dans le cadre de l'ancien système d'accès dérogatoire, nous avons accordé 64 ATU nominatives. En février 2021, en lien avec les associations de patients et les professionnels de santé, nous avons œuvré auprès du laboratoire et réussi à obtenir quelques lots complémentaires. Début juin, nous avons alors mis en place un dispositif totalement inédit, dit “roulant”, permettant le transfert du traitement des femmes, devenues inéligibles en raison de la progression de leur maladie, à de nouvelles patientes. Près de 150 patientes ont pu y accéder, un réel espoir pour elles. À partir de juillet 2021 et pendant des mois, la France a été le seul pays européen à disposer de ce traitement.*

*Afin d'élargir l'accès au Trodelvy à l'ensemble de la population cible, estimée à environ 1 500 françaises, nous avons convaincu le laboratoire de déposer fin juillet une demande d'accès précoce, en parallèle de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Notre évaluation du bénéfice/risque était déjà faite, nous avons pu transmettre notre avis favorable à la HAS en 8 jours. Résultat : le 2 septembre 2021, le Collège de la HAS a autorisé l'accès précoce au Trodelvy. Ce dernier a pu démarrer le 2 novembre, presque un mois avant la délivrance de l'AMM par la Commission européenne le 22 novembre 2021.*

*Ainsi, la mobilisation collective de l'Agence, de la HAS, des associations de patients et des professionnels de santé a permis la mise à disposition anticipée d'un médicament très attendu.”*

**KF :** *“Pour le Trodelvy, la HAS a suivi très rapidement notre avis. Ce traitement est donc passé de l'accès compassionnel à l'accès précoce et enfin à l'AMM. Sans rupture dans l'accès, il est passé par toutes les étapes du processus, les unes initiées avant la réforme, les autres après, avec une mise à disposition optimisée de A à Z. Aujourd'hui, la réforme permet d'accélérer les évaluations et les procédures administratives tout en assurant la continuité de l'accès aux traitements.”*

[61] Lire aussi “Trodelvy dans le cancer du sein triple négatif : de l'accès compassionnel à l'accès précoce”, page 106.

**Plus largement, combien d'avis sur l'accès précoce avez-vous transmis à la HAS depuis la mise en œuvre de la réforme et comment travaillez-vous avec cette autre institution de santé ?**

**KF :** *“Depuis la mise en œuvre de la réforme et jusqu'à la fin de l'année 2021, 7 avis ont été donnés par l'ANSM. C'est un nombre important car ces dossiers complexes sont à évaluer dans des délais contraints. Le nombre d'avis est pour le moment identique à celui qui existait avant la réforme. Ces avis sont le point d'orgue de tout un travail que nous faisons en amont, avant le dépôt des dossiers de demande d'AAP, par les rendez-vous pré-dépôt notamment. Près d'une quarantaine de rendez-vous de pré-dépôt ont ainsi été organisés avec les laboratoires et la HAS pour apporter aux demandeurs nos conseils, vérifier la pertinence, la qualité et l'exhaustivité de leur projet de demande d'autorisation d'accès précoce.*

*A l'image de la plateforme unique, e-saturne, déjà existante pour les AAC, nous avons mis en place une plateforme unique de dépôt dédiée à l'accès précoce, afin de centraliser les demandes d'AAP. Parallèlement, il a fallu construire une organisation qui permette de respecter les délais imposés et intégrer au dispositif d'accès précoce le nouvel acteur qu'est la HAS.*

*Globalement, nous constatons une accélération de la mise à disposition de produits innovants via l'accès dérogatoire.*

*Sur l'accès compassionnel, uniquement géré par l'ANSM, le nombre d'autorisations a été multiplié par deux en deux ans, pour atteindre plus de 51 000 autorisations octroyées en 2021. Cette augmentation du nombre de demandes d'accès compassionnel est le témoin des attentes des professionnels de santé et des patients sur les produits innovants. Le besoin est tout particulièrement fort pour 5 produits qui représentent 50 % de ces autorisations, mais 280 autres médicaments ont pu répondre aux besoins spécifiques d'un ou de quelques patients. En effet, il est à noter que les 140 demandes d'AAC en moyenne reçues quotidiennement répondent à des besoins souvent vitaux pour des patients en impasse thérapeutique.*

*Pour l'accès précoce, les délais contraints, à la fois pour l'ANSM et la HAS, permettent également aux patients d'accéder plus rapidement à l'innovation. Entre les dispositifs, il y a souvent une continuité d'accompagnement : nous détectons d'abord une innovation, que nous pouvons mettre à disposition dans le cadre des AAC, première porte d'entrée de l'innovation, puis nous accompagnons le laboratoire vers une demande d'accès précoce, puis vers l'AMM.”*

**De nouvelles évolutions sont-elles encore à prévoir ?**

**IY :** *“L'exemple du Trodelvy et celui des autorisations qui ont suivi ont démontré que le travail en commun et la mobilisation de chacun sont les ingrédients du succès.”*

**KF :** *“Avec un retour d'expérience global prévu un an après la mise en œuvre de la réforme, nous allons challenger nos modalités de fonctionnement et étudier des pistes d'optimisation afin d'assurer toute la fluidité nécessaire au bénéfice des patients.”*

# 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.

2021 aura été marquée par l'entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet de la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments qui a simplifié le dispositif en mettant en place 2 régimes au lieu des 6 existants jusqu'à alors.

Par ailleurs, avec l'évolution de la réglementation européenne, l'ANSM s'est fortement impliquée pour être prête lors de la mise en service en janvier 2022 du portail européen sur les essais cliniques de médicaments (CTIS).

Enfin, l'expérimentation de l'usage médical du cannabis a été lancée en mars avec pour premier objectif d'évaluer la

**COP 2019  
2023**

**Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants**

indicateur n°13

 **73** avis scientifiques européens attribués à la France [socle 60 - cible 80]<sup>[62]</sup>

**Contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé**

indicateur n°16

 **194** dossiers traités par le guichet innovation en santé

faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis pour les patients. Le second objectif est de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité de son utilisation dans un cadre médical en vue de déterminer si elle pourra, à terme, être généralisée.

## Pour en savoir plus sur l'accès précoce aux produits de santé



## Le Guichet innovation et orientation

### VISIBILITÉ CROISSANTE DU GUICHET INNOVATION ET ORIENTATION : LES DEMANDES DES PROMOTEURS DÉPASSENT LES PRÉVISIONS

En 2021, le Guichet innovation orientation (GIO) a réceptionné et traité près de 280 demandes, soit une augmentation de 40% par rapport aux prévisions. Cet engouement des porteurs de projets montre à quel point ce service d'accompagnement au développement de produits de santé innovants était attendu et nécessaire. Il répond pleinement à deux enjeux principaux : transparence de l'accompagnement et accélération de l'accès à l'innovation pour les patients.

Conformément aux prévisions, la majorité des demandeurs sont issus du monde académique et des start up (80% des demandeurs) : la population ciblée par ce GIO a bien été touchée et l'accompagnement bénéficie à ceux

qui en ont le plus besoin. Les 20% restant sont des accompagnements de l'industrie pharmaceutique.

Les sollicitations portent aussi bien sur les aspects réglementaires que sur des aspects scientifiques. Plus de 100 demandes d'avis scientifiques et pré-soumissions de dossier ont été reçues en 2021.

Le double intérêt de cet accompagnement : échanger avec les porteurs de projets pour s'assurer qu'ils partent dans la bonne direction et leur expliquer ce qui est faisable et attendu de la part des autorités de santé. Le Guichet crée un cercle vertueux pour tous, permettant aux entreprises de développer leurs produits de la manière la plus efficace et courte possible, et accélérant ainsi l'accès à l'innovation, de manière sécurisée pour les patients.

Fort de ces résultats, l'Agence prévoit de renforcer l'offre d'accompagnement aux porteurs de projet.

[62] Nombre différent du nombre d'avis scientifiques européens rendus du fait du retrait ou du décalage sur 2022 de certains avis attribués en 2021.

# Données 2021

**277** demandes d'accompagnement réglementaire et scientifiques ont été reçues via le Guichet innovation et orientation de janvier à décembre 2021

**36%** des sollicitations correspondent à des demandes d'avis scientifiques et **64%** à des besoins d'accompagnement réglementaire.

**80%** des avis scientifiques et des accompagnements réglementaires ont été réalisés pour des start-up et des TPE. Les grandes entreprises n'ont été rencontrées que dans le cadre de pré-dépôts de dossiers complexes.

**45%** des demandes portent sur des dispositifs médicaux (dont 1/4 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 **28** concernaient des médicaments de thérapie innovante).

## AVIS SCIENTIFIQUES EUROPÉENS RENDUS POUR DES MÉDICAMENTS

	2017	2018	2019	2020	2021
Avis européens rendus par l'EMA	630	634	674	766	853
Dont avis coordonnés par l'ANSM	57	79	76	66	73
	9%	12,4%	11,3%	8,6%	8,6%

Pour en savoir plus sur le Guichet innovation et orientation :



## Les autorisations d'accès compassionnel et d'accès précoce

### ENTRÉE EN VIGUEUR DE LA RÉFORME DES ACCÈS DÉROGATOIRES<sup>(63)</sup>

L'année 2021 a été l'année d'un changement majeur pour les accès dérogatoires. Avec l'entrée en application au 1<sup>er</sup> juillet 2021 de la LFSS 2021, les ATU nominatives sont devenues des autorisations d'accès compassionnel (AAC), les ATU de cohorte sont devenues des autorisations d'accès précoces (AAP) et les RTU sont devenues des cadres de prescription compassionnelle (CPC).

Désormais, si l'ANSM reste seule à évaluer les accès compassionnels (AAC et CPC), la HAS rend les décisions pour les AAP, après avis de l'ANSM pour les produits n'ayant pas encore d'AMM.

De plus, tous ces accès sont automatiquement pris en charge à compter de la décision, ce qui est inédit pour les CPC.

### EXPLOSIONS DES DEMANDES D'AUTORISATIONS D'ACCÈS COMPASSIONNEL

En 2021, près de 52 000 AAC ont été délivrées, soit deux fois plus qu'en 2019.

Il est à noter que 5 produits éligibles à ces autorisations regroupent plus de la moitié des patients sous ATU/AAC : Mitosol (7 219 patients, 9 665 autorisations), PSMA-11 (2 559 patients, 2 876 autorisations), Marinol (1 709 patients, 2 984 autorisations), Epidyolex (1 501 patients, 4 104 autorisations) et Ciclograft (1 440 patients, 2 801 autorisations).

### TRODELVY DANS LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF : DE L'ACCÈS COMPASSIONNEL À L'ACCÈS PRÉCOCE<sup>(63)</sup>

Le cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital avec une survie globale médiane de seulement 14,5 mois et un taux de survie à 5 ans de 11,3%. Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où les traitements en seconde ligne et au-delà sont fondés principalement sur

<sup>(63)</sup> Lire aussi "Regards sur... Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants", page 102.

## Renforcer les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (autorisation temporaire d'utilisation ATU)

indicateur n°15



Non applicable<sup>(64)</sup>

Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutives d'une extension d'indications

COVID-19

[socle 50% - cible 80%]

des monochimiothérapies dont l'efficacité est limitée avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes (environ 3 et 6 mois respectivement).

Le médicament Trodelvy, première molécule de la classe des anti-TROP2, dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis depuis avril 2020 et a montré une amélioration de la survie globale chez les patientes traitées. En fin d'année 2020, l'ANSM a accordé 64 ATU "nominatives" de Trodelvy dans le traitement du cancer du sein triple négatif chez des patientes se trouvant en impasse thérapeutique.

Fin janvier 2021, après le rachat de la biotech Immunomedics, le laboratoire Gilead a indiqué que sa capacité de production était insuffisante et ne permettait pas de débiter de nouveau traitement en dehors des États-Unis. Afin d'assurer une continuité de prise en charge pour les femmes ayant déjà débuté le traitement, le laboratoire Gilead s'est engagé auprès de l'ANSM à honorer ces 64 demandes mais de nouvelles demandes ont dû être mises en suspens.

Le 4 mars 2021, le laboratoire Gilead a déposé une demande d'AMM en procédure accélérée pour le Trodelvy auprès de l'Agence Européenne du Médicament. À ce stade, compte tenu de la complexité de fabrication du Trodelvy et du nombre limité d'usines impliquées dans sa production, le laboratoire Gilead n'était pas en mesure d'envisager une mise à disposition en France ou en Europe avant l'obtention de l'AMM européenne d'ici la fin de l'année 2021. Cette situation était par ailleurs à l'origine d'un nomadisme médical avec des patientes partant chercher du Trodelvy en Allemagne dans des cliniques privées, sans garantie que le produit proposé en Allemagne soit bien du Trodelvy.

Le 4 mai 2021, Gilead informe l'ANSM de la possibilité de mettre en place 78 ATU nominatives simultanées à partir du 3 juin 2021. Le dispositif d'ATU nominatives mis en place alors était un système dit "roulant" permettant le transfert du traitement attribué à des femmes qui sont devenues inéligibles en raison de leur progression tumorale, à de nouvelles patientes.

Grâce à ce système dit "roulant", plus de 100 patientes ont pu bénéficier du Trodelvy en France jusqu'à l'octroi de l'accès précoce. Bien que la population cible estimée représente environ 1 500 femmes en France, ces quelques ATU nominatives supplémentaires constituaient un réel espoir.

Le 28 juillet 2021, le laboratoire Gilead a déposé une demande d'accès précoce pré-AMM auprès de l'ANSM et de la HAS dans l'objectif de mettre à disposition le produit à l'ensemble des femmes éligibles dès que les capacités de production le permettraient et sans attendre l'AMM. Le 2 septembre 2021, la HAS, sur avis favorable de l'ANSM, a autorisé l'accès précoce du Trodelvy. Cet accès a pu démarrer le 2 novembre 2021, soit presque un mois avant l'autorisation de la mise sur le marché par la Commission européenne le 22 novembre 2021.

Ces ouvertures d'accès compassionnel puis d'accès précoce ont pu être obtenues grâce aux actions conjointes des patientes, des professionnels de santé et de l'ANSM auprès du laboratoire.

## IVG MÉDICAMENTEUSE EN VILLE AU-DELÀ DE 7 SEMAINES D'AMÉNORRHÉE

### Mise en place d'un cadre de prescription compassionnelle et modification des conditions de prescriptions et de délivrance

Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, le ministère des Solidarités et de la Santé a pris une série de dispositions afin de garantir une réponse aux demandes d'IVG. Durant la pandémie, il est en effet apparu nécessaire de réduire l'exposition des femmes au Covid-19 et de soulager les équipes hospitalières, en privilégiant la prise en charge des IVG en ville et par voie de téléconsultation.

Avant ces dispositions, les IVG médicamenteuses réalisées en ville (hors établissement de santé) n'étaient possibles que jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée [SA] incluses. Les IVG médicamenteuses des 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> SA devaient être réalisées en établissement de santé.

L'arrêté du 14 avril 2020 a permis de réaliser la consultation de prise de médicament par téléconsultation (avec délivrance en pharmacie d'officine des médicaments nécessaires) et a allongé les délais d'IVG médicamenteuse de 7 SA à 9 SA en dehors des établissements de santé.

Dans ce contexte, à la demande du ministère des Solidarités et de la Santé et après évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation du misoprostol, en association à la mifépristone, dans la prise en charge de l'IVG médicamenteuse à la 8<sup>ème</sup> et à la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, en établissement de santé ou en ville.

(64) Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2021 : 7 ATUc d'extension d'indications pour 28 ATUc soit 25%. Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021 : mise en application de la réforme de l'accès précoce et accès compassionnel.

Deux protocoles sont proposés :

- une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sub-linguale ou jugale,
- une prise de 600 mg de mifépristone par voie orale suivie 24 à 48h plus tard, de 800 µg de misoprostol par voie orale, sub-linguale ou jugale.

Deux dosages différents d'utilisation pour la mifépristone sont donc laissés au choix des prescripteurs, afin de ne pas modifier leurs pratiques.

De plus, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance des AMM de la mifépristone et du misoprostol afin de permettre la délivrance de ces médicaments directement en pharmacie d'officine après une téléconsultation.

Pour en savoir plus sur les autorisations d'accès précoce et d'accès compassionnel



## Données 2021

<b>BILAN DES ATUn / AAC</b>	2017	2018	2019	2020	2021	
					1 <sup>er</sup> semestre ATUn	2 <sup>nd</sup> semestre AAC
Octrois d'ATUn / AAC	22 295	21 633	26 528	40 437	25 575	25 521
Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an	253	217	227	266	284	
Patients inclus	16 621 dont 11 390 en initiation de traitement	15 987 dont 11 342 en initiation de traitement	NA <sup>(65)</sup>	23 347	28 876	

<b>BILAN DES ATUc / AAP</b>	2017	2018	2019	2020	2021	
					1 <sup>er</sup> semestre ATUc	2 <sup>nd</sup> semestre AAP (pré-AMM)
Nouvelles ATUc/avis ANSM AAP	11	20	20	37	27	7
Médicaments sous ATUc/AAP ayant obtenu l'AMM	8	16	14	20	22	
Patients inclus	8 250	5 642	3 766	7 300	Non disponible	

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, l'ANSM a rendu 8 avis : 7 avis favorables et 1 avis défavorable.

### **BILAN DES RTU / CPC**

**3 RTU ont été établies et 3 signalements<sup>(66)</sup> ont été reçus en 2021.**

Le décret d'application concernant les cadres de prescription compassionnelle étant entré en vigueur en février 2022, leur nombre devrait augmenter en 2022.

<sup>(65)</sup> Année de création de la cellule ATUn, données non disponibles.

<sup>(66)</sup> Les CPC répondent à des signalements émis par des organismes certifiés. L'ANSM peut donner suite (ou pas) à ces signalements. Si une suite est donnée et le B/R présumé positif, un CPC peut être établi.

## Expérimentation de l'usage médical du cannabis

### EN MARS, LANCEMENT DE L'EXPÉRIMENTATION

L'expérimentation a débuté le 26 mars 2021 par la prescription de cannabis médical au premier patient au CHU de Clermont-Ferrand, en présence d'Olivier Véran, ministre des Solidarités et de la Santé. Prévue sur 24 mois, elle inclura 3 000 patients en file active au maximum, dans le cadre sécurisé mis en place par l'ANSM :

- l'initiation du traitement est strictement réservée aux médecins volontaires exerçant dans des structures de référence, essentiellement hospitalières,
- le suivi de tous les patients est sécurisé par la mise en place d'un registre national électronique,
- la délivrance est sécurisée par l'application de la réglementation des stupéfiants pour les médicaments, tous importés de fabricants étrangers et contrôlés par les laboratoires de l'Agence,
- tous les professionnels de santé inclus dans l'expérimentation doivent avoir reçu et validé une formation obligatoire.

Le cannabis médical peut être prescrit dans les indications suivantes : les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles, certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco résistantes, dans le cadre des soins de support en oncologie, dans les situations palliatives, dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. Le traitement par cannabis médical est mis en place chez les patients qui ont déjà été traités par d'autres médicaments mais qui se sont révélés inefficaces ou mal tolérés.

Cette expérimentation prolonge les travaux initiés par l'ANSM dès 2018, avec la création d'un comité sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à

disposition du cannabis à usage thérapeutique en France. Cette réflexion s'est fondée sur des données scientifiques convergentes montrant un intérêt du cannabis dans le traitement de certains symptômes de différentes pathologies, une demande de plus en plus forte des patients et des professionnels de santé et la mise à disposition du cannabis à usage médical dans de nombreux pays.

Les travaux de l'Agence, menés en concertation avec les professionnels de santé et les patients, ont conclu qu'il était pertinent d'autoriser l'usage du cannabis médical dans certaines situations cliniques.

L'ANSM a donc souhaité la mise en place d'une expérimentation pour évaluer le cadre en situation réelle et recueillir ainsi les premières données françaises d'efficacité et de sécurité du cannabis médical. L'utilisation du cannabis en France pour cette expérimentation a été autorisée par la loi n°2019-1446 de financement de la sécurité sociale pour 2020 et le décret en Conseil d'État n°2020-1230 du 7 octobre 2020.

### EN AOÛT, LA MISE À DISPOSITION DES SOMMITÉS FLEURIES

Disponibles depuis août, les sommités fleuries de cannabis médical peuvent être prescrites aux patients de l'expérimentation. Elles doivent être utilisées uniquement par vaporisation à l'aide d'un dispositif médical dédié et délivré par le pharmacien lors de la première délivrance de fleurs. La voie fumée est strictement interdite.

Cette forme pharmaceutique s'ajoute aux huiles de cannabis médical, mises à disposition depuis le début de l'expérimentation. Les sommités fleuries permettent, notamment, de traiter les accès douloureux aigus, des patients bénéficiant déjà d'un traitement "de fond" par les huiles.



## EN NOVEMBRE, LE CAP DES 1 000 PATIENTS DÉPASSÉ

Au 20 décembre 2021, 1 110 patients étaient inclus dans l'expérimentation.

Tout au long de l'expérimentation, l'ANSM suit en continu son déroulé grâce au registre de suivi, aux échanges avec les professionnels de santé impliqués et au pilotage d'un comité mensuel scientifique temporaire de suivi composé de patients, de médecins et de pharmaciens. Des ajustements sont réalisés au fil de l'eau, tenant compte des remarques des professionnels de santé et des patients, notamment l'allègement de la formation et la modification des critères d'inclusion pour certaines indications<sup>(67)</sup>.

Six mois avant la fin de l'expérimentation, un rapport sera rendu au gouvernement afin de l'évaluer et de définir les conditions d'une généralisation de l'usage médical du cannabis.

## TOUT AU LONG DE CETTE EXPÉRIMENTATION : UNE MOBILISATION DE L'ANSM

Pour mettre en œuvre cette expérimentation, l'ANSM s'appuie sur de multiples équipes internes, faisant intervenir notamment, en sus de l'équipe métier dédiée et de la

direction de la communication et de l'information, les juristes, les spécialistes des marchés, de l'informatique, des contrôles, de l'inspection. Cette mobilisation collégiale s'est particulièrement illustrée à travers :

- la création d'un dispositif de formation des professionnels de santé (médecins et pharmaciens) sur une plateforme en e-learning,
- un marché pour l'élaboration d'un registre de suivi de l'expérimentation<sup>(68)</sup>,
- un appel à candidatures pour la fourniture des médicaments et leur distribution en France,
- un marché pour l'acquisition des vaporisateurs pour les sommités fleuries de cannabis,
- le contrôle en laboratoire des différents produits sélectionnés pour en vérifier la qualité,
- le contrôle de l'intégralité des lots utilisés, afin de s'assurer de la conformité des principaux paramètres de qualité aux engagements des fournisseurs. Ainsi, au total, une cinquantaine de lots ont été analysés en 2021. Cette approche sera maintenue tout au long de l'expérimentation et sera même étendue à d'autres paramètres de qualité, définis selon le type de produit (microbiologique par exemple).

[67] Lire aussi "Culture en France du cannabis à usage médical : création d'un comité scientifique temporaire afin de définir les spécifications de production", page 28.

[68] Lire aussi "Cannabis médical : lancement d'un registre national électronique de suivi de l'expérimentation", page 130.

## Données 2021

### AU 15 DÉCEMBRE 2021

**1 098** patients inclus dans l'expérimentation avec 833 encore suivis dans les indications suivantes :

<b>387</b>	pour douleurs neuropathiques
<b>154</b>	dans la spasticité dans la sclérose en plaques
<b>143</b>	dans l'épilepsie réfractaire
<b>62</b>	dans les symptômes rebelles en oncologie
<b>54</b>	dans les situations palliatives
<b>33</b>	dans la spasticité hors sclérose en plaques



<b>530</b>	Médecins dans les structures de référence
<b>338</b>	Pharmaciens de pharmacies à usage intérieur
<b>303</b>	Pharmaciens d'officine
<b>76</b>	Médecins libéraux
<b>55</b>	Référents CRPV
<b>25</b>	CEIP

**243**

**structures de références volontaires** engagées dans l'expérimentation dont **141** ayant inclus au moins un patient

Pour en savoir plus sur l'expérimentation  
de l'usage médical du cannabis



# Les essais cliniques

## Une préparation active de l'ANSM à l'arrivée du règlement essais cliniques médicaments afin de renforcer l'attractivité française dans le domaine de la recherche clinique au service des patients

Lundi 31 janvier 2022 à 9h, le portail européen sur les essais cliniques de médicaments (CTIS) a été mis en service («Go-Live»), marquant ainsi l'entrée en application du Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments [Règlement EU n° 536/2014 abrogeant la Directive 2001/20/CE], avec une application directe dans tous les Etats membres [pour les autorités compétentes, comités d'éthique et promoteurs].

L'ANSM s'est mobilisée pour assurer la mise en œuvre effective de ce nouveau règlement et pour accompagner cette transformation afin d'être prête le jour "J" du déploiement.

Concrètement, l'Agence a participé activement à des groupes de travail européens, en fortes interactions avec les différents acteurs institutionnels du domaine.

Ainsi, en interne, un travail collégial, conduit sur le long terme avec un investissement majeur des équipes, a permis une transposition des nouvelles dispositions au travers des modes opératoires et des outils ainsi qu'une large formation de tous les agents impliqués. *In fine*, la phase de mise en service opérationnelle au sein des différentes institutions a donc pu être initiée dès le "go-live".

Aujourd'hui, ce portail centralisé, élément central du Règlement, permet l'harmonisation de l'évaluation et de la surveillance des essais cliniques de façon coordonnée dans l'Union européenne.

Désormais les promoteurs peuvent soumettre *via* cette seule plateforme leurs demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments afin de conduire les recherches au travers de plusieurs essais médicaux sur la base d'une décision unique.

Au niveau national, l'ANSM ainsi que la DGS et les CPP, sont opérationnels pour traiter les premières demandes d'autorisation d'essais cliniques déposées, en accord avec le nouveau Règlement européen. Ils facilitent l'accès des patients aux traitements de façon sécurisée dans le cadre de recherches biomédicales et de la transparence des données issues des essais cliniques.

# COP 2019 2023

## Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

indicateur n°14a



**2,9 jours** en moyenne

d'écart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MED, HPS, DM]

COVID-19

[cible  $\geq 15$  jours]

indicateur n°14b



**- de 27 jours** en moyenne

d'écart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MTI]

COVID-19

[cible  $\geq 70$  jours]

## Renforcer le positionnement européen de l'ANSM en matière de DM et DMDIV

indicateur n°18



**100%** du plan d'action de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques DM

COVID-19

[socle 50% - cible 100%]

## Élaboration coordonnée européenne des données de sécurité

En complément de son implication dans le cadre de la mise en place du nouveau règlement européen sur les essais cliniques de médicaments, l'ANSM a activement suivi et participé à l'avancée des travaux européens et à des guidelines (Best of Practices) européennes, mises en place dans le cadre du règlement d'exécution de la Commission Européenne 2022/20 du 7 janvier 2022 concernant l'évaluation coordonnée européenne des données de sécurité.

Ce règlement, entré en vigueur le 31 janvier 2022, décrit les règles de coopération et de coordination entre les parties prenantes afin d'assurer la sécurité des participants aux essais cliniques européens.



Pour en savoir plus sur les essais cliniques



## DEMANDES D'AUTORISATIONS D'ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques tous médicaments	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes soumises	838	940	938	1 011	<b>1 056</b>
Nombre d'autorisations	741	830	813	809	<b>855</b>
Nombre de refus	4	19	12	18	<b>28</b>
<b>Dont les essais cliniques phase précoce</b>					
Nombre de demandes soumises	36	144	145	152	<b>156</b>
Nombre d'autorisations	NA <sup>(69)</sup>	125	124	127	<b>145</b>
Nombre de refus	NA	11	8	7	<b>7</b>
<b>Dont les essais cliniques médicaments de thérapie innovante (MTI)</b>					
Nombre de demandes soumises	30	40	40	41	<b>34</b>
Nombre d'autorisations	14	36	26	36	<b>20</b>
Nombre de refus	0	0	0	0	<b>1</b>



**Les délais globaux d'instruction accusent une dégradation en raison notamment, pour la 2<sup>e</sup> année, de la situation sanitaire :**

- Délai moyen pour les essais COVID-19 : ..... **47 jours** (délai médian : 52 jours)
- Délai moyen pour les Fast-Track (hors MTI) : ..... **48 jours**
- Délai moyen pour l'ensemble des essais médicaments : ..... **63 jours** (hors MTI)
  - Essais autorisés en 1 tour : ..... **46 jours**
  - Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : ..... **68 jours**

Essais cliniques "Hors produits de santé" (HPS)	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes soumises	217	240	203	172	<b>209</b>
Nombre d'autorisations	165	201	168	156	<b>183</b>
Nombre de refus	0	1	1	6	<b>5</b>



**Délais moyens d'instruction : ..... 32 jours**

- Essais autorisés en 1 tour : ..... **30 jours**
- Essais faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : ..... **38 jours**

Essais cliniques de dispositifs médicaux (DM) et de dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i> (DMDIV)	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes soumises	216	190	177 <sup>(70)</sup>	200	<b>353<sup>(71)</sup></b>
Nombre d'autorisations	97	93	99	98	<b>80</b>
Nombre de refus	2	2	9	0	<b>0</b>
Avis favorables DM/DMDIV dans les EC médicaments	12	10	20	21	<b>48</b>
Avis défavorables DM/DMDIV dans les EC médicaments	0	0	3	1	<b>4</b>
Nombre de refus	NA	11	8	7	<b>7</b>



**Délais moyens d'instruction : ..... 59,2 jours<sup>(72)</sup>**

**80 autorisations d'essais cliniques** de dispositifs médicaux délivrées dont 1 pour les DMDIV.

- Promoteurs industriels : ..... **52 %**
- Promoteurs institutionnels : ..... **48 %**

<sup>(69)</sup> Non applicable : création de la cellule essais précoces en décembre 2017.

<sup>(70)</sup> À noter : Il n'y a pas eu de baisse des demandes d'essais cliniques. Cependant, compte tenu de l'entrée en application de la loi Jardé fin 2016, plusieurs dépôts ne relevaient pas des essais cliniques traités par l'Agence.

Le taux de requalification a diminué : 2017 : 28,8%, 2018 : 22,3% et 2019 : 12,2%.

<sup>(71)</sup> À compter du 26 mai 2021, date d'entrée en application du Règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, l'ANSM réalise la recevabilité de l'ensemble des investigations cliniques DM. Cependant, seules certaines recherches sont soumises à autorisation de l'ANSM en plus d'un avis éthique. Pour 2021, 173 dossiers ont été évalués pour autorisation ou avis favorable.

<sup>(72)</sup> Changement des délais d'évaluation avec l'entrée en application du Règlement européen 2017/745 relatif aux DM.

## RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE



15,9%	Cardiologie	5,4%	Dermatologie
14%	Autres	4%	Gynécologie
9,7%	Cancérologie	3,4%	Urologie/Néphrologie
8,4%	Orthopédie	3%	Anesthésie/Réanimation
7,9%	Neurologie	2,8%	Endocrinologie/Diabétologie
7%	Ophthalmologie	2,5%	Pneumologie
6%	ORL	2,3%	Hépatologie
6%	Gastro-entérologie	2%	Imagerie/Diagnostic
		0%	Neurochirurgie

## MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES D'ESSAIS CLINIQUES POUR AUTORISATION (MSA)

Modifications substantielles d'essais tous médicaments	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes soumises	2 682	3 022	3 863	4 085	3 941 <sup>(73)</sup>
Nombre de demandes accordées	2 632	2 885	3 700	4 017	3 778
Nombre de demandes refusées	2	6	13	13	9



**Délai moyen de traitement :** ..... 27 jours

- Essais autorisés en 1 tour : ..... 21 jours
- Essais autorisés faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : ..... 58 jours

Modifications substantielles d'essais HPS	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes soumises	681	495	384	317	306
Nombre de demandes accordées	636	475	371	307	300
Nombre de demandes refusées	0	5	2	2	2



**Délai moyen de traitement :** ..... 21 jours

- Essais autorisés en 1 tour : ..... 21 jours
- Essais autorisés faisant l'objet d'un courrier intermédiaire : ..... 24 jours

Modifications substantielles d'essais DM et DMDIV	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes soumises	222	161	188	151	169
Nombre de demandes accordées	217	169	184	146	128
Nombre de demandes refusées	0	1	0	1	0



**Délai moyen de traitement :** ..... 25,6 jours

[73] Dont 172 concernaient des MTI.

# La mise sur le marché des médicaments

Lorsqu'un médicament, un vaccin ou un produit biologique 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 4 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 2021, l'ANSM a optimisé ses procédures et a poursuivi ses actions afin de promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies pédiatriques avec notamment la mise en œuvre d'un dispositif exceptionnel avec le centre de lutte contre le cancer Gustave Roussy.

**Pour en savoir plus sur la mise sur le marché des médicaments**



## Les demandes d'autorisation de mise sur le marché et d'enregistrement des médicaments

### AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) : DES PROCÉDURES OPTIMISÉES AU SERVICE DE L'HARMONISATION DES PRATIQUES, DE LA COLLÉGIALITÉ ET DE LA SÉCURISATION DES DÉCISIONS DANS L'INTÉRÊT DES PATIENTS ET DES USAGERS

En 2021, un travail collectif mené sur l'ensemble des procédures afférentes à l'activité d'AMM a été conduit, afin de mettre à disposition des équipes et des agents des modes opératoires, doctrines et référentiels nouveaux ou actualisés. Ces documents alimentent le système de management de la qualité (SMQ) et contribuent au processus d'amélioration continue de l'Agence.

Ces outils concourent à un traitement homogène des dossiers, adapté à la nouvelle organisation de l'ANSM, tout en encourageant une démarche efficace d'instruction collégiale et transversale, *via* notamment ses instances de collégialité et d'arbitrage internes.

La direction des autorisations (DA) assure un pilotage centralisé et coordonné des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM), une sécurisation et une harmonisation des processus d'autorisation des médicaments, notamment en introduisant une analyse de risques et une approche collégiale dans l'instruction des dossiers et en garantissant le pilotage des priorités et des délais, dans l'intérêt des patients.

Les réunions de collégialité transversales ont pour objectif de sécuriser les décisions internes sur les dossiers et de partager ces dossiers entre plusieurs interlocuteurs réunis au sein d'une équipe pluridisciplinaire pour assurer une vision globale et complète du sujet et contribuer à leur traçabilité.

Cette dynamique s'inscrit pleinement dans les enjeux à venir d'extension du périmètre de la certification de l'Agence au processus : "Autoriser les nouvelles demandes et modifications d'AMM".

### PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES SPÉCIALES : CRÉATION DU STATUT EN DÉCEMBRE 2021

En lien avec l'expérience animée par l'ANSM de production de préparation de cisatracurium par des pharmacies à usage intérieur (PUI) lors de la crise Covid-19<sup>(74)</sup>, la création d'un dispositif de "préparations hospitalières spéciales" (PHS) à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique a eu lieu en décembre 2021.

Ainsi des PHS pourront être réalisées dans des PUI habilitées par le ministère. Ces préparations feront l'objet d'une autorisation précisant leurs modalités de réalisation, délivrée à titre exceptionnel et temporaire par le directeur général de l'ANSM en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur et par le ministre chargé de la santé, pour faire face à une menace ou à une crise sanitaire grave.

### AUTRES FAITS MARQUANTS

- Adoption par le Comité scientifique spécialisé temporaire du guide des Bonnes pratiques de préparation le 16 septembre 2021 et présentation au GERPAC (Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée) en octobre 2021.
- Fin de la validation des médicaments homéopathiques : les médicaments homéopathiques qui possédaient des autorisations antérieures au 18 janvier 1994 (pour la plupart sous formes d'anciens visas), ont fait l'objet d'une ré-évaluation par l'ANSM. La procédure de validation, qui a consisté en une évaluation portant sur la qualité, l'innocuité et l'usage lié à la tradition homéopathique, initiée en 1999, arrive désormais à son terme. Seuls quelques dossiers seront à finaliser en 2022.

[74] Lire aussi "Dossier spécial Covid-19", page 140.

## AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

**636** AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM en 2021 (procédure nationale et procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle) contre 973 en 2020.

PROCÉDURES CENTRALISÉES	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	90	84	117	115	<b>116</b>
Nombre d'AMM <sup>(75)</sup> accordées	92	85	66	97	<b>92</b>
Nombre d'AMM refusées	11	5	4	2	<b>5</b>
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur)	10	14	19	19	<b>18</b>

PROCÉDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	495	159	78	99	<b>80</b>
Nombre d'AMM accordées	44	64	77	79	<b>100</b>
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	<b>0</b>
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	2	1	0	2	<b>3</b>

PROCÉDURES DECENTRALISÉES	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	638	552	546	448	<b>464</b>
Nombre d'AMM accordées	607	789	404	375	<b>314</b>
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	<b>0</b>
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	30	33	21	4	<b>4*</b>

\*Nombre de dossiers déposés



En 2021, les délais moyens de notification des décisions nationales pour les AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de : **20 jours**<sup>(76)</sup>.

PROCÉDURES NATIONALES	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	183	145	154	127	<b>157</b>
Nombre d'AMM accordés	303	343	265	168	<b>117</b>
Nombre d'AMM refusées	5	15	20	1	<b>5</b>
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités à base de plantes soumises	0	0	1	0	<b>3</b>
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes accordés	30	5	16	26	<b>7</b>
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes refusés	0	0	0	0	<b>0</b>
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités homéopathiques soumises	32	5	16	42	<b>26</b>
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques accordés	61	55	254	291	<b>96</b>
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques refusés	1	1	1	0	<b>0</b>

<sup>(75)</sup> Données exprimées en nombre de spécialités.

<sup>(76)</sup> Ce délai est calculé sur la base de 211 dossiers. Ces chiffres sont donc à interpréter avec précaution, en raison du changement en 2021 des outils informatiques de suivi des dossiers.

## 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 n°20a



**53%** des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires

CO ID-19

[Socle 90% - cible 100%]

indicateur n°20b



**92%** des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires

c VID 1

[socle 90% - cible 100%]

### MODIFICATIONS D'AMM<sup>(77)</sup>

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)

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes de type IA soumises	220	207	278	256	<b>279</b>
Nombre de demandes de type IA accordées	214	192	248	238	<b>252</b>
Nombre de demandes de type IA refusées	2	4	3	12	<b>5</b>
Nombre de demandes de type IB soumises	194	226	200	245	<b>263</b>
Nombre de demandes de type IB accordées	185	205	131	217	<b>203</b>
Nombre de demandes de type IB refusées	0	5	2	4	<b>1</b>
Nombre de demandes de type II soumises	91	70	97	93	<b>118</b>
Nombre de demandes de type II accordées	87	55	41	82	<b>91</b>
Nombre de demandes de type II refusées	0	2	0	2	<b>1</b>

### PROCÉDURES NATIONALES

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes de type IA soumises	2 326	2 745	3 427	2 950	<b>2 901</b>
Nombre de demandes de type IA accordées	2 076	2 609	3 232	2 863	<b>2 781</b>
Nombre de demandes de type IA refusées	32	89	121	54	<b>30</b>
Nombre de demandes de type IB soumises	1 478	2 522	2 305	2 998	<b>2 591</b>
Nombre de demandes de type IB accordées	1 424	2 417	2 165	2 924	<b>2 306</b>
Nombre de demandes de type IB refusées	35	63	38	22	<b>27</b>
Nombre de demandes de type II soumises	781	850	739	681	<b>583</b>
Nombre de demandes de type II accordées	433	706	465	640	<b>512</b>
Nombre de demandes de type II refusées	43	104	39	45	<b>34</b>



#### Délais moyens de traitement :

- pour les demandes de type IA nationales : ..... **10 jours**
- pour les demandes de type IB nationales : ..... **25 jours**
- pour les demandes de type II nationales : ..... **122 jours**

Délais moyens de notification des décisions nationales pour les modifications

d'AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) : ..... **10 jours**

<sup>(77)</sup> 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

- AMM délivrées pour des médicaments génériques
- Nombre de groupes génériques inscrits au répertoire



### Contrôles programmés

	Bilan 2021	
	Lots contrôlés	% Non-conformités détectées
Spécialités non génériques	138	4 <sup>(78)</sup>
Spécialités génériques	141	4 <sup>(78)</sup>
Matières premières génériques	39	3

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 2021

- Bétaméthasone
- Dorzolamide/Timolol
- Imatinib
- Ivabradine
- Pantoprazole
- Tréprostinil
- Travoprost

Pour en savoir plus sur les médicaments génériques



<sup>(78)</sup> hors non conformités liées à l'étiquetage

## L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

### ONC 201 DANS LES GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ENFANT : MISE EN PLACE D'UN DISPOSITIF EXCEPTIONNEL AVEC GUSTAVE ROUSSY

Face à un besoin thérapeutique non couvert et à la gravité de la maladie, l'ANSM a déployé de nombreuses actions en quelques mois en collaboration avec Gustave Roussy et l'association "Nathanaël, du Rêve et de l'Espoir", afin de mettre à disposition l'ONC201 en France pour les patients en rechute par le biais de préparations magistrales encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique compassionnel.

Les tumeurs gliales malignes de la ligne médiane sont des tumeurs cérébrales se développant principalement chez les enfants et les jeunes adultes. Leur pronostic est toujours défavorable avec une médiane de survie de 9 à 10 mois après le diagnostic. Le traitement de première intention repose actuellement sur la radiothérapie seule ou associée à l'everolimus. Après la rechute ou la progression sous radiothérapie, il n'existe pas de thérapeutique médicale connue comme efficace.

Le produit ONC201 actuellement à l'étude aux États-Unis a montré des signaux d'efficacité chez des patients en rechute de ces tumeurs cérébrales avec mutation H3K27M. Environ 400 patients avec tous types de cancer y ont eu accès depuis plus de 5 ans, ce qui a permis de définir la dose recommandée, le profil de tolérance et de voir des premiers résultats d'efficacité encourageants, tant chez les enfants que chez les adultes.

Cependant, dans l'attente de l'ouverture de l'essai clinique BIOMEDE 2 en France, l'ONC201 n'était disponible qu'aux États-Unis et des patients en rechute en France tentaient de s'y approvisionner par leurs propres moyens.

C'est pourquoi, l'ANSM a mis en place un dispositif exceptionnel pour faire des préparations magistrales. Ses équipes ont identifié un fournisseur du principe actif à partir d'une gélule achetée en Allemagne par le président de

l'association "Nathanaël, du Rêve et de l'Espoir". Ensuite, elles ont réalisé la qualification pharmaceutique en partenariat avec Gustave Roussy dont la pharmacie prépare les gélules d'ONC201 et les expédie dans les pharmacies des établissements de santé où sont pris en charge les patients.

Ainsi, depuis le 31 octobre 2021, ONC201 est mis à disposition des enfants, adolescents et adultes en rechute d'un gliome malin de la ligne médiane avec mutation H3K27M. Le médecin référent prenant en charge le patient présente le cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire nationale qui évalue les possibilités thérapeutiques pour chaque patient afin de recommander la meilleure option thérapeutique, ONC201 ou un autre traitement en essai clinique, en particulier en fonction des résultats de séquençage de la tumeur. L'ONC201 est uniquement accessible aux patients dont le dossier a été évalué et validé par cette réunion nationale.

Ce dispositif innovant d'accès compassionnel encadré permet d'offrir aux patients en rechute une possibilité de traitement supplémentaire. Il pourra être maintenu lorsque l'essai clinique BIOMEDE 2.0 sera ouvert aux inclusions en France, ce dernier étant destiné à des patients en première intention de traitement, en association avec la radiothérapie.

Le projet et le protocole de traitement ont été approuvés par la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) et l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF).

L'avis d'associations de patients a été recueilli pour répondre au mieux aux besoins des patients et informer les patients et les familles. Des points réguliers avec les associations de patients sont organisés par Gustave Roussy en présence de l'ANSM.

## MÉDICAMENTS ORPHELINS

**19<sup>(79)</sup> médicaments orphelins ont été autorisés**, soit **20,6 %** des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre total d'AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	15/92	18/84	9/66	22/97	<b>19/92</b>

## MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

La France a été rapporteur ou co-rapporteur pour **100 PIPs** et leurs modifications dont **40** 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 **3<sup>e</sup> 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.

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de dossiers Plans d'investigations pédiatriques (PIPs) France Rapporteur ou peer-reviewer	61	70	88	87	<b>100</b>
Pourcentage par rapport au nombre total de PIPs	5,6%	6,1%	7,3%	6,7%	<b>7,2%</b>

Pour en savoir plus l'accès aux médicaments  
orphelins et pédiatriques



[79] Source : rapport d'activité 2021 de l'EMA, page 93.

# 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 et des contrôles en laboratoires en matière d'identité, d'efficacité et de sécurité des lots de vaccins et des MDS. Une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant est également réalisée. Pour chaque lot, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous

les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (EDQM - Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests.

En 2021, outre son action dans la libération de lots de vaccins anti-Covid<sup>(80)</sup>, l'Agence a notamment finalisé les transferts permettant dès 2022 la libération de lots des vaccins Apexxnar de Pfizer et Vaxneuvance de Merck.

Pour en savoir plus sur la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang



## Apexxnar 20 de Pfizer et Vaxneuvance 15 de Merck : mise en place des méthodes de contrôle des vaccins pneumococciques polysidiques conjugués adsorbés

L'ANSM, qui assure déjà la libération du vaccin Prevenar 13, a été sollicitée pour assurer la libération du nouveau vaccin pneumococcique à 20 valences Apexxnar, développé par les laboratoires Pfizer avec 7 sérotypes supplémentaires, ainsi que celle d'un vaccin du même type présentant 15 sérotypes conçu par les laboratoires Merck, Vaxneuvance 15.

Depuis leur commercialisation, les vaccins pneumococciques polysidiques conjugués adsorbés ont entraîné une diminution notable des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de deux ans ainsi qu'un effet d'immunité de groupe, également chez les enfants plus âgés et les adultes.

Cependant, depuis l'introduction de la vaccination, on note l'induction d'un phénomène de remplacement sérotypique, ayant conduit à une augmentation des cas dus à des

souches de sérotypes non couverts par le VPC13 (Prevenar 13). D'où le besoin de vaccins présentant une plus large couverture sérotypique pour les enfants comme pour les adultes.

La mise en œuvre de ces libérations de lots du vaccin Apexxnar de Pfizer et Vaxneuvance de Merck est assurée selon le guideline spécifique OCABR de l'EDQM.

Différentes méthodes ont été ainsi transférées pour le contrôle des monovalents conjugués des 7 nouveaux sérotypes pour le vaccin Pfizer et des 15 du vaccin Merck. D'une part : dosage des protéines, dosage des polysides totaux et libres, ratio polysides totaux/ protéines, détermination de la taille moléculaire et d'autre part, sur les produits finis de ces deux vaccins : dosage (et identité) des polysides totaux par sérotype dosage des endotoxines par la technique LAL cinétique.

(80) Lire aussi "Dossier spécial Covid-19", page 140.

L'ensemble de ces méthodes transférées suit un protocole de validation très strict piloté par la cellule statistique de la direction des contrôles de l'ANSM qui permet de garantir la fiabilité des résultats et d'assurer une libération de lots selon les référentiels en vigueur.

En 2021, l'Agence a libéré 207 lots de monovalents de Prevenar 13 et 278 lots de produits finis pour le marché

européen. Pour 2022, 13 lots de produit fini d'Apexnar devraient être libérés ainsi que les premiers lots du vaccin Vaxneuvance.

La libération de ces nouveaux vaccins en complément du vaccin Synflorix, confirme le rôle important au niveau Européen de l'ANSM dans le contrôle des vaccins pneumococciques.

## Autres faits marquants

- Finalisation de l'étude collaborative BSP148, dont l'ANSM était le *project leader*, pour la mise en place d'un ELISA standardisé au niveau international pour le contrôle des vaccins rabiques en remplacement du test *in vivo*.

Mise en place de cette nouvelle méthode rage ELISA pour le contrôle des lots pour libération.

- Transfert des méthodes relatives aux contrôles à libération de nouveaux vaccins contre la grippe : le Supemtek et le Efluelda (Sanofi).

## Données 2021

L'ANSM est le **1<sup>er</sup>** centre libérateur de lots de vaccins et le **4<sup>e</sup>** centre libérateur de lots de médicaments dérivés du sang (MDS) au niveau européen.

### LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS ET DE MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG

- Cumul des lots certifiés
- dont vaccins
- dont médicaments dérivés du sang et pools de plasma



### IMPLICATION DES ÉTATS MEMBRES DANS LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS EN EUROPE



27,3 %	France
23,9 %	Belgique
17,6 %	Allemagne
16 %	Pays-Bas
11,4 %	Autriche
1,7 %	Italie
1,4 %	Norvège
<1 %	Suisse, Pologne, Bulgarie

### IMPLICATION DES ÉTATS MEMBRES DANS LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS EN FRANCE<sup>(81)</sup>



28,8 %	France
21,6 %	Allemagne
20,8 %	Belgique
18,3 %	Pays-Bas
11,4 %	Autriche

(81) Données issues de l'OCABR Database et qui seront actualisées à réception des rapports annuels de chaque pays.

# 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.

Pour en savoir plus sur l'autorisation des produits sanguins et des autres produits biologiques



Données  
2021

## AVIS RENDUS POUR LES PRODUITS SANGUINS LABILES

	2017	2018	2019	2020	2021
Nouvelles demandes	4	6	6	8	1
Modifications	13	16	14	14	16
Actualisation de la liste et des caractéristiques des PSL	0	2	1	3	1

# 5

AVANCER GRÂCE  
À NOS RESSOURCES

---



---

Regard sur...	
Renforcer l'attractivité de l'Agence .....	p.126
L'optimisation des processus internes et du système de management de la qualité .....	p.128
La mise en œuvre du Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID) .....	p.130
Les ressources humaines.....	p.132
Le budget .....	p.134

---

# Regard sur...

## Renforcer l'attractivité de l'Agence



Hélène Poirier  
directrice générale adjointe  
en charge des ressources

**Face à son besoin de recruter et de consolider ses effectifs, l'Agence travaille à renforcer ses atouts pour attirer et fidéliser talents et expertises. Son plan 2021 est riche en actions pour développer les parcours de carrières, améliorer les processus de recrutement et valoriser la qualité de vie au travail. Revue des mesures prises pour que l'ANSM soit demain plus attractive encore avec Hélène Poirier, directrice générale adjointe en charge des ressources**

### Pourquoi l'Agence travaille-t-elle à améliorer son attractivité ?

*“L'ANSM est de plus en plus confrontée à une diminution du nombre de candidatures sur les postes ouverts, et c'est plus particulièrement le cas pour les postes scientifiques. Or, cette contrainte que nous gérons plutôt bien actuellement, nécessite d'être traitée avec attention car elle est doublée d'une diminution des effectifs et fait peser la charge sur les personnels en place, déjà très fortement mobilisés en raison de la crise sanitaire.*

*Les raisons de cette tension sur les candidatures sont multiples. Tout d'abord, la conjoncture sanitaire a probablement réduit le dynamisme du marché du travail. Ensuite, la concurrence est forte ! Les profils dont l'Agence a besoin, tels que les pharmaciens, les data managers mais également les profils scientifiques ou support, sont très recherchés et les niveaux de*

*rémunération ainsi que les avantages en nature associés sont parfois nettement plus attrayants dans le secteur privé. Outre la question de la rémunération, les règles déontologiques, claires et indispensables auxquelles les agents sont soumis, peuvent aussi être considérées comme un frein par les candidats, notamment sur des contrats courts.*

*Enfin, la tendance sociétale de départ des grandes villes à la recherche d'une meilleure qualité de vie personnelle n'épargne pas l'Agence, dont presque 90% des agents travaillent à Saint-Denis, dans une zone de travaux intenses en préparation des Jeux Olympiques.*

*Ainsi, même si l'Agence dispose déjà de beaucoup d'atouts, il est indispensable de réfléchir à comment les renforcer.”*

## Globalement, quelles sont les actions à mettre en place ?

*“Renforcer notre attractivité, c’est attirer plus et mieux les candidats externes mais c’est aussi travailler à fidéliser les agents déjà en poste.*

*Pour cela, nous avons élaboré en 2021 un plan d’action qui devra permettre de :*

- *développer les parcours de carrières et les faire connaître : de nombreux agents ont eu des parcours, parfois atypiques, merveilleux au sein de l’Agence. Il faut montrer aux autres que c’est possible et leur donner les possibilités de faire de même. Une expérience à l’Agence est valorisée dans un CV, certains ont obtenu de très beaux postes en interne comme en externe.*
- *optimiser les bassins de recrutement, en développant notamment le potentiel de notre site de Vendargues, aujourd’hui dédié à la direction des contrôles. Ce site est spacieux, agréable et pourrait probablement accueillir de nouveaux agents ou des agents franciliens déjà en poste, en quête d’un autre cadre de vie.*
- *améliorer le processus de recrutement, en étant toujours plus proactifs et ciblés dans nos recherches et en travaillant à nous démarquer de nos concurrents. Comme je le disais, les tensions sur le marché du travail sont plus fortes et nous devons donc être plus inventifs pour faire en sorte que les candidats choisissent l’ANSM pour ses valeurs. Cela passe aussi par une mise en avant plus claire de nos atouts.*
- *capitaliser sur la qualité de vie au travail : les deux dernières années ont modifié structurellement le rapport au travail et nous devons l’intégrer dans nos actions. Le télétravail ouvert jusqu’à trois jours par semaine sur la majorité des postes est une réelle avancée. Si cela nous semble presque normal aujourd’hui, rappelons que cela nous permet de bien mieux concilier nos vies personnelle et professionnelle. Les métiers de l’Agence sont*

*exigeants et il est primordial que nos agents puissent se sentir bien dans leur vie personnelle pour être toujours performants.*

*Il y a déjà eu des avancées notables en 2021.*

- *Le télétravail, initié depuis plusieurs années, s’intègre désormais parfaitement dans nos habitudes de travail. Il est désormais accessible, si le poste le permet, dès la prise de fonction. Ainsi, des agents qui habitent assez loin ont pu nous rejoindre.*
- *Le niveau de recrutement des évaluateurs a été revu, ce qui a permis de revaloriser les carrières des plus récemment arrivés et de proposer aux futurs évaluateurs de l’Agence de meilleures rémunérations.*
- *La réflexion sur les locaux de notre site de Vendargues a été lancée. Elle devrait nous permettre de savoir prochainement quelles sont les marges de manœuvre pour accueillir des nouveaux agents ou permettre aux agents de Saint-Denis et Lyon de rejoindre ce site.*

*Aujourd’hui, il reste encore beaucoup à faire ! Nous devons renforcer notre présence sur LinkedIn et sur les réseaux professionnels, qui sont un vecteur de recrutement majeur. Nous devons également mieux nous faire connaître auprès des organismes de formation et surtout, nous devons comprendre toujours mieux les attentes de nos collaborateurs pour leur permettre de s’inscrire durablement à l’Agence. Nous avons réalisé en 2021 un baromètre social pour mesurer la qualité de vie au travail et mieux comprendre les attentes des agents. Les enseignements vont nous permettre de déployer des actions adaptées à leurs besoins. C’est un gage de stabilité pour l’organisation. C’est aussi le moyen de trouver le bon équilibre entre départs et arrivées pour se renouveler toujours et encore. ”*

## Le message essentiel à faire passer ?

*“Nous avons des efforts à faire pour rendre l’Agence encore plus attractive mais nous y travaillons. Les métiers de cette Agence sont passionnants, au service de la santé publique, au bénéfice du patient et au cœur des préoccupations de la société. Rejoignez-nous, vous pourrez construire votre parcours professionnel au sein d’équipes bienveillantes et dans un cadre de vie respectueux !”*

# L'optimisation des processus internes et du système de management de la qualité

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 4 axes sur l'ensemble des processus du système de management de la qualité (SMQ). En 2021, des avancées significatives ont permis à l'Agence de continuer à déployer ses actions pour :

- **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 nouer un dialogue constructif,
- **placer le patient au cœur de la gestion du risque**, de façon à réduire les risques associés aux produits de santé,
- **renforcer le positionnement européen de l'Agence**, notamment pour faciliter et accélérer l'accès des patients aux innovations thérapeutiques encadrées par les règlements européens,
- **conjuguer performance de l'établissement et qualité de vie au travail**, afin d'améliorer de façon continue la qualité de service aux usagers.

Le SMQ est un dispositif vivant et agile qui s'adapte à l'organisation et aux enjeux sanitaires. En 2021, deux nouveaux processus "Organiser le contrôle qualité des DM et DMDIV" et "Instruire les demandes des usagers"<sup>(82)</sup> ont intégré la cartographie des macro processus de l'Agence.

Placée sous la responsabilité de la directrice générale adjointe chargée des ressources, la gouvernance Qualité est bien installée. Elle s'appuie sur trois entités :

- les pilotes de processus, représentés par les directeurs, formés au pilotage et aux enjeux de la certification,
- le réseau des délégués qualité, au nombre de 11, qui apportent un soutien opérationnel aux pilotes de processus dans le suivi de leurs processus,
- le réseau des auditeurs qualité, au nombre de 30, qui accomplissent le programme des audits. 21 audits ont été réalisés en 2021 sur 21 programmés.

Grâce à la très grande implication des équipes et malgré le contexte sanitaire, le niveau de performance des processus et donc du SMQ a été maintenu et la certification ISO 9001 de l'ANSM renouvelée pour trois ans.

## Renouvellement de la certification ISO 9001 : la culture qualité bien ancrée au sein de l'ANSM

Fort de ses atouts, l'ANSM a vu son certificat ISO 9001 être renouvelé en 2021 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 *in vitro*,

et pour le processus :

- instruire les demandes des usagers.

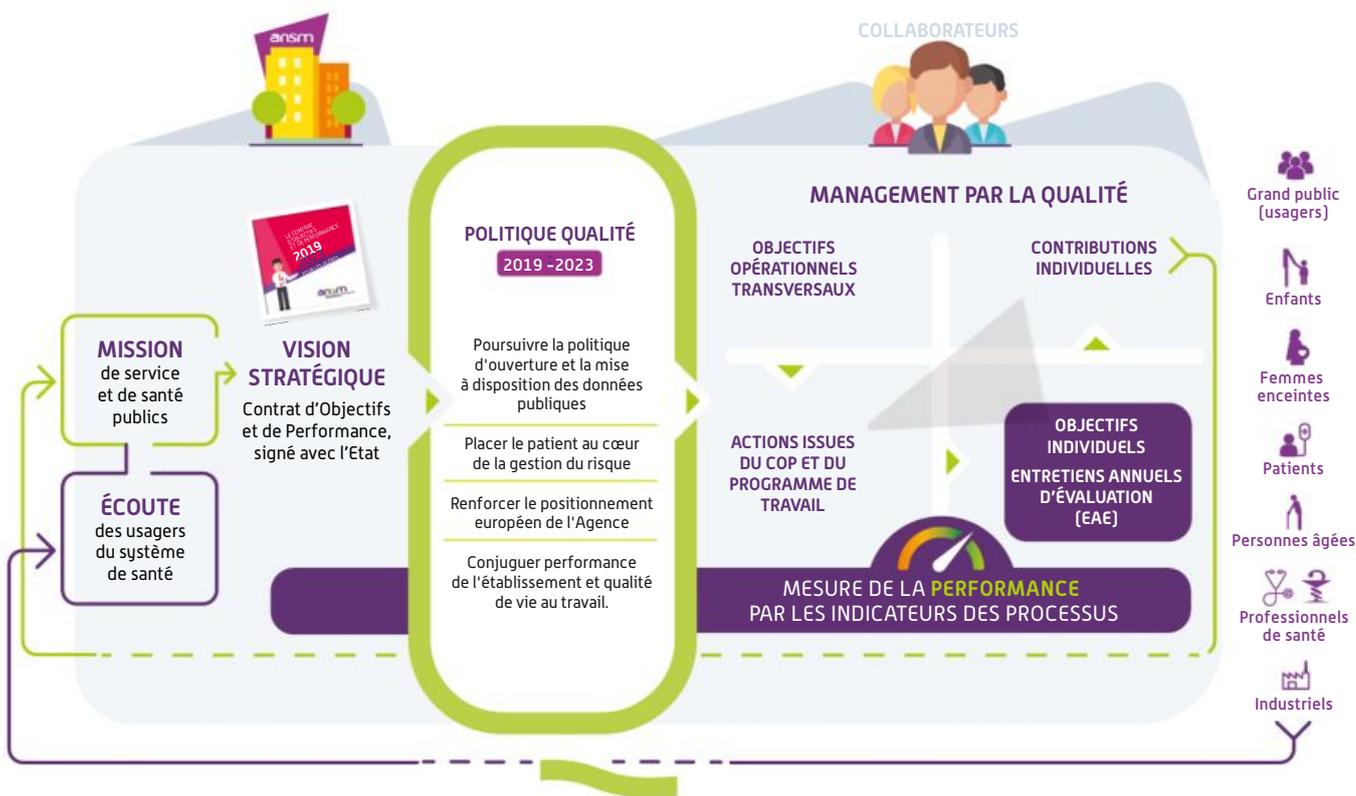
L'audit de certification a montré que la culture qualité est bien ancrée au sein de l'ANSM et que l'approche processus est maîtrisée par les acteurs du SMQ mais aussi par les équipes. L'ANSM a su adapter son organisation et ses processus aux attentes de sa tutelle (ministère en charge de la Santé) ainsi qu'à celles de ses usagers et de ses parties prenantes.

Il démontre que le système de management de la qualité de l'Agence est robuste, efficace et adapté.

L'obtention de ce nouveau certificat atteste de sa capacité à maintenir et entretenir la démarche qualité au sein de l'ANSM. Il est pour l'Agence un gage de crédibilité vis-à-vis de ses usagers et récompense le travail fourni, année après année, au service des patients et des usagers.

**(82)** Lire aussi "Regard sur... Un nouveau service d'accueil, ouvert à tous", page 26.

# DE LA STRATÉGIE À L'ENTRETIEN ANNUEL D'ÉVALUATION



# La mise en œuvre du Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée (SDSID)

L'année 2021 a été une année riche en mise en production d'applications : nouvel outil de traitement des effets indésirables médicamenteux (EIM), portail de télédéclaration des ruptures de stocks, registre de suivi de l'expérimentation du cannabis...

Ce sont les premiers effets concrets de la mise en place du Schéma directeur du système d'information (SDSID) initié en 2019 autour de 5 objectifs stratégiques :

- **inscrire la donnée au cœur des enjeux sanitaires et de santé publique** en la mettant au profit des utilisateurs, des métiers et de l'écosystème,
- **assurer une maîtrise du SI et des données** pour répondre aux besoins de tous les usagers et parties prenantes,
- **corrélér l'efficacité et l'efficience de la fonction SI** pour répondre aux ambitions de l'Agence,
- **inscrire le SI et les données dans une dynamique d'innovation** afin d'accompagner l'évolution des pratiques numériques et sociétales,
- **valoriser l'Agence et son action en matière de santé publique via le SI et les usages de la donnée** en suivant une logique collaborative et ouverte aux partenaires extérieurs.

## Traitement des EIM : mise en place d'une nouvelle application nationale de pharmacovigilance

Dédiée à la pharmacovigilance, la nouvelle application nationale de pharmacovigilance répond à l'état de l'art en matière d'outils de gestion de cas de pharmacovigilance. Le nouvel outil s'est également doté d'une interconnexion avec le portail de signalement des événements sanitaires ainsi que d'un module d'aide au traitement des signalements fondé sur l'intelligence artificielle (IA) et intégrant les techniques de machine learning (apprentissage statistique).

Ce module s'appuie sur les informations saisies dans le portail de signalement et permet une analyse automatisée préalable des déclarations d'effets indésirables. Il permet de les catégoriser, notamment en fonction du type d'effet indésirable et de sa gravité. Il propose également un codage initial des effets indésirables.

Le module ne réalise pas d'analyse médicale, toujours effectuée par le CRPV avant un enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). La nouvelle application nationale de pharmacovigilance facilite le traitement par les CRPV des signalements du portail grâce à l'interconnexion mise en place d'une part et le module IA d'autre part.

Cette application a été développée avec l'appui du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A).

## Cannabis médical : lancement d'un registre national électronique de suivi de l'expérimentation

Outil de sécurisation de la prescription, mémoire du suivi des patients et de la dispensation du cannabis médical, ce registre consolide toutes les données nécessaires au bon déroulement et à l'analyse de l'expérimentation<sup>(83)</sup>.

Plus de 400 professionnels de santé y ont désormais accès, par authentification sécurisée via une carte CPS.

<sup>(83)</sup> Lire aussi "Expérimentation de l'usage médical du cannabis", page 109.

## Adapter l'organisation pour améliorer la performance

indicateur n°19

91% du portefeuille annuel de projets SI réalisés  
[socle 90% - cible 100%]

COVID-1

COVID-19

c. VI -19

## Ruptures de stock : mise en œuvre d'un portail de télédéclaration et de suivi

Grâce à ce nouveau portail de suivi et d'alerte des ruptures de stocks, la répartition des produits de santé sur le territoire peut désormais être mieux anticipée et homogénéisée. Utilisé par 20 agents de l'Agence et dimensionnée pour être accessible à terme à plus de 1 000 personnes

externes travaillant dans les laboratoires pharmaceutiques, cette source inédite d'information dématérialisée est appelée à devenir un précieux outil d'évaluation et d'aide à la prise de décisions.

## Autres faits marquants

- Lancement du nouveau site Internet de l'ANSM<sup>(84)</sup>
- Nouveau système de Gestion de l'Information du Laboratoire
- Déploiement d'une nouvelle plateforme de GED pour les essais cliniques HPS
- Mise en place d'un outil de suivi des temps et des activités et d'un outil de réservation de salles
- Migration de l'outil de suivi transverse des dossiers
- Lancement de la migration des postes de travail sur Windows 10
- Mise en place d'un nouveau VPN pour absorber le nombre de télétravailleurs
- Outil pour gérer le référentiel des codes communs des réactifs

(84) Lire "Un site internet rénové et modernisé, de nouveaux services d'information", page 37.

Données  
2021

+ de **52** mises en production réalisées à l'ANSM (+73% vs 2020)

+ de **148** applications exploitées chaque jour et réparties sur **320** serveurs, dont **215** serveurs internes virtuels ou physiques et **105** serveurs virtuels externes

+ de **1 700** postes utilisateurs en maintenance (dont **1 100** ordinateurs portables vs moins de **200** en 2016)

+ de **9 950** incidents (+16% vs 2020) et plus de **6 830** demandes utilisateurs (+113% vs 2020 dû en partie aux équipements télétravail)

# Les ressources humaines

Inscrite dans le cadre du Contrat d'objectifs et de performance 2019-2023, la politique de ressources humaines de l'ANSM a concrétisé en 2021, notamment avec la réalisation d'un premier baromètre social et la généralisation du télétravail, ses 5 axes stratégiques :

- Axe 1 : **accompagner le changement au sein de l'Agence**
- Axe 2 : **consolider les pratiques et renforcer le collectif managérial**

## Réalisation d'un baromètre social

Dès fin 2020, l'Agence a lancé la formalisation d'un baromètre social conformément aux objectifs du COP. Co-construit avec les partenaires sociaux, ce baromètre a été déployé au premier trimestre 2021 et restitué aux représentants du personnel et à l'ensemble des agents à l'occasion d'un webinaire.

Ses résultats ont permis de dégager des actions qui viendront compléter le plan d'amélioration de la qualité de vie au travail et de prévention des risques psychosociaux, engagements forts pris par l'Agence depuis plusieurs années.

## Déploiement massif du télétravail

Grâce au déploiement massif du télétravail, la continuité des missions a pu être assurée à l'Agence en 2021, deuxième année consécutive marquée par la crise sanitaire. Le protocole relatif aux conditions de travail, formalisé au cours du dernier trimestre 2020, a ouvert la possibilité aux agents, dont les missions le permettent, de recourir jusqu'à 3 jours de télétravail par semaine en période normale et bien davantage en période de crise sanitaire.

Cette année, dans la poursuite des travaux initiés à l'automne 2020 dans le cadre du projet "déploiement

# COP 2019 2023

## Améliorer la qualité de vie au travail pour renforcer la performance interne

indicateur n°23



### Baromètre social réalisé

(cible 75% de réalisation du nouveau programme de travail RPS sur 2 ans)

indicateur n°24



94% d'agents en télétravail  
(cible 35%)

- Axe 3 : **accompagner le développement professionnel collectif et individuel et anticiper les évolutions de métiers**
- Axe 4 : **renforcer la qualité de vie au travail et prévenir les risques psychosociaux**
- Axe 5 : **accélérer la modernisation et améliorer l'efficacité, tout en répondant aux obligations réglementaires.**

Malgré le contexte de crise sanitaire, les résultats sont positifs et traduisent une satisfaction globale importante au travail, une confiance en l'avenir et une activité particulièrement riche de sens pour une très large majorité des répondants. Les questions relatives à la relation managériale témoignent d'une confiance réciproque en forte progression sur ces dernières années. Ce baromètre souligne néanmoins également un sentiment de surcharge de travail important qui donnera lieu à une analyse approfondie en 2022, afin de mettre en place une régulation durable de la charge de travail.

optimisé du télétravail", des actions d'amélioration de l'ergonomie des postes de travail ont été menées par la mise à disposition de nouveaux équipements pour le domicile : 250 nouveaux PC portable, 500 écrans à domicile, 600 casques avec micro intégré, 250 sacs à dos, 150 haut-parleurs portable.

Déjà pratiqué depuis plusieurs années, le télétravail s'est définitivement imposé en 2021 comme une modalité de travail privilégiée et plébiscitée pour une majorité des agents, permettant une meilleure conciliation des temps personnels et professionnels.



# Le budget

Dans un contexte de crise sanitaire impactant fortement ses activités, l'ANSM a pu en 2021 augmenter les moyens pour le développement des essais cliniques ainsi que les moyens pour la surveillance des vaccins contre le Covid-19

grâce à des financements nouveaux ou renforcés. L'Agence a également renforcé le dispositif de pilotage de ses dépenses en les calculant aux temps et activités réelles.

## Renforcement du développement des essais cliniques : mise en place d'un nouveau financement

Pour renforcer le développement des essais cliniques, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 a instauré un nouveau financement, par la majoration de 0,01 point du taux de la taxe sur le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques. Des moyens supplémentaires ont ainsi été alloués à l'Agence pour permettre de densifier et augmenter le nombre de projets de recherche déposés et traités et d'être en conformité avec la législation européenne.

L'Agence a ainsi pu intégrer une dotation complémentaire lors du vote d'un premier budget rectificatif en mars 2021. Cette dotation complémentaire a permis d'une part de financer 20 ETPT au sein de l'Agence, mais aussi de reverser une partie de cette somme aux comités de protection des personnes (CPP).

## Surveillance de la vaccination anti-Covid : financements complémentaires pour les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

La dotation des CRPV a été renforcée par deux fois en 2021 pour faire face à leur surcharge d'activité liée à la surveillance de la vaccination contre le Covid-19 :

- dès le début de l'année, l'ANSM a reçu un complément de dotation (1,20 M€) pour augmenter les moyens de ces centres et leur permettre ainsi d'accroître leurs capacités

pour la saisie des fiches de signalement d'effets indésirables,

- en juin, l'ANSM a été autorisée à prélever 0,84 M€ sur ses réserves pour financer de nouveaux moyens au sein des CRPV afin de renforcer leurs capacités d'analyse et de validation médicales des cas ainsi saisis.

## Renforcement de la démarche achats : accompagnement auprès de l'interne

En 2021, les directions de l'Agence ont été accompagnées dans leur démarche de formalisation de leurs besoins par l'équipe interne de juristes-acheteurs, afin de leur permettre d'acheter aux meilleures conditions, tout en prenant en compte la soutenabilité budgétaire, les objectifs RSE (*Intégration volontaire de préoccupations sociales et environnementales*) et l'intégration des PME.

Ainsi, 67% des marchés attribués en 2021 ont été dévolus à des PME. En effet, l'ANSM s'est engagée dans le développement du sourcing afin de se faire connaître auprès des

opérateurs et ainsi permettre une inclusion et un taux de prise plus fort des PME à ses marchés.

Par ailleurs, l'ANSM a recours chaque fois que possible aux offres des centrales d'achat pour bénéficier des avantages liés à la mutualisation et au regroupement des besoins de nombreux opérateurs, comme pour les marchés de fluides, certaines prestations de services comme l'accueil ou le gardiennage ou encore les équipements et logiciels informatiques.

## Parc immobilier : la réflexion sur son avenir lancée en 2021

Compte tenu de l'évolution de ses modes de fonctionnement et de l'utilisation de ses locaux, avec le développement du télétravail et l'accélération de la dématérialisation de ses procédures, l'Agence s'est interrogée en 2021 sur l'avenir de son parc immobilier :

- Pour le site de Saint Denis, une étude menée par un cabinet d'experts a permis, après un diagnostic technique, fonctionnel et réglementaire, d'identifier et chiffrer les différents scénarii immobiliers possibles pour l'Agence : la démolition puis la reconstruction de nouveaux locaux, la libération des locaux actuels avec prise à bail ou acquisition de nouveaux locaux ou la rénovation et la restructuration des locaux actuels. Ce dernier scénario a finalement été retenu.
- Pour le site de Vendargues acquis fin 2018, une réflexion pour la programmation de la rénovation et de la recomposition des locaux a été lancée en 2021 afin de :
  - mieux prendre en compte les perspectives à moyen terme de l'activité des laboratoires de contrôle de l'Agence et la répartition de leurs travaux entre les deux sites de Lyon et Vendargues,
  - réfléchir à l'intégration sur ce site de personnels d'autres directions afin d'élargir les bassins de recrutement et de renforcer l'attractivité de l'Agence.
- Pour le site de Lyon, la construction de laboratoires communs avec l'ANSES se poursuit avec l'obtention en juillet 2021 du permis de construire et la préparation des marchés de travaux.

## Contrôle interne comptable et budgétaire : cartographie des risques et plans d'action élaborés

En 2021, le déploiement du dispositif du contrôle interne comptable et budgétaire (CICB) de l'ANSM s'est poursuivi autour de trois objectifs :

- identifier les risques majeurs comptables et budgétaires, en partenariat avec le contrôle interne et les pilotes des processus : l'ordonnateur, la DAF, la DRH, et l'Agence comptable,
- analyser le dispositif et les actions susceptibles d'avoir une incidence financière significative et/ou une probabilité de survenance d'un risque élevée,
- mettre en œuvre des mesures ou actions de contrôle pour chaque risque, en lien avec le suivi des audits financiers dont celui du CGEFI pour la partie CICB.

Le dispositif de maîtrise des risques financiers a été renforcé par des actions communes périodiques associant le SMQ, le CI et le CICB et lors de trois comités de pilotage du CICB. Ces mesures s'inscrivent dans la démarche intégrée des risques, qui se décline en deux temps : considérer

le risque dans son intégralité et l'intégrer dans une logique d'amélioration continue.

Cette démarche a permis de :

- mettre en place une nouvelle cartographie des risques majeurs du CI et du CICB en intégrant le risque opérationnel à l'aide d'un travail sur le scénario du risque et l'analyse de l'impact du risque afin d'analyser plus finement la cotation du risque brut et du risque net,
- favoriser l'environnement de contrôle et de traçabilité comptable et budgétaire, en bénéficiant des apports méthodologiques du SMQ dès 2021, pour préparer l'audit de certification de janvier 2022 en mettant à jour les procédures SMQ.

Ces éléments ont permis de consolider les travaux pour élaborer la cartographie des risques et le plan d'action 2021 présentés au Conseil d'administration du 11 mars 2021.

## Autre fait marquant

- **Mise en place des moyens administratifs et financiers pour la réalisation des 20 manifestations qui se dérouleront au 1<sup>er</sup> semestre 2022 dans le cadre de la Présidence française du Conseil de l'Union européenne (PFUE)**

Le marché avec une agence d'événementiel et la demande de financement auprès du Secrétariat général de la PFUE ont notamment été conclus.

## LES RECETTES

### Évolution des recettes de l'ANSM depuis 2017 (en k€)

	2017	2018	2019	2020	2021
Dotation Assurance maladie	109 807	116 598	116 481	115 821	<b>118 661</b>
Subvention État	-	-	-	-	<b>709</b>
EMA	8 564	8 200	8 550	8 682	<b>9 529</b>
Apurement taxes et redevances	-	-	-	-	-
Autres produits de gestion courante	1 162	1 321	1 237	1 430	<b>1 300</b>
Total des recettes de fonctionnement	119 533	126 119	126 268	125 934	<b>130 199</b>

La dotation de l'Assurance maladie, octroyée par la direction de la sécurité sociale, représente près de 91 % des recettes de fonctionnement de l'ANSM. Elle s'élève à 118 661 751 € en 2021, soit en hausse par rapport à son montant en 2020.

Les recettes propres, quant à elles, sont principalement constituées des recettes versées par l'EMA en contrepartie des travaux réalisés par l'Agence. Depuis le milieu de l'année 2018, les effectifs de l'ANSM ont été renforcés par 10 emplois hors plafond, spécifiquement dédiés à cette activité. En 2021, l'Agence a été autorisée à recruter 3

emplois de plus, pour permettre l'accroissement de cette activité.

Il faut noter cette année le nouveau mode de financement que représente le subventionnement d'actions particulières par l'État :

- dans le cadre de la PFUE pour 643 K€ pour l'organisation de 20 réunions,
- ETALAB, dans le cadre du programme "Innovation et transformation numérique", pour 66 K€.

#### Typologie des recettes au compte financier 2021



91 %	Dotation Assurance maladie
7 %	EMA
2 %	Autres produits de gestion courante

#### Répartition des recettes de l'EMA par types de travaux effectués par l'ANSM



32 %	Taxe annuelle	0,7 %	Validation de traduction
28 %	Variations	0,6 %	Inspection
14 %	Avis scientifique	0,5 %	Extension de gamme
14 %	Nouvelles demandes d'AMM	0,4 %	Renouvellement
9,7 %	Pharmacovigilance PSUR et PASS		

## LES DÉPENSES

### LES DÉPENSES PAR DESTINATION : CALCULÉES AUX TEMPS ET ACTIVITÉS RÉELLES

Pour 2021, les dépenses par destination ont été calculées à partir des temps et des activités saisis quotidiennement 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. Cet outil permet ainsi d'enrichir la comptabilité

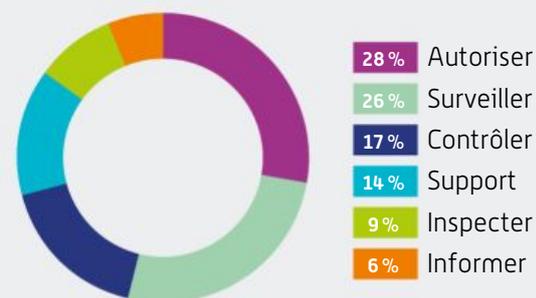
analytique et de renforcer le dispositif de pilotage de l'établissement.

La répartition des dépenses par destination illustre les grandes missions de l'ANSM, soit cinq destinations "métiers" comprenant des activités concourant directement à la réalisation des missions de l'Agence, ainsi que des activités transverses et de pilotage qui s'y rattachent directement, et une destination "supports".

#### Destinations

	ETPT 2021	CF 2021 - AE	CF 2021 - CP
1- Surveiller	184	34 404 047 €	33 402 903 €
2- Contrôler	173	21 539 289 €	22 224 820 €
3- Inspecter	104	11 987 460 €	12 017 030 €
4- Autoriser	363	36 252 487 €	36 551 602 €
5- Informer	61	8 997 346 €	8 203 430 €
6- Support	85	16 773 012 €	17 504 581 €
<b>Total général</b>	<b>970</b>	<b>129 953 641 €</b>	<b>129 904 368 €</b>

#### Répartition des dépenses 2021 par destination



### LES DÉPENSES PAR ENVELOPPE

- Personnel
- Fonctionnement
- Intervention
- Investissement
- Total des dépenses en crédit de paiement



### Personnel : 81,7 M€

L'enveloppe de personnel a été exécutée à hauteur de **81,7 M€, soit 95,7%** de la prévision du budget rectificatif.

Elle est composée de :

- la masse salariale : **80,5 M€** (79,1 M€ en 2020),
- l'action sociale : **1,18 M€**.

L'exécution des autorisations d'emplois se décompose comme suit :

Emplois	Autorisations 2021		Exécution 2021		Taux exécution	
	ETP	ETPT	ETP	ETPT	ETP	ETPT
Sous plafond	935	935	964	935	103%	100%
Hors plafond	36	36	38	35	105%	97%
<b>Total</b>	<b>971</b>	<b>971</b>	<b>1 002</b>	<b>970</b>	<b>103%</b>	<b>100%</b>

### Fonctionnement : 21,7 M€

L'enveloppe de fonctionnement présente une consommation de **27,5 M€** en AE et **27,1 M€** en CP au compte financier 2021 soit des taux d'exécution respectifs de **100%** pour les AE et les CP par rapport au budget rectificatif.

### Intervention : 13,6 M€

Les dépenses d'intervention ont représenté **13,42 M€** en AE et **13,60 M€** en CP, soit des taux d'exécution respectifs après budget rectificatif de **95%** et **96%**.

Ces dépenses d'intervention sont réparties entre le financement :

- des réseaux de vigilance des produits de santé, avec en particulier en 2021 le renforcement des capacités des CRPV pour leur permettre de faire face à la surveillance des vaccins anti Covid-19 avec deux dotations complémentaires en cours d'année,
- des partenariats et études, principalement en épidémiologie des produits de santé, organisés et coordonnés par le GIS EPI-PHARE, avec notamment le financement d'un centre partenaire en épidémiologie des produits de santé, la création d'un partenariat avec une "équipe d'avenir" et le financement de 11 études ciblées réalisées par des équipes académiques.

## Investissement : 7,5 M€

En 2021, les dépenses d'investissement s'élèvent à **7,3 M€** en AE, soit un taux d'exécution de **76%** du BR2 et à **7,51 M€** en CP, soit **92%** du BR2.

Les principales consommations sont liées à :

- la réalisation du programme de modernisation des systèmes d'information de l'Agence, conformément au SDSI-D, pour réaliser les évolutions indispensables, tant de l'infrastructure du SI que des applications métiers,

- la poursuite du développement des dispositifs de travail et de connexion à distance à l'Agence (4,4 M€),
- la poursuite de l'opération de construction des laboratoires communs avec l'ANSES à Lyon.

Dépenses	Budget initial 2021	Compte financier 2021
Personnel	83,7	81,7
Fonctionnement	26,8	27,1
Intervention	12,2	13,6
Investissement	7,7	7,5
<b>Total des dépenses</b>	<b>130,4</b>	<b>129,9</b>
Excédent budgétaire		0,3

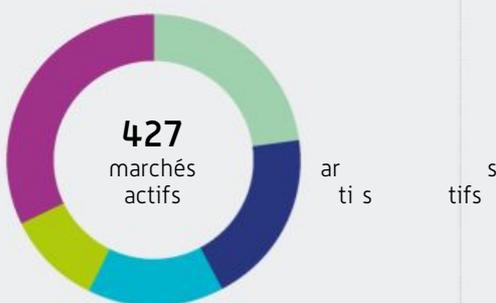
Recettes	Budget initial 2021	Compte financier 2021
Dotation Assurance Maladie	115,8	118,7
Subventions Etat	0	0,7
Recettes EMA	10,1	9,5
Autres ressources	1,0	1,3
<b>Total des dépenses</b>	<b>126,9</b>	<b>130,2</b>
Déficit budgétaire	3,5	

## LES MARCHÉS

Au cours de l'année 2021, l'Agence a notifié **91 nouveaux marchés** (106 en 2020). Le montant total prévisionnel de ces marchés notifiés s'élève à **26,69 M€ TTC**, soit une hausse de **13,9%** par rapport à 2020 (**23,43 M€ TTC**).

**Le nombre total de marchés actifs à l'ANSM est de 427.**

### RÉPARTITION DES MARCHÉS ACTIFS PAR PRINCIPAUX DOMAINES



- 116** Les laboratoires et les contrôles des produits de santé
- 81** Les services généraux et l'immobilier
- 69** Les systèmes d'information
- 54** Les ressources humaines
- 37** L'information communication

### RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS ACTIFS

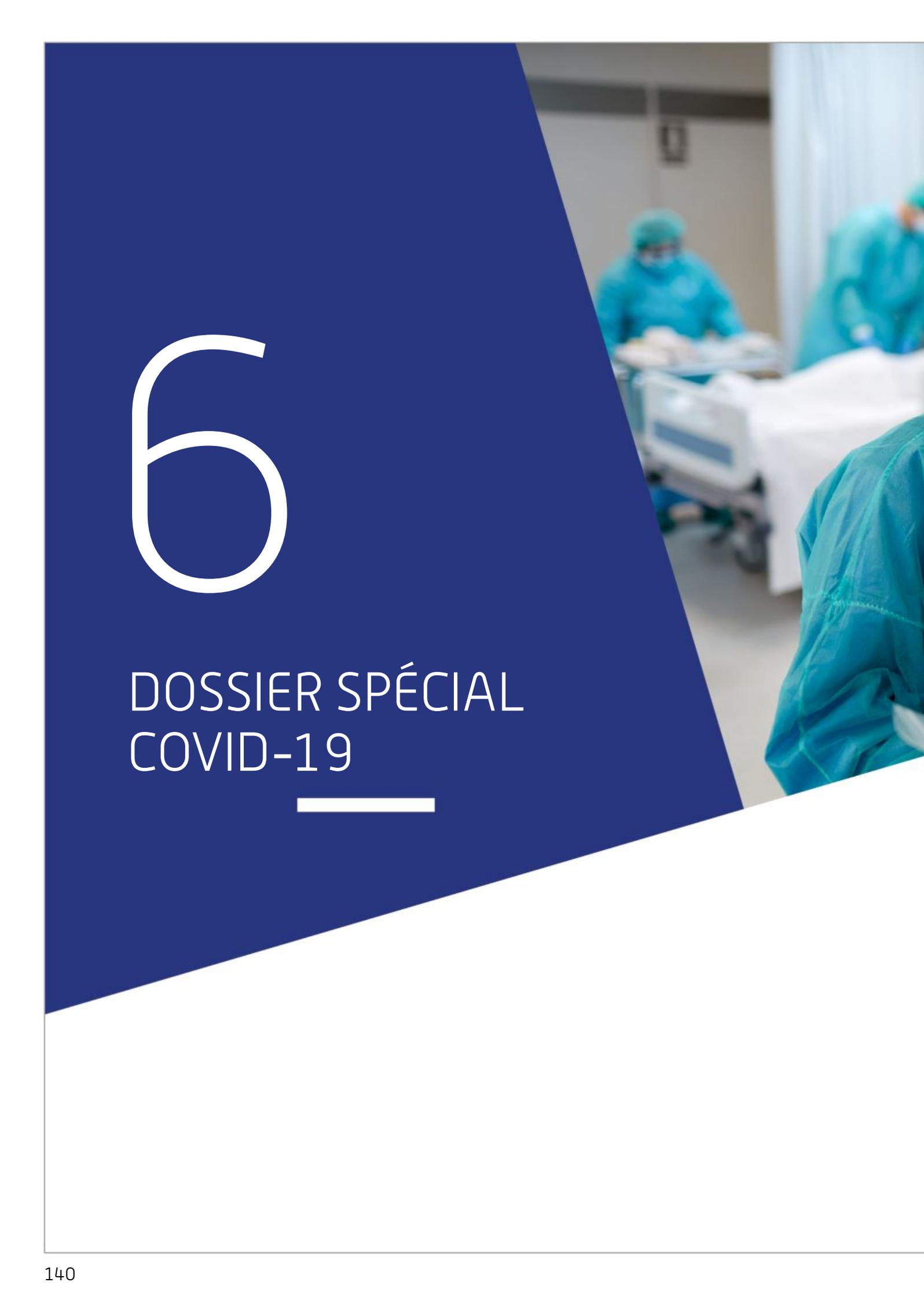


- 71 %** Services (316 marchés)
- 25 %** Fournitures (89 marchés)
- 4 %** Travaux (24 marchés)

### RÉPARTITION PAR NATURE DES MARCHÉS NOTIFIÉS



- 67 %** Services (84 marchés)
- 25 %** Fournitures (15 marchés)
- 8 %** Travaux (7 marchés)



# 6

## DOSSIER SPÉCIAL COVID-19

---



Regards sur...

Surveillance renforcée : un atout clé pour rassurer et protéger .....	p.142
Accompagner la recherche et l'innovation contre le Covid-19 .....	p.148
Surveiller les vaccins et les traitements contre le Covid-19 .....	p.153
Veiller à la disponibilité des produits de santé pour assurer la couverture des besoins des patients .....	p.159
Informers tous nos publics .....	p.160
S'adapter face à la crise sanitaire.....	p.161

Pour en savoir plus



# Regards sur...

## Surveillance renforcée : un atout clé pour rassurer et protéger

**Agile et évolutif. Tout au long de l'année, le dispositif de surveillance renforcée des vaccins anti-Covid mis en place par l'ANSM s'est adapté avec une réactivité inédite. Mobiliser des dizaines d'experts en croisant leurs regards, répondre aux questions des parties prenantes, prendre en compte les données de l'échelle locale à internationale... L'organisation mise en œuvre par l'ANSM a démontré tout son engagement auprès des professionnels de santé et des personnes vaccinées. Décryptage côté pharmacovigilance d'une année à nouveau intense avec :**



**Nathalie Gault**  
Représentante française  
au Prac, ANSM



**Annie-Pierre Jonville-Bera**  
Présidente du réseau  
des CRPV



**Céline Mounier**  
Directrice de la surveillance,  
ANSM



**Rose-Marie Tunier**  
Directrice de la communication  
et de l'information, ANSM

## Pourquoi et comment avoir mis en place la surveillance des vaccins contre le Covid-19 ?

**Céline Mounier :** *“De manière générale, les vaccins font l’objet d’une surveillance attentive de l’ANSM car ils ont la particularité d’être administrés à des personnes en bonne santé dans le but de prévenir une maladie, qu’il s’agisse des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans, de celui contre le HPV, l’hépatite B... Cette particularité implique une surveillance a priori, en l’absence de signal préalable.*

*Pour la vaccination contre le Covid-19, nous avons réfléchi dès l’été 2020 à la mise en place d’un dispositif particulier pour être prêts dès le début de la vaccination (intervenu fin 2020), compte tenu de la triple spécificité de cette campagne de vaccination : 1, une ampleur totalement inédite en termes de nombre de personnes, d’âges et de profils ; 2, des vaccins nouveaux, certains utilisant la technologie innovante de l’ARNm ; 3, l’attention particulière à porter à certaines populations potentiellement plus sensibles (personnes âgées, enfants et jeunes, femmes enceintes, etc.).*

*Pour nous adapter, nous avons capitalisé sur la surveillance mise en œuvre pour les traitements utilisés chez les patients atteints de Covid-19 à partir du mois de mars 2020. En conséquence, et avec la volonté d’être très réactifs et très transparents, nous avons défini un dispositif de surveillance renforcée hors normes. L’objectif premier de ce dispositif est de permettre la détection en temps réel et le plus vite possible des effets indésirables qui n’auraient pas été identifiés pendant la phase des essais cliniques, afin de prendre si nécessaire des mesures de santé publique au regard du niveau de risque identifié et de permettre au ministère chargé de la santé d’adapter la stratégie de vaccination, le cas échéant.*

*A l’automne 2020, nous avons finalisé notre dispositif : les ressources humaines complémentaires nécessaires à l’ANSM et dans les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) avaient été estimées, afin de disposer de renforts effectifs au premier trimestre 2021. En décembre, nous avons pu lancer l’enquête de pharmacovigilance des vaccins et l’étendre au fur et à mesure de leur arrivée en France, avec au moins deux CRPV rapporteurs pour chaque vaccin, appuyés par un comité de suivi ANSM/CRPV qui a permis de disposer d’une instance de collégialité pour éclairer nos décisions.*

*Entre la fin de l’année 2020 et la fin du premier trimestre 2021, nous avons enrichi le recueil des signalements d’effets indésirables et créé des affiches incitant à la déclaration des effets graves ou inattendus notamment, conçues pour les personnes vaccinées et les professionnels de santé, lancé l’interconnexion du portail de signalement du ministère en charge de la Santé et de la nouvelle application nationale de pharmacovigilance (aboutie en avril 2021), organisé l’enquête de pharmacovigilance, préparé des fiches d’information sur les effets indésirables pour chaque vaccin, impliqué l’ensemble de nos parties prenantes, notamment les CRPV, mobilisé des experts par pathologie et physiopathologie et renforcé notre complémentarité avec la pharmacologie grâce à la mobilisation du GIS EPI-PHARE<sup>(85)</sup>.”*

[85] Lire aussi “La surveillance épidémiologique des vaccins contre le Covid-19”, page 153.

## Dès l'arrivée des premiers vaccins, comment a fonctionné ce dispositif ?

**Annie-Pierre Jonville-Bera :** *“Toute la surveillance part du terrain. Nos 31 centres se sont mobilisés pour se focaliser sur la détection des effets indésirables nouveaux, graves ou non, afin d’analyser ces cas le plus rapidement possible et d’identifier des signaux potentiels. Notre mission, outre le recueil et l’expertise des cas, était d’aider les professionnels de santé pour le diagnostic de pathologies en lien avec les vaccins et de répondre aux questions des patients. À chaque réception d’une réaction particulière après la vaccination, nous avons été en contact direct avec eux, en temps réel, pour les accompagner et définir la réponse la plus adaptée possible. Une permanence a également été mise en place les week-ends et jours fériés jusqu’à la fin de l’été 2020 afin de mettre à disposition de l’ensemble des acteurs une expertise des CRPV en continu. Ce travail de proximité, au plus près du terrain, a été mené en parallèle de l’enregistrement et de l’analyse de plus de 150 000 événements et effets indésirables. Après expertise, les CRPV transmettaient aux experts des 10 centres rapporteurs les cas identifiés comme “marquants”, car pouvant faire l’objet d’un signal éventuel, avant une analyse si nécessaire par un CRPV expert clinicien. Nous avons fait face à une activité multipliée par 4 à 6 selon les CRPV, non sans difficultés. L’enjeu de notre travail était de transmettre les potentiels signaux en temps réel afin qu’ils soient évalués lors du comité de suivi réunissant les équipes de l’ANSM et les CRPV rapporteurs et experts. À titre d’exemple, si la détection d’un cas en tant que signal potentiel nous prend en général une dizaine de jours, nous avons fait le maximum pour raccourcir les délais, afin qu’il puisse être discuté collégalement au plus près de sa détection et que la prise de décision sanitaire soit la plus rapide possible.”*

**CM :** *“La surveillance renforcée mise en œuvre repose effectivement sur ces remontées des signalements des professionnels de santé, patients et leur entourage, après évaluation par*

*les 31 CRPV. En complément, chaque semaine au début de la campagne, les rapporteurs CRPV des enquêtes nous ont transmis leur synthèse et proposé à la discussion collégiale des signaux potentiels. Lors de ces comités de suivi, afin d’évaluer ces signaux sous l’angle qualitatif, nous nous sommes largement appuyés sur l’expertise collégiale, les données issues de la littérature scientifique, les informations issues des autres États membres de l’Union européenne (UE) et d’autres pays hors UE ou des bases de données étrangères. Nous avons également pu compter sur les données de la pharmaco-épidémiologie. Lorsqu’un signal était spontanément détecté par la vigilance, nous avons ainsi pu quantifier le risque en explorant les données épidémiologiques lorsqu’elles étaient disponibles. La surveillance renforcée reposant sur la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie a montré la complémentarité de ces deux disciplines.*

*Plus que jamais, nous avons croisé les avis d’experts externes, ceux des CRPV, rapporteurs ou non, et des représentants de certaines sociétés savantes spécialisées avec ceux de nos équipes internes, ainsi que ceux d’autres institutions de santé.*

*Cette surveillance en réseau pluridisciplinaire nous a permis d’émettre chaque semaine un avis sur les signaux potentiels et effets à suivre, des mesures de réduction du risque si nécessaire et des conduites à tenir pour les patients et les professionnels de santé. Cela a participé à l’adaptation par la Haute Autorité de santé (HAS) de ses recommandations. Par exemple, la HAS a fait évoluer les recommandations d’utilisation des vaccins Comirnaty et Spikevax pour certains profils au regard du risque de myocardites et également restreint l’utilisation de Vaxzeria aux plus de 55 ans.*

*Ces données ont également été largement partagées à l’échelle nationale, européenne et internationale.”*

## Comment votre dispositif s'est-il inscrit au sein du réseau de pharmacovigilance européen et international ?

**Nathalie Gault :** *“ Je représente la France au sein du Comité européen de sécurité des produits de santé (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, Prac), qui réunit chaque mois les représentants des 27 États européens. Habituellement, lorsqu'un produit de santé arrive sur le marché, ses données de sécurité sont surveillées étroitement et évaluées de façon semestrielle, puis, à mesure que le profil de sécurité est connu, la fréquence ralentit : tous les ans, 3 ans, puis 5 ans. Concernant les vaccins contre le Covid-19, un dispositif exceptionnel a également été mis en œuvre au niveau européen, avec une surveillance mensuelle des données de sécurité, dès la mise sur le marché. Toutes les données de sécurité identifiées en France (cas rapportés ou*

*articles de la littérature scientifique) ont été transmises de manière proactive aux pays rapporteurs des vaccins Covid-19, en toute transparence, et nous avons été très actifs pour commenter chaque mois leurs rapports d'évaluation de ces données. Nous avons notamment, suite à des signalements de myocardites remontés lors de l'été 2021, mis en place une étude pharmaco-épidémiologique, confirmé le signal, diffusé nos informations à tous les pays membres et ainsi apporté des précisions sur la fréquence de survenue de cet effet indésirable. Enfin, à l'issue de chaque réunion du comité, nous réalisons une synthèse des principaux travaux et discussions menés à l'échelle européenne (faits marquants), synthèse traduite et publiée en France sur le site de l'Agence.”*

## Pourquoi et comment avez-vous partagé ces données de surveillance ?

**Rose-Marie Tunier :** *“ Dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée et comme nous nous y étions engagés avant même le début de la campagne de vaccination en France, nous avons communiqué à l'issue de chaque comité de suivi pour partager, en toute transparence et de la manière la plus pédagogique possible, les données et les informations concernant la pharmacovigilance des vaccins réalisée par le réseau des CRPV et les équipes de la direction de la surveillance de l'ANSM. Cette diffusion majeure d'informations s'inscrit dans la dynamique d'ouverture et de transparence qui nous anime et qui s'est encore intensifiée avec l'arrivée du Covid-19. Nous conjugons, au quotidien, exigence, exhaustivité et accessibilité des informations que nous partageons à nos parties prenantes, patients, professionnels de santé et plus largement le grand public.*

*Afin de nous adapter aux besoins des professionnels de santé comme du grand public en information sur les vaccins et faciliter l'accès aux données de surveillance, nous avons mis à disposition des publics plusieurs contenus, comme par exemple des fiches sur chaque vaccin disponible en France, des affiches sur*

*les effets indésirables des vaccins, intégrant des informations sur la déclaration pour les professionnels de santé et les patients et diffusées à 25 000 exemplaires dans les centres de vaccination. Concernant les données de surveillance des vaccins, nous proposons plusieurs niveaux de lecture, avec la mise à disposition des rapports complets des CRPV, des fiches de synthèse et des points d'information. Ainsi, l'accès aux données est facilité. Toutes nos informations sont disponibles sur notre site internet [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) dans un dossier dédié au Covid-19, et également via nos réseaux sociaux. En complément de ces informations et dans cette dynamique de transparence, nous avons organisé plusieurs webinaires en présence de nos parties prenantes, retransmis en direct sur notre chaîne YouTube. Notre objectif tout au long de cette longue pandémie est de diffuser des informations vérifiées, fiables et accessibles en un clic. Nous sommes très actifs également auprès des médias et des fact-checkers. Nous répondons directement aux questions de nos parties prenantes et des citoyens plus généralement, grâce notamment à notre “Guichet usagers” mis en place il y a un an pour faciliter à tous les publics l'accès à l'ANSM<sup>[86]</sup>.”*

[86] Lire aussi “Regard sur... Un nouveau service d'accueil, ouvert à tous”, page 26.

**Quel bilan dressez-vous “un an après” l’installation de ce dispositif et quelle suite “post Covid” envisagez-vous ?**

**CM :** *“Agile et évolutive, notre organisation s’est adaptée tout au long de l’année à la campagne vaccinale et à l’évolution des connaissances sur les vaccins en France, en Europe et au niveau mondial : nous savons que ces vaccins sont efficaces contre les formes graves de Covid-19 et que la majorité des effets indésirables sont attendus et non graves.*

*Notre système de surveillance a bien fonctionné et permis d’identifier au fur et à mesure de nouveaux effets indésirables et de définir des conduites à tenir pour en réduire le risque. Progressivement, nous sommes passés d’une surveillance large et globale à une surveillance plus ciblée sur certaines populations, telles que les jeunes, et/ou certains effets indésirables à travers l’évolution des enquêtes de PV.*

*Globalement, non seulement le dispositif a tenu le choc, non seulement la surveillance des vaccins a été assurée et celle des autres produits de santé, mais la pandémie a fait que le rôle de la pharmacovigilance et ses bénéfiques ont été mieux connus et reconnus par nos concitoyens et toutes nos parties prenantes. Cela explique pour une part, le nombre de déclarations toujours élevé, les sollicitations des professionnels de santé et des usagers adressées aux CRPV et à l’Agence.*

*Aujourd’hui, l’examen quotidien des cas se poursuit, ainsi que la détection de signaux en temps réel. À chaque nouveau vaccin contre le Covid, une surveillance*

*renforcée sera mise en œuvre. Aujourd’hui, notre organisation est éprouvée : à tout moment, l’ANSM est en capacité de mobiliser des experts, prendre des mesures de réduction du risque et communiquer en direction du grand public comme des professionnels de santé. L’ensemble des équipes peut se féliciter d’avoir ainsi surveillé les vaccins sans relâcher celle des autres médicaments. Les liens tissés lors de cette situation d’urgence et au cours de ces mois intenses entre nos équipes, les CRPV et tous nos partenaires, nationaux ou européens, ont vraiment été renforcés. La collaboration et la confiance ainsi forgées vont perdurer, nous l’espérons ! Et nous avons aussi acquis ensemble des compétences de gestion de crise... Autant d’atouts pour une mobilisation rapide et efficace à l’avenir en cas de nouvelle situation exceptionnelle.”*

**APJB :** *“Nous avons effectivement appris à travailler ensemble, soudés, en étroite connexion. Nous avons montré que nous étions un réseau de proximité actif sur le terrain ; que nous faisons tout ce qu’il était possible pour identifier les problèmes et, qu’en cas de problème justement, la vaccination était de fait interrompue jusqu’à lever des doutes. Cela a aidé à rassurer la population. Maintenant que des milliards de personnes ont été vaccinées à l’échelle internationale, nous ne pensons pas que nous identifierons de nouveaux effets indésirables liés à la vaccination, notre système de détection étant très sensible pour les effets rares.*



Notre activité reste très marquée par la pandémie. Pour "l'après", nous devons envisager une adaptation des financements de nos centres, afin de pouvoir faire face à l'augmentation de l'activité et à d'éventuelles crises similaires tout en poursuivant nos missions structurelles. Suite à l'aide apportée aux praticiens pour poser un diagnostic de pathologie iatrogène et répondre à leurs questions, nombre d'entre eux ont découvert les bénéfices de notre accompagnement lors de cette crise, ce qui va encore augmenter le nombre de déclarations."

**NG :** "De même, après une pression très forte des mois durant, les pays membres considèrent que la majorité des effets indésirables ont été observés, compte tenu de l'ampleur de la population vaccinée et du recul disponible. La fréquence d'évaluation des données de sécurité devient bimestrielle pour certains vaccins, voire semestrielle, depuis le printemps 2022. Dans ce contexte, l'Agence va continuer d'être un moteur de la surveillance et du partage d'information à l'échelle européenne."

**RMT :** "La communication mise en œuvre, de par sa transparence et son immédiateté, a contribué à accompagner la dynamique de surveillance des vaccins contre le Covid-19. En annonçant que nous allions partager toutes nos données de la manière la plus large possible avec l'ensemble de nos parties prenantes, et surtout en transformant cette promesse en actes, mois après mois, nous avons apporté des éléments d'information essentiels sur la sécurité des vaccins."

**CM :** "Pour la suite, ce dispositif et nos méthodes de travail continueront d'être adaptés au fur et à mesure des connaissances sur les effets indésirables des vaccins ; toute augmentation de cas pourra nous conduire à adopter un traitement différent. Si les données restent rassurantes, la surveillance des vaccins Covid entrera dans le dispositif classique de la surveillance des vaccins, sous forme d'une surveillance a priori et constante mais dans un système allégé par rapport à ce qui a été mis en place pendant la pandémie."

Parmi nos projets pour l'avenir ? Continuer à améliorer le système d'analyse des déclarations des effets indésirables pour faciliter les travaux des CRPV afin qu'ils puissent consacrer toujours plus de temps à leur analyse médicale, développer la transparence sur davantage de travaux de l'ANSM ou demandés par l'ANSM, et élargir la mise à disposition de nos données... afin que toujours plus de Français bénéficient de l'effet préventif des vaccins et aient une information éclairée sur les traitements."



# Accompagner la recherche et l'innovation contre le Covid-19

Pour soigner les malades du Covid-19 ou prévenir l'infection chez les personnes les plus vulnérables qui ne répondent pas ou de manière insuffisante à la vaccination, disposer de médicaments est essentiel. C'est dans ce contexte d'urgence sanitaire que la recherche de traitements est restée active pour la prise en charge des patients infectés à différents stades de la maladie.

Les anticorps monoclonaux, disponibles uniquement par voie injectable, ont été les premiers médicaments à visée antivirale à être utilisés d'abord en traitement curatif puis en prophylaxie. Ces premiers médicaments ont ouvert la voie à d'autres molécules antivirales, ayant un mécanisme d'action différent et pouvant être administrées par voie orale.

Des médicaments ont également été testés dans la phase inflammatoire de la maladie pour lutter contre "l'orage cytokinique" et sont venus compléter l'arsenal thérapeutique.

La stratégie européenne en matière de lutte contre le Covid-19 consiste notamment à adapter le cadre réglementaire à l'urgence de santé publique et à mettre à profit une souplesse réglementaire pour accélérer la mise au point, l'autorisation et la disponibilité des vaccins et des traitements dans le respect des normes de qualité, d'efficacité et de sécurité. Les traitements contre le Covid-19 ont ainsi bénéficié de procédures accélérées permettant une mise à disposition précoce dans les pays européens, avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

En 2021, la France a activé son système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), devenu depuis le 1<sup>er</sup> juillet celui des autorisations d'accès précoce/compassionne<sup>(87)</sup>, pour mettre à disposition très rapidement des patients ces premiers traitements par anticorps monoclonaux, puis en faire bénéficier de plus en plus de Français.

## Autoriser l'accès précoce aux traitements (hors essais cliniques)

L'évaluation des données préliminaires issues des études cliniques réalisées chez des patients infectés par le Sars-CoV-2 et traités par anticorps monoclonaux a permis la mise en œuvre à partir de mars 2021 de deux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des combinaisons d'anticorps monoclonaux en traitement curatif à un stade précoce de l'infection :

- l'association casirivimab et imdevimab (Ronapreve) du laboratoire Roche,
- l'association bamlanivimab et etesevimab du laboratoire Lilly France.

Ces anticorps monoclonaux ont été conçus pour cibler spécifiquement la protéine Spike située à la surface du Sars-CoV-2, afin d'empêcher le virus de se fixer et de pénétrer dans les cellules humaines. Ces anticorps de synthèse neutralisent le virus avant qu'il n'infecte les cellules et s'y multiplie. L'intérêt de ces anticorps monoclonaux est d'agir rapidement en début d'infection, sur la charge virale lorsque celle-ci est importante, afin d'éviter de développer une forme grave de la maladie.

Ces médicaments sont administrés à l'hôpital par voie intraveineuse (Ronapreve, association bamlanivimab/etesevimab) ou sous-cutanée (Ronapreve) sous surveillance médicale.

Au début de la mise à disposition de ces deux premiers traitements, trois catégories de patients étaient éligibles : les personnes immunodéprimées, les patients à risque de complications liées à des comorbidités, et enfin, les patients âgés de 80 ans et plus, avec ou sans comorbidité, car ce sont particulièrement ces personnes, en cas d'infection par le Sars-CoV-2, qui sont à haut risque de développer une forme grave de la maladie. La population éligible à ces traitements a progressivement évolué pour inclure d'autres catégories de patients.

L'utilisation du Ronapreve a été élargie en août 2021 à la prophylaxie chez les patients immunodéprimés qui ne sont pas protégés malgré la vaccination, faisant de la France l'un des premiers pays au monde à mettre à disposition des anticorps monoclonaux dans cette indication. À partir de septembre, compte tenu du besoin médical identifié pour

(87) Lire aussi "Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires", page 106.

la prise en charge des patients à un stade avancé de la maladie Covid-19, l'utilisation de la bithérapie Ronapreve à une posologie élevée a été autorisée chez les patients hospitalisés, nécessitant une oxygénothérapie non invasive et qui n'ont pas développé naturellement leurs propres anticorps (patients séronégatifs).

## DÉCEMBRE 2021 : L'ARRIVÉE DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

L'Évusheld, une nouvelle combinaison d'anticorps monoclonaux du laboratoire AstraZeneca, a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce en prophylaxie en décembre. Ce nouveau médicament, injecté par voie intramusculaire, peut être administré en ambulatoire sous surveillance médicale. Il est composé de deux anticorps monoclonaux, le tixagévimab et le cilgavimab qui présentent la particularité d'avoir une longue durée d'action permettant une

protection plus longue que celle des anticorps déjà disponibles.

Pour mettre à disposition ces nouveaux traitements, l'ANSM a activé le processus d'ATU/accès précoce qui permet à certains malades en impasse thérapeutique, d'avoir accès, à titre exceptionnel et temporaire, à des traitements, dans un cadre réglementaire et sécurisé, pour lesquels il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, l'ATU du cocktail d'anticorps monoclonaux Ronapreve, accordée par l'ANSM en mars 2021, soit 8 mois avant la délivrance de l'autorisation de l'AMM européenne, montre l'intérêt de ce dispositif tel qu'il est prévu en France pour un accès rapide à des traitements innovants<sup>[88]</sup>.

En 2021, **plus de 18 000 autorisations d'accès précoce** à des anticorps monoclonaux en traitement curatif ou préventif de la maladie Covid-19 ont été validées.

## Surveiller les essais cliniques

Après leur avoir délivré une autorisation, l'ANSM a continué à surveiller le déroulement des essais cliniques afin de veiller à leur sécurité, leur qualité et leur efficacité et a transmis des consignes aux promoteurs et investigateurs d'essais cliniques. Elle a veillé à ce que la prise en charge des patients atteints de Covid-19 dans les essais cliniques soit conforme aux recommandations nationales.

**À l'échelle nationale**, l'ANSM a exercé, en lien avec les promoteurs des essais cliniques, une surveillance de toutes les déclarations d'effets indésirables graves survenus lors d'essais menés sur des volontaires sains ou malades, c'est-à-dire sans facteurs de risque connus, susceptibles de remettre en cause la poursuite de l'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.

**À l'échelle européenne**, l'ANSM s'est mobilisée pour surveiller les signaux pouvant survenir dans d'autres pays où sont évalués les traitements du Covid-19. À partir de cette observation, l'ANSM pouvait prendre des mesures, en concertation avec ses homologues européens. Par exemple, suite à un signal sur des effets neuropsychiatriques remonté par les autorités espagnoles pour l'hydroxychloroquine, un courrier aux promoteurs des essais

cliniques en cours avec ce produit a été envoyé par l'ANSM afin de leur demander de porter une attention particulière à ces troubles potentiellement graves.

L'ANSM a reçu 686 déclarations initiales d'effets indésirables graves inattendus au cours des essais cliniques (SUSAR), cas volontaires sains et suivis, dont 300 cas survenus en France. Les autres déclarations concernaient des effets survenus hors territoire national mais concernant un produit expérimental étudié dans un essai clinique en France. Les déclarations ont été évaluées en continu et les cas marquants issus de la vigilance des essais cliniques ont été présentés au comité de suivi ANSM/CRPV des traitements Covid-19 qui s'est réuni au cours de l'année 2021. Ces évaluations ont conduit à demander des compléments d'information aux promoteurs, à mettre en place des mesures de réduction des risques et à suivre les signaux potentiels. Pour exemple, suite à des SUSAR dont des décès avec un produit développé dans le traitement du Covid-19, l'ANSM a pris des mesures de surveillance renforcée dans l'essai clinique, après demande d'informations complémentaires au promoteur et échanges avec les homologues européens.

[88] Lire aussi "Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires", page 106.

# Autoriser la mise sur le marché des vaccins et des traitements contre le Covid-19

## METTRE À DISPOSITION DES VACCINS CONTRE LE COVID-19

En 2021, la mise à disposition des vaccins contre le Covid-19 a été un tournant dans la lutte contre la pandémie. En effet, même si l'apparition de nouveaux variants, du fait de leur grande infectiosité, a montré la difficulté de contrôler l'infection par SARS-CoV-2 au sein de la population, les vaccins ont permis de réduire considérablement le risque de maladie Covid-19 sévère et le risque de décès dans la population générale. Néanmoins, pour les personnes immunodéprimées et/ou avec des facteurs de comorbidité, la mise à disposition des traitements préventifs et curatifs par anticorps monoclonaux et des antiviraux a permis de compléter le dispositif thérapeutique pour les sujets faiblement ou non répondeurs aux vaccins.

Grâce au dispositif européen mis en place par l'EMA d'évaluation dite "en continu" (rolling review), il a été possible de mettre à disposition les vaccins dans le cadre d'autorisations de mise sur le marché conditionnelles (AMMc), dans des délais très courts et ce dans le respect des exigences de qualité, d'efficacité, d'immunogénicité et de sécurité. Puis, ces vaccins ont pu être mis à disposition pour vacciner la population générale grâce au mécanisme des commandes d'Etat et à un dispositif opérationnel et logistique inédit au niveau national.

Tout au long de l'année 2021, grâce à une coordination au niveau européen, l'ANSM a évalué les différentes données sur le plan de la qualité pharmaceutique, non clinique et clinique et a contribué au contrôle et à la libération des lots de vaccins<sup>(89)</sup>.

L'ensemble de ces travaux a permis :

- d'élargir les indications de ces vaccins aux adolescents puis aux populations pédiatriques,
- de contribuer à l'évolution des recommandations au niveau national au fur et à mesure de la disponibilité des données non cliniques et cliniques pour de nouvelles classes d'âge. Ces recommandations ont été le fruit d'une collaboration étroite avec la Haute autorité de santé (en particulier la commission technique des vaccinations), de Santé publique France, les différents comités scientifiques (en particulier le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, COSV) sous la coordination du ministère des Solidarités et de la Santé.

Les données scientifiques (en particulier immunologiques et virologiques), médicales (y compris les données de sécurité) et épidémiologiques (permettant d'évaluer l'efficacité lors des essais cliniques et en population) ont rapidement démontré la nécessité d'un rappel non seulement

pour les populations les plus vulnérables mais aussi en population générale. L'efficacité des vaccins à ARN messagers (ARNm) et des données de sécurité montrant un rapport bénéfice/risque très favorable expliquent que les vaccins avec vectorisation virale sont de moins en moins utilisés en France. Un premier vaccin à base de protéines recombinantes a obtenu une AMMc en décembre 2021, élargissant l'offre vaccinale en permettant l'accès à des vaccins utilisant d'autres technologies.

## ACCOMPAGNER LES OPÉRATEURS ET S'ASSURER DE LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS PRODUITS

Dans le cadre de l'inspection des fabricants de vaccins, l'Agence s'est mobilisée pour accompagner les opérateurs qui ont contribué à la production des vaccins contre le Covid-19 et s'assurer de la qualité des médicaments produits, notamment pour les opérateurs qui n'avaient jusqu'alors jamais réalisé d'opération de fabrication sur des produits biologiques.

Ses équipes ont ainsi instruit et autorisé, dans des délais très courts (en moyenne 36 jours), les demandes de modification des autorisations d'ouverture des établissements qui souhaitaient étendre leur activité à la fabrication de vaccin (5 demandes).

Afin de vérifier les conditions de mise en œuvre de ces productions et de permettre aux établissements de disposer des certificats de bonnes pratiques de fabrication nécessaires à leurs dossiers d'enregistrement, des inspections ont également été menées (sur site ou dans le cadre d'évaluations documentaires compte tenu des restrictions de voyage liées à la pandémie) :

- pour le vaccin de Moderna, un site de remplissage et un site de contrôle qualité localisés en France ainsi qu'un site exploitant,
- pour le vaccin de Pfizer/BioNTech, un site de production localisé en France,
- pour le vaccin de CureVac, trois sites de production et un site de contrôle qualité localisés en France,
- pour le vaccin de Janssen / Johnson & Johnson, un site de production localisé en Afrique du Sud,
- pour le vaccin d'Oxford / AstraZeneca, un site de production localisé aux Etats-Unis.

Ces inspections, qui ont complété celles déjà réalisées sur d'autres sites ou réalisées par d'autres Etats membres de l'Union européenne ont permis de contribuer à s'assurer de la qualité et la sécurité des vaccins contre le Covid-19 mis sur le marché européen.

<sup>(89)</sup> En 2021, l'ANSM a libéré 106 lots de Vaxzevria et 43 lots de vaccin Covid Janssen.

## AUTORISER LES PREMIERS TRAITEMENTS CONTRE LE COVID-19

Ronapreve (association de casirivimab et imdevimab) du laboratoire Roche et Regkirona (regdanvimab) du laboratoire Celltrion Healthcare ont été les premiers médicaments à base d'anticorps monoclonaux à recevoir une autorisation de mise sur le marché européenne en novembre 2021.

Ces deux médicaments sont indiqués dans le traitement de la maladie Covid-19 à un stade précoce chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la maladie. Le médicament Ronapreve bénéficie d'une indication supplémentaire en prévention de la maladie Covid-19.

Avant l'obtention de son AMM, Ronapreve était déjà mis à disposition en France dans le cadre d'un accès précoce<sup>(90)</sup>. Le médicament Regkirona n'était pas disponible en France.

En décembre, un nouveau médicament, le Xevudy du laboratoire GSK, contenant un anticorps monoclonal appelé sotrovimab, a également reçu une autorisation de mise sur le marché européenne pour la même indication en traitement curatif que Ronapreve et Regkirona. Le traitement a été mis à disposition en France en janvier 2022.

Cette première génération de molécules dirigées contre le Sars-CoV-2, du fait de son mécanisme d'action, est sensible aux mutations de la protéine Spike et présente une puissance antivirale différente sur les variants du Sars-CoV-2 selon le type d'anticorps. La nature des mutations et leur localisation sur la protéine Spike observées sur ces variants peuvent entraîner une perte d'efficacité partielle ou totale de certains anticorps. Il est donc important de compléter l'arsenal thérapeutique avec des molécules ayant un autre mode d'action. La recherche s'est mobilisée pour la mise au point de nouveaux antiviraux ciblant notamment les enzymes virales.

## AUTRES FAITS MARQUANTS

### • Libération de lots pour les vaccins Covid-19

- Mise en œuvre du transfert de méthode pour les vaccins à vecteur adénovirus Vaxzevria (AstraZeneca) et JCOvden (Janssen). Libération de 106 lots de Vaxzevria et de 43 lots de JCOvden.
- Mise en œuvre de transfert de méthode pour un vaccin à ARN messager (Spikevax, Moderna) pour libération à compter de la fin du premier trimestre 2022.
- Mise en œuvre du transfert de méthode pour permettre la libération du vaccin Vidprevtyn de Sanofi (protéine recombinante).

### • Bithérapie Casirivimab et Imdevimab (Ronapreve) : risque d'erreur médicamenteuse et modification de la posologie

Suite au signalement de cas d'erreur de dose lors de l'administration de Ronapreve, liés à une confusion entre les volumes des contenants et des contenus des flacons, un courrier rappelant le volume du flacon en anticorps ainsi qu'une modification de la posologie a été envoyé aux professionnels de santé.



<sup>(90)</sup> Lire aussi "Autoriser l'accès précoce aux traitements (hors essais cliniques)", page 148.



## PRINCIPALES ÉTAPES DE LA MISE À DISPOSITION DES ANTICORPS MONOCLONAUX AU COURS DE L'ANNÉE 2021

Anticorps monoclonaux maladie Covid-19	Indication	Laboratoire	AMM européenne Date	ATU / Accès Précoce en France
<b>Bamlanivimab/Etesevimab</b>	Curatif	Lilly France	Demande d'AMM retirée	OUI <i>[suspendue le 31/12/2021]</i>
<b>RONAPREVE</b> Casirivimab / Imdevimab	Curatif & Prévention	Roche	12 novembre 2021	OUI
<b>REGKIRONA</b> Regdanvimab	Curatif	Celltrion Healthcare	12 novembre 2021	NON
<b>XEVUDY</b> Sotrovimab	Curatif	GSK	17 décembre 2021	Prévue en 2022
<b>EVUSHELD</b> Tixagévimab / Cilgavimab	Prévention	AstraZeneca	2022	OUI

## PRINCIPALES ÉTAPES DE LA MISE À DISPOSITION DES VACCINS AU COURS DE L'ANNÉE 2021

		Populations cibles
<b>ARN messenger</b> Fragment d'ARNm codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	<b>Comirnaty</b> <b>BioNTech/Pfizer</b> 21/12/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-11 ans chez les enfants fragiles avis HAS le 30/11/21</li> <li>• 12 ans et + primo-vaccination avis HAS le 03/06/21</li> <li>• 18 ans et + pour le rappel à partir de 5 mois avis HAS le 25/11/21<sup>(91)</sup></li> </ul>
	<b>Spikevax</b> <b>Moderna</b> 06/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 30 ans et + primo-vaccination et rappel avis HAS le 08/11/21<sup>(91)</sup></li> </ul>
<b>Vecteur viral non répliquatif</b> Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2	<b>Vaxzevria</b> <b>AstraZeneca</b> 29/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 55 ans pour la "primo-vaccination" avis HAS le 12/05/21 Non utilisé depuis nov 2021</li> </ul>
	<b>Covid-19 vaccine</b> <b>Janssen</b> 24/04/2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 55 ans pour la "primo-vaccination" avis HAS le 12/05/21</li> <li>• Seconde dose ARNm puis rappel ARNm avis HAS du 17/02/22 [sauf si contre-indication ARNm]</li> </ul>
<b>Protéine sous-unitaire</b> Fragment antigénique du SARS-CoV-2, notamment la protéine S [adjuvant Saponine Matrix -M]	<b>Nuvaxovid</b> <b>Novavax</b> 20/12/2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 18 ans et + pour la "primo-vaccination" avis HAS le 14/01/22 [alternative aux ARNm et aux vaccins avec vectorisation virale]</li> </ul>

**(91)** Vaccination chez la femme enceinte à partir du premier trimestre : avis COSV du 21/07/21 mis à jour le 13/09/21 et rappel à partir de 5 mois dans la note COSV du 30/09/2021 mis à jour le 26/11/21.

# Surveiller les vaccins et les traitements contre le Covid-19

Dès le début de la campagne vaccinale contre le Covid-19, l'ANSM a mis en place un dispositif de surveillance renforcée, avec le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE pour surveiller l'efficacité et le

profil de sécurité des vaccins disponibles en France. Avec pour objectif de réaliser une évaluation continue afin d'être en capacité de prendre rapidement les mesures qui s'imposeraient et permettre aux autres autorités de santé d'adapter, si nécessaire, la stratégie de vaccination.

## La surveillance épidémiologique des vaccins contre le Covid-19

EPI-PHARE s'est particulièrement investi en 2021 dans la surveillance épidémiologique des vaccins contre le Covid-19 et a apporté de nombreux éléments sur l'efficacité et la sécurité des vaccins.

Fortement mobilisées dès le début de l'épidémie de Covid-19, ses équipes ont ainsi appliqué aux vaccins leurs nombreux travaux menés depuis le confinement de mars 2020 sur l'utilisation des médicaments, les facteurs de risque d'hospitalisation et de décès à l'hôpital pour Covid-19 et les risques liés à certains médicaments.

### CHEZ LES PLUS DE 50 ANS : VACCINS EFFICACES SUR LES FORMES GRAVES À PLUS DE 90%

Tels sont les résultats qu'EPI-PHARE a apportés sur l'efficacité en vie réelle des vaccins contre le Covid-19 en France chez les personnes de plus de 50 ans. Cette réduction du risque d'hospitalisation pour Covid-19 mesuré à partir de 2 semaines après l'injection de la seconde dose a également été confirmée dans les départements d'outre-mer. Le vaccin à adénovirus Ad26.COVS de Janssen présentait toutefois une efficacité absolue de 59%, apportant des preuves supplémentaires en faveur de l'administration d'une dose de vaccin à ARNm chez les personnes ayant reçu ce vaccin.

### VACCIN À BASE D'ARN MESSAGER (ARNm) BNT1262b2 DE PFIZER/BIOTECH : SANS RISQUE ACCRU D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES GRAVES

EPI-PHARE a constaté que ce vaccin n'est pas associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires graves (embolie pulmonaire, infarctus aigu du myocarde, ou accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique) chez les personnes âgées de plus de 18 ans. Les vaccins à adénovirus apparaissent toutefois associés à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire chez les personnes âgées de 18 à

74 ans. Par ailleurs, EPI PHARE a quantifié le risque de myocardite et péricardite chez les personnes âgées de 12 à 50 ans après la vaccination Covid-19, qui reste peu fréquent et d'évolution favorable. Ce risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination contre le Covid-19 avec un vaccin ARNm (Pfizer BioNTech et Moderna) est augmenté en particulier chez les jeunes de moins de 30 ans, plus élevé avec le vaccin Moderna et plus élevé après la deuxième injection.

### AUTRES FAITS MARQUANTS

- EPI-PHARE a mis en évidence la très faible fréquence des cas d'hospitalisation et de décès pour Covid-19 chez les personnes vaccinées en France au 31 juillet 2021. Le risque résiduel de forme sévère du Covid-19 après un schéma vaccinal complet reste fortement associé à l'âge et à la prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes oraux. Ce risque augmente fortement avec le nombre de comorbidités et les personnes vaccinées sans comorbidité représentent une faible proportion des hospitalisations pour Covid et des décès.
- Le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucun vaccin était de 29,8% début janvier 2022, soit un taux très nettement supérieur à celui des femmes de même âge qui n'étaient pas enceintes. Ce taux élevé qui a diminué par rapport à novembre et décembre, est resté plus élevé au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse qu'au premier trimestre, et plus élevé dans les populations de femmes enceintes les plus jeunes, les plus défavorisées et celles résidant dans les Drom Com, en Paca ou en Corse.

11 articles portant sur le Covid-19 ont été publiés par EPI-PHARE dans des revues internationales à comité de lecture

**BILLIOTI DE GAGE, S., DROUIN, J., DESPLAS, D., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.**

Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor use in France during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Ophthalmology*, 2021, vol. 139(2), p. 240-242.  
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5594>

**BOTTON, J., DRAY-SPIRA, R., BARICAULT, B., DROUIN, J., BERTRAND, M., JABAGI, M.-J., WEILL, A., & ZUREIK, M.**

Reduced risk of severe Covid-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine*, 2021, vol. 40(3), p. 414-417.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.009>

**MEYER, A., DROUIN, J., ZUREIK, M., WEILL, A., & DRAY-SPIRA, R.**

Colonoscopy in France during the Covid-19 pandemic. *International Journal of Colorectal Disease*, 2021, vol. 36, p. 1073-1075.  
<https://doi.org/10.1007/s00384-020-03816-3>

**MEYER, A., SEMENZATO, L., ZUREIK, M., WEILL, A., CARBONNEL, F., & DRAY-SPIRA, R.**

Risk of severe Covid-19 in patients treated with IBD medications: a French nationwide study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2021, vol. 54(2), p. 160-166.  
<https://doi.org/10.1111/apt.16410>

**PENSO, L., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., ZUREIK, M., & SBIDIAN, E.**

Drop in biological initiation for patients with psoriasis during the Covid-19 pandemic. *British Journal of Dermatology*, 2021, vol. 185(3), p. 671-673.  
<https://doi.org/10.1111/bjd.20406>

**PENSO, L., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., ZUREIK, M., & SBIDIAN, E.**

Psoriasis-related treatment exposure and hospitalization or in-hospital mortality due to Covid-19 during the first and second wave of the pandemic: Cohort study of 1,326,312 patients in France. *British Journal of Dermatology*, 2021, vol. 186, p. 59-68.  
<https://doi.org/10.1111/bjd.20659>

**ROLAND, N., DROUIN, J., DESPLAS, D., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.**

Effects of the coronavirus disease 2019 (Covid-19) Lockdown on the use of contraceptives and ovulation inductors in France. *Obstetrics & Gynecology*, vol. 137(3), p. 415-417.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004281>

**ROLAND, N., DROUIN, J., DESPLAS, D., DURANTEAU, L., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.**

Impact of coronavirus disease 2019 (Covid-19) on contraception use in 2020 and up until the end of April 2021 in France. *Contraception*, 2021, vol. 108, p.50-55.  
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.12.002>

**SEMENZATO, L., BOTTON, J., DROUIN, J., CUENOT, F., DRAY-SPIRA, R., WEILL, A., & ZUREIK, M.**

Chronic diseases, health conditions and risk of Covid-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: A cohort study of 66 million people. *The Lancet Regional Health - Europe*, 2021, vol. 8, 100158.  
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100158>

**SEMENZATO L., BOTTON J., DROUIN J., BARICAULT B., VABRE C., CUENOT F., PENSO L., HERLEMONT P., SBIDIAN E., WEILL A., DRAY-SPIRA R., & ZUREIK M.**

Antihypertensive drugs and Covid-19 risk. *Hypertension*, 2021, vol. 77(3), p. 833-842.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314>

**TAINÉ, M., OFFREDO, L., DROUIN, J., TOUBIANA, J., WEILL, A., ZUREIK, M., & DRAY-SPIRA, R.**

Mandatory infant vaccinations in France during the Covid-19 pandemic in 2020. *Frontiers in Pediatrics*, 2021,9.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.666848>

## La pharmacovigilance renforcée des vaccins et des traitements contre le Covid-19<sup>[92]</sup>

Dans le cadre de la pharmacovigilance, l'ANSM a développé différents types d'action : l'amélioration du contenu de la déclaration des effets indésirables, la détection et l'analyse croisée des différentes sources de données, la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance, une collégialité accrue, une transparence totale sur les expertises menées et une articulation au fil de l'eau entre la pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie.

En cette période d'afflux massif des signalements, le contenu des formulaires de déclaration des effets indésirables du portail de signalement a été amélioré pour intégrer le recueil des données complémentaires concernant la vaccination contre le Covid-19. Cette déclaration a été facilitée par des champs du formulaire pré-remplis pour certaines données du vaccin. Le traitement des signalements par les CRPV a été optimisé grâce à une interconnexion entre le portail de signalement et la base nationale de pharmacovigilance, ainsi qu'un module d'intelligence artificielle pour la priorisation et le précodage des cas. L'enquête de pharmacovigilance est organisée autour de l'analyse transversale et collégiale par les CRPV rapporteurs de l'ensemble des effets indésirables de chacun des vaccins. Ces adaptations et cette organisation permettent de surveiller les effets déjà connus mais surtout d'identifier et de se focaliser sur des effets indésirables les plus graves et inattendus (en termes de nouveauté, de fréquence ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque proportionnées. Une analyse spécifique des effets indésirables pendant la grossesse est également mise en place.

Un croisement des signaux, notamment avec les données émanant des essais cliniques, de la veille documentaire scientifique, ainsi que des analyses européennes et mondiales est également réalisé et discuté dans le cadre d'un comité regroupant les experts de l'ANSM, les CRPV rapporteurs mais également des professionnels de santé experts de certaines pathologies ou physiopathologies.

À l'issue de chaque comité de suivi, l'Agence publie sur son site internet une synthèse illustrant les chiffres clés des données de pharmacovigilance et mettant en exergue les nouveaux événements ou signaux potentiels identifiés, ainsi que de manière alternée, des focus sur certaines populations et/ou problématiques ou rapports détaillés pour chaque vaccin.

### SUSPENSION TEMPORAIRE DE L'UTILISATION DE VAXZEVRIA EN FRANCE POUR LES MOINS DE 55 ANS

Le 15 mars 2021, cette suspension temporaire a été décidée à la suite de signalements, dans plusieurs pays européens, de la survenue de troubles de la coagulation, tels que des événements thromboemboliques, chez des personnes vaccinées avec Vaxzevria.

Des cas ayant été également rapportés en France, les CRPV rapporteurs de l'enquête sur Vaxzevria ont réalisé, à la demande de l'ANSM, une revue des cas de troubles de la coagulation recueillis par le réseau des CRPV depuis le début de la vaccination. Ils ont également contribué avec l'Agence à l'évaluation des données au niveau européen.

[92] Lire aussi "Regards sur... Surveillance renforcée : un atout clé pour rassurer et protéger", p.142.

Sur la base de ces analyses, la HAS a recommandé l'utilisation du vaccin Vaxzevria uniquement chez les personnes de plus de 55 ans.

L'ANSM a poursuivi, en lien avec les CRPV, ses analyses des cas de troubles de la coagulation et a créé un comité scientifique temporaire (CST) spécifiquement dédié à cette problématique. Composé de scientifiques, de cliniciens, d'associations d'usagers du système de santé et d'institutions publiques, ce comité a eu pour objectifs d'apporter une expertise complémentaire à celle des comités de suivi de pharmacovigilance sur l'analyse des cas rapportés en France, de contribuer aux réflexions sur le mécanisme possible de ces événements, d'identifier des facteurs de risque potentiels et les éventuelles mesures post-vaccination à mettre en œuvre.

Sur la base de ces travaux, l'ANSM a considéré que l'utilisation du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) chez les plus de 55 ans recommandée par la HAS pouvait être maintenue. Ils ont également permis d'établir des recommandations pour les professionnels de santé afin d'améliorer la prise en charge des patients. Ces troubles font l'objet de mention dans le RCP et la notice des vaccins Vaxzevria et Janssen.

### **VACCINATION PAR COMIRNATY OU SPIKEVAX : NOUVELLES RECOMMANDATIONS ET SURVEILLANCE RENFORCÉE DES EFFETS INDÉSIRABLES**

Suite à la publication d'informations dans les médias sur la survenue de myocardites chez des hommes jeunes en Israël après une deuxième dose du vaccin Comirnaty, l'ANSM a demandé aux CRPV rapporteurs d'effectuer une revue des données relatives aux cas de myocardites et péricardites recueillis par le réseau des CRPV en France depuis le début de la vaccination avec Comirnaty et Spikevax.

Le comité de suivi a conclu en juillet 2021 que des myocardites et des péricardites pouvaient très rarement survenir suite à une vaccination par Comirnaty ou Spikevax. Les cas étaient principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination était identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite dans la population générale. Cette conclusion a également été partagée au niveau européen. Suite à l'identification de ces risques, l'ANSM a recommandé à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts), ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin. Ces effets indésirables ont été listés par l'EMA dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices. Une lettre a également été envoyée aux professionnels de santé.

Des analyses complémentaires menées au cours de l'été 2021 par les CRPV ont mis en évidence un taux de notification des cas de myocardite chez les hommes de 18 à 29 ans plus important après un schéma complet avec le vaccin Spikevax qu'avec Comirnaty. Ce signal a conduit l'ANSM à demander à EPI-PHARE de réaliser une étude de pharmaco-épidémiologie pour caractériser le risque de myocardite et de péricardite avec les vaccins ARNm chez les sujets âgés de 12 à 50 ans en France. Cette étude a confirmé le signal observé par la pharmacovigilance. Ces données ont été partagées avec la Haute Autorité de santé (HAS) au niveau national, qui a recommandé le recours au vaccin Comirnaty chez les moins de 30 ans, qu'il s'agisse de primo-vaccination ou du rappel. Des analyses ont été menées au niveau européen et ont confirmé les évaluations nationales. Les résumés des caractéristiques du produit et les notices ont été complétés avec le taux d'incidence des cas de myocardite et péricardite.

### **VACCINS COVID-19 : CRÉATION D'UN COMITÉ SCIENTIFIQUE TEMPORAIRE AFIN D'ANALYSER LES ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES RARES ATYPIQUES**

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre le Covid-19, l'ANSM a réuni un comité scientifique temporaire "Vaccins Covid-19 et thromboses rares atypiques" afin d'analyser les événements thrombotiques rares et inhabituels observés chez des personnes vaccinées. Composé de scientifiques, de cliniciens, de représentants d'associations d'usagers du système de santé et d'institutions publiques, ce comité s'est réuni entre avril et mai 2021.

Le comité avait notamment pour objectifs d'apporter une expertise complémentaire à celle des comités de suivi de pharmacovigilance sur l'analyse des cas rapportés en France, de contribuer aux réflexions sur le mécanisme possible de ces événements, d'identifier des facteurs de risque potentiels et les éventuelles mesures post-vaccination à mettre en œuvre.

Ces travaux ont porté sur l'ensemble des vaccins utilisés contre le Covid-19 (vaccins à ARN ou vaccins à vecteur adénoviral).

À l'issue de ses travaux, le comité a considéré que seuls les vaccins à vecteur adénoviral (Janssen et AstraZeneca) étaient concernés par ce risque mais que leur balance bénéfique/risque absolue dans cette indication demeurait néanmoins positive. Le comité a émis des réserves quant à l'utilisation des vaccins à vecteur adénoviral chez les plus jeunes, au vu du risque de thrombose et du bénéfice individuel attendu plus limité.

Les conclusions du comité ont été partagées avec l'EMA. Les synthèses et la conclusion des travaux sont disponibles sur le site internet de l'Agence.

## VACCINATION ANTI-COVID ET RISQUE D'ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT : MISE EN PLACE D'UN DISPOSITIF DE SURVEILLANCE RENFORCÉE SPÉCIFIQUE

Une surveillance continue du profil de sécurité des vaccins contre le Covid-19 disponibles en France chez les femmes enceintes et allaitantes a été mise en place.

Il s'agit d'un dispositif de surveillance renforcée qui a accompagné la campagne vaccinale contre le Covid-19 par l'ANSM avec le réseau des CRPV. Ce suivi est effectué à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées et leur entourage.

Sur la base de ce suivi, l'ANSM a été régulièrement interrogée par le ministère des Solidarités et de la Santé sur l'évolution des connaissances sur les effets indésirables des vaccins chez les femmes enceintes et allaitantes afin de participer à l'adaptation de la stratégie de vaccination (priorisation des femmes enceintes à la vaccination au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse, éligibilité des femmes enceintes à la vaccination dès le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse).

En complément, une étude de cohorte prospective appelée "Covacpreg" coordonnée par les CRPV de Lyon et de Toulouse a été mise en place en vue d'approfondir les connaissances sur les vaccins contre le Covid-19. Cette étude a pour objectif de suivre les femmes enceintes exposées à un vaccin contre le Covid-19, qu'elles aient ou non présenté un évènement indésirable, pour évaluer les effets potentiels des vaccins sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ou nouveau-né et sur la mère.

L'ensemble de ces informations est diffusé et régulièrement mis à jour dans le dossier thématique : "Covid-19 - Vaccins et femmes enceintes" sur le site internet de l'ANSM.



## SURVEILLANCE RENFORCÉE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU COVID-19

En collaboration avec le réseau national des centres de pharmacovigilance, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du Covid-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques.

Toutes les molécules utilisées dans ce contexte ont été suivies, notamment l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir. Deux enquêtes de pharmacovigilance ont été mises en place, une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis le 27 mars 2020 en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à Covid-19 et une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements. Ces enquêtes ont fait l'objet d'une présentation régulière lors des réunions du comité de suivi dédié ANSM/CRPV créé à cet effet. Chaque réunion de ce comité a été suivie d'une publication régulière sur le site de l'ANSM.



## AUTRES FAITS MARQUANTS

### • Au cours de l'année 2021, l'ANSM a :

- mobilisé 22 experts CRPV et externes (13 rapporteurs des enquêtes, des experts en hépato/immunologie, allergologie, neurologie, dermatologie, néphrologie, hématologie, gastrologie, cardiologie, médecine interne, psychiatrie) pour la réalisation des enquêtes de pharmacovigilance ;
- tenu 38 comités de suivi sur les vaccins contre le Covid-19 avec les CRPV depuis le 7 janvier, tous suivis d'une communication circonstanciée ;
- contacté, en complément des experts sus mentionnés, des représentants de certaines spécialités (Société française d'HTA pour les poussées hypertensives ou CNGOF pour les troubles menstruels par exemple) ou d'autres institutions (ABM pour les greffes hépatiques ou centre national de référence CNR pour les cas de MCJ par exemple) ;

- présenté régulièrement des travaux à la formation experte du comité scientifique permanent de surveillance du médicament et pharmacovigilance et a demandé l'avis de ses membres, notamment sur les documents d'information à destination des patients et/ou professionnels de santé produits par l'Agence ;

- organisé 2 réunions d'échanges avec l'ensemble de ses parties prenantes.

### • Vaccin Pfizer Cominarty : une affiche d'alerte sur les risques de confusion entre les flacons

"ATTENTION Risque de confusion entre les flacons"... Cette accroche sur une affiche conçue par l'ANSM a alerté face à un risque d'erreur médicamenteuse entre les différentes présentations du vaccin Pfizer (adulte et pédiatrique). Mise à disposition des centres de vaccination et des professionnels de santé concernés, cette affiche vise à prévenir le risque en attirant l'attention sur les couleurs de bouchons des différents flacons.



Données  
2021

+ de **123 millions** d'injections en France en 2021

avec **128 510** cas de pharmacovigilance recensés

## RÉPARTITION DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE RECENSÉS SUR LES VACCINS

**+ de 80 000 cas** d'effets indésirables **pour plus de 97 millions d'injections du vaccin Comirnaty** ont été déclarés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les quatre CRPV rapporteurs (deux experts de Bordeaux, un de Marseille, un de Toulouse et un de Strasbourg)

**+ de 28 000 cas** d'effets indésirables **pour près de 8 millions d'injections du vaccin VaxZevria** ont été signalés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les deux CRPV rapporteurs (Amiens et Rouen)

**+ de 18 000 cas** d'effets indésirables **pour plus de 17 millions d'injections du vaccin Spikevax** ont été déclarés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les deux CRPV rapporteurs (Lille et Besançon)

**+ de 1 200 cas** d'effets indésirables **pour plus de 1 million d'injections du vaccin Janssen** ont été signalés et analysés par les 31 CRPV et expertisés dans le cadre du suivi de PV par les deux CRPV rapporteurs (Lyon et Grenoble).

## PHARMACOVIGILANCE DES TRAITEMENTS UTILISÉS POUR DES PATIENTS ATTEINTS DE COVID-19 :

**2 334** cas de pharmacovigilance ont été déclarés au réseau des 31 CRPV concernant des traitements utilisés pour des patients atteints de Covid-19

**29** rapports ont été publiés pour l'ensemble des traitements.

**21** réunions du comité de suivi ont eu lieu

# Veiller à la disponibilité des produits de santé pour assurer la couverture des besoins des patients

## Tests antigéniques SARS CoV-2 : contrôle du marché et étude comparative

Dans le contexte de la crise du Covid-19, des dispositions légales et réglementaires spécifiques ont été mises en place dans le cadre de l'état d'urgence pour permettre une mise à disposition rapide de tests de diagnostic du SARS-CoV-2.

L'ANSM, en tant qu'autorité compétente pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, contribue avec la Haute Autorité de santé, la Direction générale de la santé, le Ministère et avec le conseil scientifique du Centre national de référence à la mise à disposition et à la surveillance de ces tests.

Dans le cadre de ses missions de surveillance du marché, l'ANSM a engagé depuis le début de l'année un contrôle du marché impliquant à la fois des contrôles en laboratoire et des inspections chez des fabricants et des distributeurs. Cette campagne de surveillance du marché a concerné 17 opérateurs entre janvier et décembre 2021.

Ainsi, l'Agence a été sollicitée pour effectuer une comparaison de la sensibilité de 24 tests de détection antigénique vis-à-vis de la protéine N du virus SARS-CoV-2, complétée par une étude de sensibilité vis-à-vis des variants Alpha, Beta, Gamma et Delta pour 11 de ces tests. Cette étude, préparée avec l'appui scientifique du CNR des virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur, a consisté à comparer les limites de détection (quantité détectable minimale de protéine N de virus). Pour cela, des solutions de protéine N isolée (sans le virus) ont notamment été utilisées et ont servi pour évaluer les tests. Les résultats ont permis de mettre en évidence des sensibilités assez proches entre les tests, en dehors de quatre produits pour lesquels des investigations complémentaires, en lien avec le fabricant, ont été nécessaires pour expliquer une sensibilité inférieure à celle attendue.

Ces contrôles se poursuivent en 2022 sur de nouvelles références et de nouveaux types de tests.

## Préserver la disponibilité des médicaments indispensables en réanimation

Dans la continuité des actions menées en 2020 sur les médicaments de réanimation, l'ANSM a poursuivi son suivi hebdomadaire des stocks détenus par les laboratoires pharmaceutiques de cinq molécules indispensables (propofol, midazolam, atracurium, cisatracurium et rocuronium). La distribution de ces molécules a été de plus strictement contingentée selon des règles fixées par l'ANSM. En lien avec le Centre de crise sanitaire ministériel et Santé publique France, les niveaux de ces stocks ont été adaptés en fonction de l'évolution du nombre de patients en réanimation et des stocks détenus dans les pharmacies à usage intérieur en modulant les niveaux de contingentement ou par des importations.

### AUTRE FAIT MARQUANT

- **Production de cisatracurium par un réseau de PUI animé par l'ANSM pour pallier les tensions des vagues successives de Covid-19.**

Cette production a été reprise par la suite par un sous-traitant industriel et distribuée aux PUI par Santé publique France lors des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> vagues, en lien avec la régulation nationale des approvisionnements.

# Informers tous nos publics

## Engagés dans la lutte contre le Covid-19 par l'information et l'accompagnement de la campagne de vaccination

Depuis le début de la crise sanitaire, l'ANSM accompagne ses actions et ses décisions auprès des professionnels de santé et du grand public. Elle est ainsi engagée dans une approche proactive et un dialogue permanent afin d'écouter les préoccupations des publics et d'apporter la bonne information de la manière la plus accessible et la plus pédagogique possible.

En 2021, poursuivant sur la dynamique de 2020, l'Agence a organisé en mars et en décembre deux réunions d'information publiques. Les représentants des équipes engagées au premier chef dans la lutte contre la pandémie ont tour à tour pris la parole avant de répondre à des interpellations directes. Le but de ces rendez-vous ? Expliquer le rôle de l'Agence, rendre compte des actions menées et partager au plus grand nombre l'état de ses connaissances sur l'épidémie et les réponses apportées.

L'année 2021 a ainsi été marquée par l'arrivée des premiers vaccins contre le Covid-19. Dès le début de la campagne de vaccination en France, en décembre 2020, l'ANSM a conçu et publié des guides et infographies, notamment pour aider à reconnaître les éventuels effets indésirables et encourager les personnes vaccinées, leur entourage ainsi que les professionnels de santé à les signaler. Des affiches ont été distribuées dans les centres de vaccination en France et des fiches spécifiques pour chaque vaccin ont été conçues et enrichies tout au long de l'année.

Pour faciliter l'accès à l'ensemble de ses informations sur les traitements et les vaccins contre le Covid-19, ainsi que sur les dispositifs médicaux impliqués dans la lutte contre la pandémie, l'Agence met régulièrement à jour un dossier thématique dédié sur son site internet.



## Surveillance des vaccins et traitements contre le Covid-19 : des données rendues accessibles à plusieurs niveaux

Le dispositif de surveillance renforcée des vaccins et des traitements contre le Covid-19 a été accompagné par une communication à l'issue de chaque comité de suivi qui réunit le réseau français des pharmacovigilants et l'ANSM.

Chacune de ces communications présente les données de surveillance ainsi que les éventuels signaux analysés par le groupe d'experts. Ces données de surveillance sont rendues accessibles, avec différents niveaux de complexité, permettant à chacun d'accéder à une information adaptée : actualité grand public, fiche de synthèse et rapport complet.

Par ailleurs, l'Agence communique sur chacune des études portant sur la sécurité et l'efficacité des vaccins publiées par EPI-PHARE.

À l'orée du premier anniversaire de la campagne vaccinale contre le Covid-19, un bilan de la surveillance des vaccins, tant en ce qui concerne leur efficacité que leur sécurité, a été publié. Il a été présenté à l'occasion d'une réunion publique diffusée sur la chaîne YouTube de l'ANSM et accessible en replay. Il est consultable sur le site de l'Agence en versions pdf et numérique.

## Une veille documentaire pour suivre l'évolution des connaissances sur le Covid-19

La mobilisation importante de la recherche scientifique sur le Covid-19 a permis d'acquérir de nombreuses connaissances pour lutter contre ce virus. Fin 2021, pas moins de 216 400 d'articles scientifiques ont été publiés. Dans ce contexte, une veille spécifique est réalisée quotidiennement par l'ANSM depuis le début de la pandémie pour suivre en temps réel l'évolution de ces connaissances et sélectionner les articles pertinents pour les missions de l'Agence.

Cette veille est réalisée à partir des bases de données biomédicales et d'actualités scientifiques, et couvre

l'ensemble des activités de l'Agence, que ce soit par exemple sur les recherches portant sur les traitements, les vaccins contre le Covid-19, ou encore les dispositifs médicaux.

En 2021, avec la mise sur le marché des premiers vaccins contre le Covid-19, une veille documentaire renforcée a été effectuée pour identifier les nouvelles données concernant leur efficacité et leur sécurité et permettre notamment la détection de signaux de pharmacovigilance.

# S'adapter face à la crise sanitaire

Comme en 2020, l'ANSM a su s'adapter pour faire face au contexte exceptionnel. L'Agence a fait évoluer ses modalités de travail et mis en place les mesures individuelles et collectives nécessaires à la sécurité de ses agents.

L'ANSM a ainsi :

- **Déclenché le plan de continuité d'activité (PCA)** pour assurer le bon déroulement de ses activités. Des points quotidiens se sont tenus au plus fort de la crise et les décisions ont été dématérialisées ;
- **Généralisé le télétravail** (sauf pour les laboratoires). Du matériel complémentaire a été mis à la disposition des agents (ordinateurs portables, écrans, casques...) et l'architecture nécessaire associée (VPN, VDI, etc.) a été mise en place. Des outils de visioconférence ont été déployés ;
- **Maintenu le lien social** avec le déploiement de guides d'accompagnement pour les managers et pour les agents et la multiplication des échanges de bonnes pratiques entre managers. Par ailleurs, une enquête interne a été réalisée et de nombreuses réunions du dialogue social se sont tenues ;

- **Accompagné les agents et assuré leur protection sur site.**

Un protocole relatif aux conditions de travail en période Covid-19 a été mis en place avec notamment la distribution de gel hydroalcoolique, l'application des consignes de distanciation et la mise à disposition d'équipements et de mesures de protection individuels et collectifs.

Un protocole de prise en charge des situations symptomatiques a été élaboré et un accompagnement des situations individuelles (personnes vulnérables, garde d'enfants, etc.) a été réalisé, en lien avec la médecine du travail si nécessaire.



# GLOSSAIRE



<b>AAC</b>	Autorisation d'accès compassionnel
<b>AAP</b>	Autorisation d'accès précoce
<b>ABM</b>	Agence de la biomédecine
<b>AE</b>	Autorisations d'engagement
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AMMc</b>	Autorisation de mise sur le marché conditionnelle
<b>ANSES</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>ATUc</b>	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
<b>ATUn</b>	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
<b>BNPV</b>	Base nationale de pharmacovigilance
<b>BPC</b>	Bonnes pratiques cliniques
<b>BPD</b>	Bonnes pratiques de distribution
<b>BPDG</b>	Bonnes pratiques de distribution en gros
<b>BPF</b>	Bonnes pratiques de fabrication
<b>BPL</b>	Bonnes pratiques de laboratoire
<b>BPP</b>	Bonnes pratiques de préparation
<b>BPPV</b>	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
<b>BR</b>	Budget rectificatif
<b>CA</b>	Conseil d'administration
<b>CADA</b>	Commission d'accès aux documents administratifs
<b>CAMD</b>	<i>Competent authorities for medical devices</i>
<b>CAT</b>	<i>Committee for advanced therapies</i> [comité rattaché à l'EMA]

<b>CE</b>	Commission européenne
<b>CEIP</b>	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
<b>CEIP-A</b>	Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance
<b>CGefi</b>	Contrôle général économique et financier
<b>CHMP</b>	<i>Committee for medicinal products for human use</i> (comité rattaché à l'EMA)
<b>CHU</b>	Centres hospitaliers universitaires
<b>CI</b>	Contrôle interne
<b>CICB</b>	Contrôle interne comptable et budgétaire
<b>CIPS</b>	Comité d'information des produits de santé
<b>CLCV</b>	Association nationale de consommateurs et usagers
<b>CMDH</b>	<i>Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - Human</i> [Comité rattaché aux HMA]
<b>CMG</b>	Collège de la médecine générale
<b>CNAM</b>	Caisse nationale d'assurance maladie
<b>CNIL</b>	Commission nationale de l'informatique et des libertés
<b>CNOP</b>	Conseil national de l'Ordre des pharmaciens
<b>CNR</b>	Centre national de référence
<b>COMP</b>	<i>Committee for orphan medicinal products</i> [comité rattaché à l'EMA]
<b>COP</b>	Contrat d'objectifs et de performance
<b>CP</b>	Crédits de paiement
<b>CPC</b>	Cadre de prescription compassionnelle
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance
<b>CSP</b>	Code de la santé publique
<b>CSP</b>	Comité scientifique permanent

# Glossaire

<b>CSST</b>	Comité scientifique spécialisé temporaire	<b>ETS</b>	Établissement de transfusion sanguine
<b>CST</b>	Comité scientifique temporaire	<b>FDA</b>	<i>Food and drug administration</i>
<b>CTSA</b>	Centre de transfusion sanguine des armées	<b>FEIGD</b>	Fiche de déclaration d'effet indésirable grave donneur
<b>DCP</b>	<i>Decentralised procedure</i>	<b>FEIR</b>	Fiche d'effet indésirable receveur
<b>DEQM</b>	Direction européenne de la qualité du médicament	<b>FIG</b>	Fiche de déclaration d'incident grave de la chaîne transfusionnelle
<b>DGCCRF</b>	Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes	<b>FIPD</b>	Fiche d'information post-don
<b>DGOS</b>	Direction générale de l'organisation des soins	<b>GIO</b>	Guichet innovation et orientation
<b>DGS</b>	Direction générale de la santé	<b>GIS</b>	Groupement d'intérêt scientifique
<b>DIU</b>	Dispositif intra-utérin	<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>DM</b>	Dispositif médical	<b>HCB</b>	Haut conseil des biotechnologies
<b>DMDIV</b>	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	<b>HCL</b>	Hospices civils de Lyon
<b>DMU</b>	Dispositifs médicaux à usage unique	<b>HDH</b>	<i>Health Data Hub</i>
<b>DPI</b>	Déclaration publique d'intérêts	<b>HMA</b>	<i>Heads of medicines agencies</i>
<b>DPS</b>	Décision de police sanitaire	<b>HMPC</b>	<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i> (comité rattaché à l'EMA)
<b>EC</b>	Essai clinique	<b>HPS</b>	Hors produits de santé
<b>EDQM</b>	<i>European Directorate for the Quality of Medicines &amp; HealthCare</i>	<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>EFS</b>	Établissement français du sang	<b>IC</b>	Investigations cliniques
<b>EI</b>	Effet indésirable	<b>ICMRA</b>	<i>International coalition of medicines regulatory authorities</i>
<b>EIGD</b>	Effet indésirable grave donneur	<b>ICSR</b>	<i>Individual case safety report</i>
<b>EIM</b>	Effets indésirables médicamenteux	<b>IG</b>	Incident grave de la chaîne transfusionnelle
<b>EIR</b>	Effet indésirable receveur	<b>INCA</b>	Institut national du cancer
<b>EMA</b>	<i>European medicines agency</i>	<b>IPD</b>	Information post don
<b>ETP</b>	Équivalent temps plein	<b>IVG</b>	Interruption volontaire de grossesse
<b>ETPT</b>	Équivalent temps plein travaillé		

<b>LAGC</b>	Lymphome anaplasique à grandes cellules
<b>LAGC-AIM</b>	Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires
<b>MARR</b>	Mesures additionnelles de réduction du risque
<b>MCJ</b>	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
<b>MDCG</b>	Groupe de coordination des dispositifs médicaux
<b>MDS</b>	Médicaments dérivés du sang
<b>MITM</b>	Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
<b>MOT</b>	Micro-organismes pathogènes et toxines
<b>MRP</b>	<i>Mutual Recognition procedure</i>
<b>MSA</b>	Modification substantielle d'essais cliniques pour autorisation
<b>MTI</b>	Médicament de thérapie innovante
<b>MTI-PP</b>	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
<b>OMCLS</b>	<i>Official medicines control laboratories</i>
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PASS</b>	<i>Post-authorisation safety studies</i>
<b>PDCO</b>	<i>Paediatric committee</i> (comité rattaché à l'EMA)
<b>PFUE</b>	Présidence française du Conseil de l'Union européenne
<b>PGP</b>	Plan de gestion des pénuries
<b>PGR</b>	Plan de gestion des risques
<b>PHS</b>	Préparations hospitalières spéciales
<b>PIC/S</b>	<i>Pharmaceutical inspection co-operation Scheme</i>
<b>PIP</b>	Plan d'investigation pédiatrique

<b>PPG</b>	Programmes de prévention des grossesses
<b>PRAC</b>	<i>Pharmacovigilance risk assessment committee</i> (comité rattaché à l'EMA)
<b>PSL</b>	Produits sanguins labiles
<b>PSUR</b>	<i>Periodic safety update report</i>
<b>PUI</b>	Pharmacie à usage intérieur
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques produit
<b>RGA</b>	Cellule "Reproduction - Grossesse - Allaitement"
<b>RGPD</b>	Règlement Général sur la protection des données
<b>RPS</b>	Risques psycho-sociaux
<b>RTU</b>	Recommandation temporaire d'utilisation
<b>SAWP</b>	<i>Scientific Advice Working Party</i> (groupe rattaché à l'EMA)
<b>SDRH</b>	Schéma directeur des ressources humaines
<b>SDSID</b>	Schéma directeur des systèmes d'information et de la donnée
<b>SI</b>	Système d'information
<b>SMQ</b>	Système de management de la qualité
<b>SNDS</b>	Système national des données de santé (anciennement SNIIRAM)
<b>SNS</b>	Stratégie nationale de la santé
<b>SPF</b>	Santé publique France
<b>SRE</b>	Situation à risque élevé
<b>SSE</b>	Situation sanitaire exceptionnelle
<b>SWP</b>	<i>Safety working party</i>
<b>TC</b>	Thérapie cellulaire

# ANNEXES



# Annexe 1

## LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'ANSM À MAI 2022

### Présidente du Conseil d'administration :

Valérie DELAHAYE-GUILLOCHEAU

### MEMBRES REPRÉSENTANT L'ÉTAT

#### Représentants du ministre chargé de la Santé et de l'Action Sociale

- Titulaire : Hélène MONASSE  
Suppléant : Grégory EMERY
- Titulaire : Pierre CHARESTAN  
Suppléante : Emmanuelle COHN
- Titulaire : Béatrice TRAN  
Suppléant : Etienne CHAMPION

#### Représentants du ministre chargé de la Sécurité Sociale

- Titulaire : Sophie CASANOVA  
Suppléant : Timothée MANTZ

#### Représentants du ministre chargé du Budget

- Titulaire : David BETHOUX  
Suppléante : Marie CHANCHOLE

#### Représentants du ministre chargé de la Recherche

- Titulaire : Benoît LAVALLART  
Suppléante : Anne PAOLETTI

#### Représentants du ministre chargé de l'Economie et des Finances

- Titulaire : Romain ROUSSEL  
Suppléante : Catherine ARGOYTI
- Titulaire : Isabelle KOCH  
Suppléant : Michel RAO

#### Représentants du ministre chargé des Affaires Etrangères

- Titulaire : Anne PREDOUR  
Suppléant : Damien CRISTOFARI

### PARLEMENTAIRES DÉSIGNÉS PAR LE PRÉSIDENT DE LEUR ASSEMBLÉE

#### Députés

- Julien BOROWCZYK
- Josiane CORNELOUP
- Hélène VAINQUEUR-CHRISTOPHE

#### Sénateurs

- Cathy APOURCEAU-POLY
- Stéphane ARTANO
- René-Paul SAVARY

### Vice-président :

Jean-Philippe PLANÇON

### REPRÉSENTANTS DES RÉGIMES OBLIGATOIRES DE BASE D'ASSURANCE MALADIE

- Titulaire : Rémi PECAULT-CHARBY  
Suppléante : Geneviève MOTYKA
- Titulaire : Sandrine FARÉ  
Suppléant : Philippe LABATUT

### REPRÉSENTANTS DE L'ORDRE DES MÉDECINS ET PHARMACIENS

#### Ordre national des médecins

- Titulaire : Bruno BOYER  
Suppléante : Leïla OURACI

#### Ordre national des pharmaciens

- Titulaire : Isabelle JOURDAIN-SCHEUER  
Suppléant : Xavier DESMAS

### REPRÉSENTANTS DES ASSOCIATIONS D'USAGERS DU SYSTÈME DE SANTÉ

- Titulaire : Catherine VERGELY  
Suppléant : Gérard RAYMOND
- Titulaire : Jean-Philippe PLANÇON  
Suppléante : Ghislaine DUGOUA-JACQUES

### 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 IDRISSE

### 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

## LES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'ANSM À MARS 2022

**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
- Henri BASTOS
- Didier HOUSSIN
- Walter JANSSENS
- Maria Emilia MONTEIRO
- Dominique POUGHEON
- Vololona RABEHARISOA
- Valérie SAUTOU
- 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 2021

### AXE 1 - DÉVELOPPER L'OUVERTURE DE L'AGENCE AUX PARTIES PRENANTES ET RENFORCER LA TRANSPARENCE SUR SES TRAVAUX

Tendance positive

3/5

Tendance neutre

0/5

Tendance négative

2/5

#### Objectif : renforcer le caractère public des processus de décision

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
1	Nombre d'auditions publiques par an	≥ 5	8	1 audition publique 4 webinaires	

#### Objectif : diversifier les modalités de travail partenarial pour les adapter à la variété des situations et des attentes des parties prenantes

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
2	Taux de situations à risque élevé (SRE) associant les parties prenantes dans le processus de gestion des dossiers	75%	80%	100%	
3	Taux global de satisfaction des parties prenantes	-	Plan d'amélioration continue		

#### Objectif : renforcer l'implication des parties prenantes dans les processus d'élaboration des décisions

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
4	Taux de progression de la satisfaction des parties prenantes des comités permanents et temporaires	-	+20%/année de référence		

**Objectif : garantir une amélioration de la mise à disposition publique de nos données**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
5	Taux de réalisation du programme de travail sur la publication des données	75%	100%	100%	

**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

1/7

Tendance négative

0/7

**Objectif : assurer une gestion renforcée des situations à risque élevé durant tout le cycle de vie des produits de santé**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
6	Taux de réalisation des plans d'action d'urgence des situations à risque élevé (SRE)	80%	100%	98%	

**Objectif : sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais	90%	100%	99%	
8	Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence	-	≥ 20%	17%	

## Objectif : sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
9	Taux de consommation des crédits d'intervention affectés à la pharmacoépidémiologie	80%	100%	97%	
10	Taux de réalisation du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs	-	≥ 75%	78%	
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%	87%	

## AXE 3 - RENFORCER ET STABILISER LE POSITIONNEMENT DE L'AGENCE POUR L'ACCÈS À L'INNOVATION DANS L'ENVIRONNEMENT EUROPÉEN

Tendance positive

4/6

Tendance neutre

0/6

Tendance négative

2/6

+ un indicateur non applicable (indicateur N°15)

## Objectif : Renforcer le positionnement européen de l'ANSM pour faciliter l'accès précoce des patients aux produits de santé innovants

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
13	Nombre d'avis scientifiques européens attribués à la France	60 avis	80 avis	73 avis	
14a	Ecart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MED,HPS, DM]	-	≥ 15 jours	Moy: 2,9 jours	
14b	Ecart entre les délais de gestion et les délais réglementaires d'autorisation des essais cliniques [MTI]	-	≥ 70 jours	Moy: -27 jours	

**Objectif : renforcer les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (autorisation temporaire d'utilisation ATU)**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
15	Taux de demandes d'ATU de cohorte constitutive d'une extension d'indications	50%	80%	Non applicable	Non applicable

**Objectif : contribuer à assurer un accompagnement précoce actif des promoteurs dans le champ de l'innovation en santé**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
16	Taux de progression du nombre de dossiers traités par le Guichet innovation en santé	-	Nombre de dossiers traités = année de référence	194 dossiers traités	

**Objectif : garantir la stratégie de soutenabilité européenne**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
17	Ratio des recettes et des dépenses engagées dans l'activité européenne	-	≥ 1,3	1,80	

**Objectif : renforcer le positionnement européen de l'ANSM en matière de DM et DMDIV**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
18	Taux de réalisation du plan d'action de la mise en place de la phase pilote européenne des essais cliniques DM	50%	100%	100%	

**AXE 4 - STABILISER LA PERFORMANCE ET L'EFFICIENCE DE L'ÉTABLISSEMENT**

Tendance positive

3/7

Tendance neutre

1/7

Tendance négative

3/7

**Objectif : adapter l'organisation pour améliorer la performance**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
19	Taux de réalisation du portefeuille annuel de projets SI	90%	100%	91%	

**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 N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
20a	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM. Nouvelles demandes dans les délais réglementaires	90%	100%	53%	
20b	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires	90%	100%	92%	

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

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
21	Taux de réduction du recours à l'expertise individuelle externe	-	< -5% /année précédente	11%	

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

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
22	Taux de conformité issue du contrôle interne (Personnel / Expertise collégiale/ Expertise ponctuelle)	95%	100%	97,3% pour les agents	

**Objectif : Améliorer la qualité de vie au travail pour renforcer la performance interne**

Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2021
23	Taux de réalisation du plan d'action RPS	-	75% de réalisation du nouveau programme de travail RPS sur 2 ans	Baromètre social	
24	Taux d'agents en télétravail	-	35%	94%	

# Annexe 4

## LES COMITÉS SCIENTIFIQUES PERMANENTS EN 2021

Comité scientifique permanent	Date de création et de nomination des membres	Nombre de réunions en 2021
Produits sanguins labiles et donneurs de sang	29/07/2019	3
Thérapie et risque cardiovasculaire	12/07/2019	4
Médicaments de dermatologie	29/07/2019	3
Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire	29/07/2019	7
Oncologie et hématologie	29/07/2019	6
Sécurité et qualité des médicaments	12/07/2019	6
Sécurisation de l'utilisation des médicaments	12/07/2019	2
Reproduction, grossesse et allaitement	12/07/2019	4
Pédiatrie	29/07/2019	2
Psychotropes, stupéfiants et addictions	12/07/2019	5
Surveillance et pharmacovigilance	12/07/2019	19
Hémovigilance	29/07/2019	3
Matéiovigilance et réactovigilance	12/07/2019	5
Interface avec le réseau de toxicovigilance	12/07/2019	3
Contrôle de qualité des dispositifs médicaux	29/07/2019	17

# Annexe 5

## PANORAMA DES PRINCIPAUX TEXTES EUROPÉENS ET NATIONAUX PUBLIÉS EN 2021

(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 NATIONAUX

Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique

Décret n° 2021-125 du 5 février 2021 sur les vigilances relatives aux produits de santé

Décret n° 2021-301 du 19 mars 2021 modifiant certains articles du titre II du livre 1<sup>er</sup> de la première partie du Code de la santé publique (partie réglementaire) relatif aux recherches impliquant la personne humaine

Décret n° 2021-1388 du 25 octobre 2021 modifiant certaines dispositions relatives à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques

Arrêté du 26 janvier 2021 fixant le contenu et les modalités de présentation des informations relatives à la fin d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code

Arrêté du 5 février 2021 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

Arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique

Arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique

Arrêté du 27 avril 2021 fixant le montant pour l'exercice 2020 du financement de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Arrêté du 12 mai 2021 modifiant l'arrêté du 14 octobre 2020 fixant les modalités de mise en œuvre du tirage au sort des comités de protection des personnes

Arrêté du 21 décembre 2021 modifiant l'arrêté du 5 février 2021 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

Décision du 8 février 2021 fixant le contenu du rapport final et du résumé du rapport final d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code.

## MÉDICAMENTS

### TEXTES COMMUNAUTAIRES

Règlement d'exécution (UE) 2021/111 de la Commission du 29 Janvier 2021 subordonnant l'exportation de certains produits à la présentation d'une autorisation d'exportation

Règlement d'exécution (UE) 2021/521 de la Commission du 24 mars 2021 fixant des dispositions particulières applicables au mécanisme subordonnant l'exportation de certains produits à la présentation d'une autorisation d'exportation

Règlement délégué (UE) 2021/756 de la Commission du 24 mars 2021 modifiant le règlement (CE) n° 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Règlement d'exécution (UE) 2021/2071 de la Commission du 25 novembre 2021 soumettant certains vaccins et des substances actives utilisés pour la fabrication de ces vaccins à la surveillance des exportations

Règlement d'exécution (UE) 2021/2078 de la Commission du 26 novembre 2021 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed)

Règlement délégué (UE) 2022/315 de la Commission du 17 décembre 2021 modifiant le règlement délégué (UE) 2016/161 en ce qui concerne la dérogation à l'obligation incombant aux grossistes de désactiver l'identifiant unique des médicaments exportés vers le Royaume-Uni

Communication de la Commission - *Addendum* aux lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures

Décision (UE) 2021/1125 de la Commission du 8 juillet 2021 refusant l'inscription du zinc-D-gluconate, médicament soumis à prescription, sur la liste des médicaments qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 54, point o), de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil

Décision (UE) 2021/1240 de la Commission du 13 juillet 2021 relative à la conformité du portail de l'Union et de la base de données de l'Union sur les essais cliniques de médicaments à usage humain avec les exigences visées à l'article 82, paragraphe 2, du règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil

### TEXTES NATIONAUX

Décret n° 2021-424 du 9 avril 2021 relatif aux conditions de prescription et à l'étiquetage des médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne

Décret n° 2021-667 du 26 mai 2021 relatif aux demandes d'autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du Code de la santé publique

Décret n° 2021-1041 du 4 août 2021 relatif à l'importation et à la distribution parallèles de médicaments

Décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable

Décret n° 2021-1931 du 30 décembre 2021 relatif au numéro national d'identification des médicaments et à la date d'entrée en vigueur de dispositions sur les vigilances relatives aux produits de santé

Arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription

Arrêté du 3 mars 2021 fixant les conditions de fourniture et de livraison du dispositif de vaporisation destiné à l'usage des formes inhalées des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation de l'usage médical du cannabis

---

Arrêté du 14 juin 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à usage humain composés de midazolam, administrés par voie injectable

---

Arrêté du 30 décembre 2021 relatif aux modalités d'attribution et aux spécifications techniques de la codification des médicaments prévues à l'article R. 5121-4 du Code de la santé publique

---

Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du Code de la santé publique (cannabis)

---

Arrêtés modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants :

- du 18 mai 2021
  - du 20 mai 2021
- 

Arrêtés portant classement sur les listes des substances vénéneuses :

- du 28 septembre 2021 (2 textes)
- 

Arrêtés modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses et portant classement sur les listes de substances vénéneuses :

- du 27 mai 2021
  - du 12 juillet 2021
  - du 7 septembre 2021
- 

Décision du 25 janvier 2021 fixant la liste des entreprises retenues pour fournir et distribuer à titre gratuit les médicaments à base de cannabis dans le cadre de l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020

---

Décision du 25 mars 2021 fixant la liste des structures de référence prenant en charge les indications thérapeutiques ou situations cliniques retenues pour l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24/12/2019 (cannabis)

---

Décision de modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R.5121-202 du Code de la santé publique :

- du 22 janvier 2021
- 

Médicaments génériques – Décisions :

- du 12 janvier 2021
  - du 11 février 2021
  - du 8 mars 2021
- 

## **PRODUITS BIOLOGIQUES**

### **TEXTES NATIONAUX**

Décret n° 2021-215 du 24 février 2021 relatif à la délivrance des produits sanguins labiles par les établissements de santé et les groupements de coopération sanitaire

---

Arrêté du 26 janvier 2021 fixant le contenu et les modalités de présentation de la demande de modification substantielle auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du Comité de protection des personnes d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du Code de la santé publique

---

Arrêté du 26 janvier 2021 fixant le contenu et les modalités de présentation des informations relatives à la fin d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale, les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du même code

---

Arrêté du 10 juin 2021 relatif aux modalités de présentation des demandes d'agrément et de modification des agréments prévus aux III et VI de l'article L. 1222-11 du Code de la santé publique

---

Arrêté du 5 juillet 2021 fixant les conditions de prélèvement et de greffe d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine

---

---

Décision du 8 février 2021 fixant le contenu du rapport final et du résumé du rapport final d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale, les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du même code [12/02/2021]

---

Décisions portant modification de la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du CSP :

- du 23 février 2021
  - du 10 mars 2021
- 

Décisions fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles :

- du 13 décembre 2021
- 

## **DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO***

### **TEXTES COMMUNAUTAIRES**

Rectificatif au règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission

---

Règlement d'exécution (UE) 2021/2078 de la Commission du 26 novembre 2021 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed)

---

Règlement d'exécution (UE) 2021/2226 de la Commission du 14 décembre 2021 portant modalités d'application du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les instructions d'emploi électroniques des dispositifs médicaux

---

Décision d'exécution (UE) 2021/609 de la Commission du 14 avril 2021 modifiant la décision d'exécution (UE) 2020/439 en ce qui concerne les normes harmonisées relatives à l'emballage des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal et la stérilisation des produits de santé

---

Décision d'exécution (UE) 2021/610 de la Commission du 14 avril 2021 modifiant la décision d'exécution (UE) 2020/437 en ce qui concerne les normes harmonisées relatives aux véhicules de transport sanitaire et leurs équipements, au matériel d'anesthésie et de réanimation respiratoire, à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux, aux emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal, à la stérilisation des produits de santé, à l'investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains, aux implants chirurgicaux non actifs, aux dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés, à l'électroacoustique et aux appareils électromédicaux

---

Décision d'exécution (UE) 2021/611 de la Commission du 14 avril 2021 modifiant la décision d'exécution (UE) 2020/438 en ce qui concerne les normes harmonisées relatives à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux, aux emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal, à la stérilisation des produits de santé et à l'investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains

---

Décision d'exécution (UE) 2021/1182 de la Commission du 16 juillet 2021 concernant les normes harmonisées relatives aux dispositifs médicaux élaborées à l'appui du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil

---

Décision d'exécution (UE) 2021/1195 de la Commission du 19 juillet 2021 concernant les normes harmonisées relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* élaborées à l'appui du règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil

---

### **TEXTES NATIONAUX**

Arrêté du 16 juin 2021 modifiant l'arrêté du 1<sup>er</sup> août 2016 modifié déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques

---

Arrêté du 16 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et des infections par les virus de l'hépatite C (VHC) et de l'hépatite B (VHB), en milieu médico-social ou associatif et autres centres et établissements autorisés

---

Arrêté du 8 septembre 2021 relatif au management de la qualité du circuit des dispositifs médicaux implantables dans les établissements de santé et les installations de chirurgie esthétique

---

## **PRODUITS COSMÉTIQUES ET DE TATOUAGE**

### **TEXTES COMMUNAUTAIRES**

Règlements (UE) de la Commission modifiant et rectifiant les annexes du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques :

- du 27 novembre 2019 : II, III et V

Décision (UE) 2021/1870 de la Commission du 22 octobre 2021 établissant les critères d'attribution du label écologique de l'UE aux produits cosmétiques et aux produits de soin pour animaux

### **TEXTES NATIONAUX**

Arrêté du 26 janvier 2021 fixant le contenu et les modalités de présentation des informations relatives à la fin d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un produit cosmétique ou un produit de tatouage

Décision du 4 janvier 2021 fixant la liste des documents à transmettre dans le cadre de la demande de certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits cosmétiques mentionnée à l'article R. 5131-2 du Code de la santé publique et définissant le modèle du certificat de conformité aux BPF

Décision du 8 février 2021 fixant le contenu du rapport final et du résumé du rapport final d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique portant sur un produit cosmétique ou un produit de tatouage

# Annexe 6

## BILAN DES PROCÉDURES D'ARBITRAGES 2021<sup>[91]</sup>

### ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU CHMP

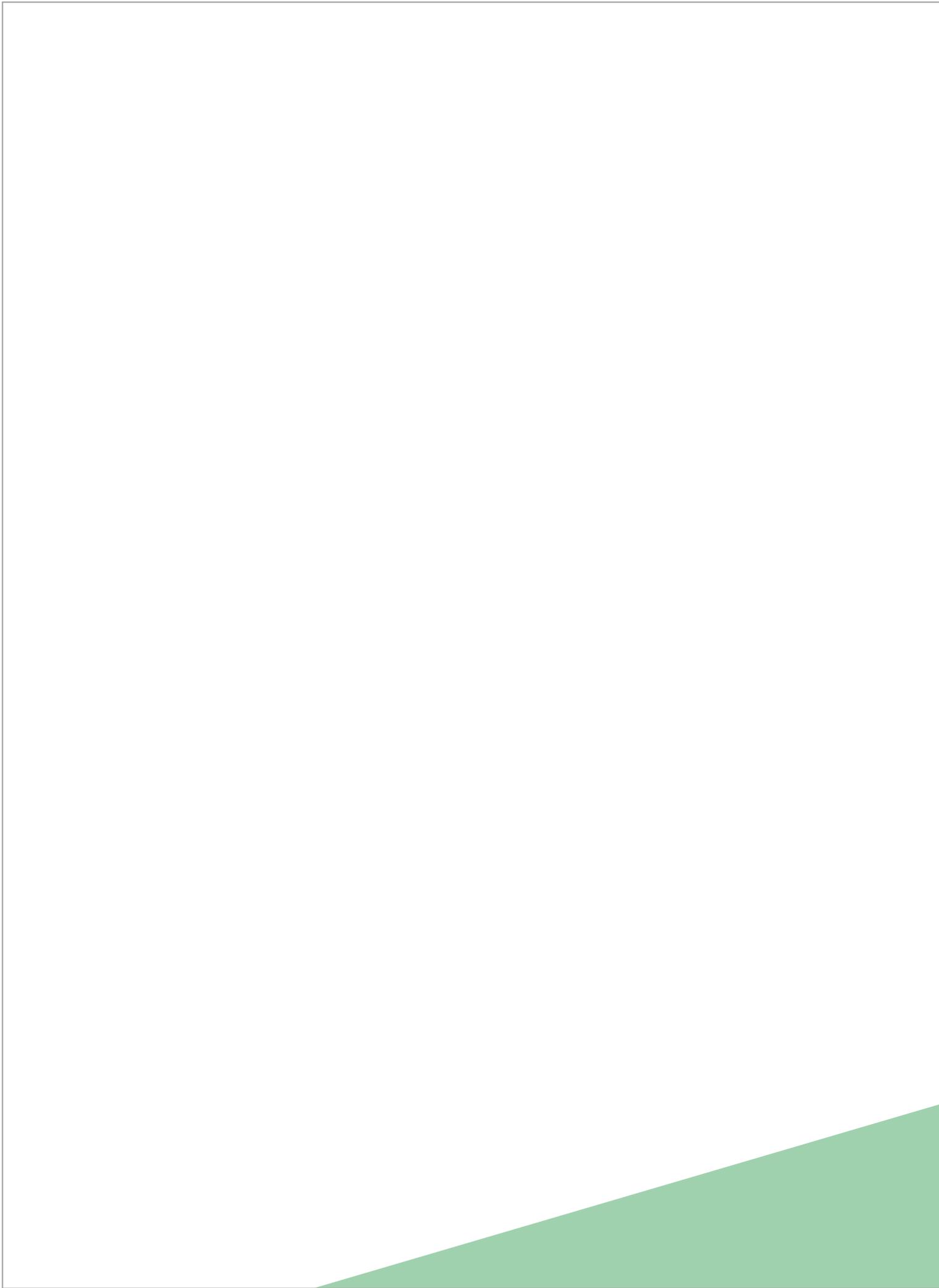
Nom (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Varilrix et noms associés (virus vivant atténué de la varicelle [souche Oka])	25/06/2020	25/02/2021	Article 30 de la directive 2001/83/CE
Utilisation par Regeneron Ireland DAC du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement du Covid-19 (casirivimab et imdevimab)	04/02/2021	25/02/2021	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Utilisation par Eli Lilly and Company Limited du bamlanivimab et de l'etesevimab pour le traitement du Covid-19 (bamlanivimab et etesevimab)	04/02/2021	04/03/2021	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Utilisation par Celltrion du regdanvimab pour le traitement du Covid-19 (regdanvimab)	03/03/2021	25/03/2021	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Lidocaïne/Prilocaine IDETEC et noms associés (lidocaïne/prilocaine)	25/03/2021	en cours <sup>[92]</sup>	Article 29(4) de la directive 2001/83/CE
Vaxzevria (Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du Sras-CoV-2 [ChAdOx1-S])	14/04/2021	16/09/2021	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Utilisation par GlaxoSmithKline du sotrovimab (VIR7831/GSK4182136) pour le traitement du Covid-19 (sotrovimab)	15/04/2021	20/05/2021	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Médicaments contenant de l'étifoxine (étifoxine)	24/06/2021	en cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE
Nasolam et noms associés (midazolam)	14/10/2021	en cours	Article 29, paragraphe 4 de la directive 2001/83/CE
Molnupiravir_Covid-19-MSD (molnupiravir)	08/11/2021	19/11/2021	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004
Utilisation du Paxlovid pour le traitement du Covid-19 (PF-07321332/ritonavir)	19/11/2021	16/12/2021	Article 5, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004

[91] Source : "Annexes au rapport annuel de l'Agence européenne des médicaments 2021", page 139.

[92] La procédure de réexamen a débuté le 30/11/2021.

## ARBITRAGES ENGAGÉS AUPRÈS DU PRAC

Nom (dénomination commune internationale [DCI] ou appellation courante)	Début de la procédure	Fin de la procédure	Type d'arbitrage
Solutions contenant de l'ifosfamide (ifosfamide)	12/03/2020	21/04/2021	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant de l'amfépramone (amfépramone)	11/02/2021	en cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance
Zynteglo (bétibéglogène autotemcel)	11/03/2021	22/07/2021	Article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance
Médicaments contenant du nomégestrol ou médicaments contenant de la chlormadinone (nomégestrol ou chlormadinone)	30/09/2021	en cours	Article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance



Conception : Dialogues Conseil  
Crédit photos : ANSM, Bruno Beucher, iStock  
Septembre 2022

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

[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)