

Programme de travail 2015 de l'ANSM

Synthèse

Janvier 2015

Introduction

L'année 2015 représentera la troisième année complète d'activité pour l'ANSM, créée par la loi du 29 décembre 2011 et mise en place le 1^{er} mai 2012.

Pour l'année 2015 qui s'ouvre dans un cadre budgétaire contraint, l'accent sera mis sur le renforcement du pilotage des activités, ainsi que sur l'optimisation des processus. La conduite des projets intégrera autant que possible une gestion par priorité et la recherche de simplifications, afin de maintenir un programme de travail à la hauteur des enjeux de santé publique relevant de l'Agence.

Le programme de travail 2015, approuvé par le Conseil d'administration de l'ANSM le 11 décembre 2014, s'articule autour des cinq orientations stratégiques de l'Agence :

- ◆ **favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé pour les patients ;**
- ◆ **garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie ;**
- ◆ **informer et communiquer de façon transparente sur les décisions et leur processus d'élaboration ;**
- ◆ **renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international ;**
- ◆ **renforcer l'efficacité de l'Agence et sa modernisation.**



I. Favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé pour les patients

L'ANSM doit être en mesure d'identifier l'innovation très en amont, notamment à travers la prise en charge d'avis scientifiques européens et sa participation comme rapporteur/co-rapporteur aux AMM centralisées.

La mise à disposition d'un médicament avant son AMM ou en dehors de son AMM doit se faire de manière encadrée, dans le cadre de processus définis et suivis par l'ANSM, en privilégiant la mise à disposition anticipée du médicament à travers l'inclusion des patients dans les essais cliniques, ou en cas d'impossibilité, dans les protocoles d'ATU de cohorte ou de RTU notifiés par l'ANSM.

Les avis scientifiques et le guichet innovation

- ◆ 60 avis scientifiques européens.
- ◆ 10 avis scientifiques nationaux.
- ◆ 5 dossiers de médicaments innovants dans le cadre du programme « Adaptive Licensing »¹ de l'EMA.
- ◆ Appui et rencontres avec les porteurs de projets (start-up, TPE, PME) dans le cadre du « guichet innovation » de l'ANSM qui vise à favoriser l'accès rapide des patients aux innovations médicales.
- ◆ Renforcement des échanges et inscriptions de l'ANSM dans le réseau des différentes structures nationales (incubateurs, Sociétés d'accélération du transfert de technologies-SATT, Banque publique d'investissement...) et groupes de travail européens favorisant l'innovation.

Les essais cliniques

- ◆ Préparation de l'entrée en application (septembre 2016) du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : phase pilote.
 - ◇ Ce nouveau règlement, publié au JOUE le 27 mai 2014, a pour objectif de renforcer les capacités d'innovation sur le territoire européen et de faciliter l'accès aux traitements innovants à travers une évaluation coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques, dans un délai de 60 jours (91 jours en cas de questions).
 - ◇ L'implémentation de ce règlement européen implique, pour l'ANSM, une complète réorganisation de l'instruction des demandes d'autorisation des essais cliniques de médicaments.
- ◆ Bilan et ajustement des mesures d'optimisation du processus d'autorisation des essais cliniques.
- ◆ Une cinquantaine d'inspections d'essais cliniques ciblées : essais cliniques innovants, essais cliniques pédiatriques, essais de bioéquivalence, essais mettant en œuvre des radionucléides, essais testant des dispositifs de transport et de perfusion de greffons.

1. Accompagnement intégré pour un accès précoce et plus rapide à des médicaments répondant à un besoin médical non couvert dans des pathologies sévèrement invalidantes et/ou menaçant le pronostic vital tout en veillant à ce que le coût soit supportable par la société.

Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) des médicaments

- ◆ Repérage précoce des innovations thérapeutiques pouvant donner lieu à une ATU de cohorte afin d'inciter les laboratoires à déposer rapidement un dossier.
- ◆ Poursuite de la transformation des ATU nominatives et ATU de cohorte.
- ◆ Transmission électronique des demandes d'ATU nominatives pour les aiguiller automatiquement vers la direction produit concernée.

Les Plans d'investigation pédiatriques

- ◆ Evaluation de 10 nouveaux plans d'investigations pédiatriques en tant que rapporteur ou co-rapporteur.

Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) des médicaments

- ◆ Octroi de 10 RTU prioritairement sur des situations hors AMM présentant un enjeu de santé publique, dont 5 pourraient concerner le traitement de maladies rares.

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments

AMM européennes en procédure centralisée

- ◆ Renforcement de la position de la France à travers l'évaluation des demandes d'AMM en procédure centralisée, en particulier des médicaments innovants à fort enjeu stratégique (nouveau mécanisme d'action ; « first in class » ; premier biosimilaire), médicaments pour lesquels l'Agence est déjà intervenue (avis scientifiques, ATUC...).
- ◆ Affirmation de la position de la France sur des dossiers à enjeu de santé publique dont l'ANSM n'est pas rapporteur ou co-rapporteur.
- ◆ Renforcement de l'organisation des ressources internes pour l'évaluation des dossiers européens, l'affirmation de la position française et respect des délais d'évaluation des procédures européennes.

AMM européennes (hors procédures centralisées) et activité CMDh

- ◆ Poursuite de la forte implication de la France dans les activités du Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh), tant sur le plan réglementaire que scientifique.
- ◆ Rétablissement de la position de la France et recentrage sur les procédures pour lesquelles elle est l'État membre de référence, dans le respect des calendriers (arbitrages européens, procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle « referral CMDh »).
- ◆ Contribution au développement de nouveaux modèles d'AMM précoces pour les médicaments innovants (modèle d'*adaptive licensing /pathways*) par la poursuite de la participation au projet pilote sur l'*adaptive*

licensing initié par l'EMA depuis mars 2014, avec évaluation de dossiers en phase initiale de R&D (pré-AMM) de médicaments innovants.

- ◆ Contribution aux travaux du Comité pharmaceutique sur les aspects scientifiques et juridiques de nouveaux circuits réglementaires de mise sur le marché très précoce proposés par la Commission européenne au regard de l'expérience nationale des dispositifs existants.

La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang (MDS) et la surveillance de produits issus des biotechnologies

Libération de lots de vaccins

- ◆ Contrôle des premiers lots du nouveau vaccin contre la dengue : 150 lots dès juillet 2015 dans le cadre des premiers marchés à l'international puis libération des lots dès obtention de l'AMM centralisée en Europe.
- ◆ Transfert des méthodes de contrôle du futur vaccin contre la méningite B de Pfizer pour être à même de le libérer dès l'obtention de l'AMM en Europe courant 2015. L'arrivée d'une alternative au vaccin Bexsero de Novartis, le seul présent sur le marché, permettra une plus grande souplesse d'approvisionnement et une offre plus complète pour lutter contre les épidémies de méningite B qui apparaissent sur le territoire national.

Libération de médicaments dérivés du sang (MDS)

- ◆ Contrôle et libération de 100 % des lots circulant sur le marché français.
- ◆ Suite à l'arrêt rendu par le Conseil d'État en juillet 2014 sur la requalification des plasmas frais congelés traités par solvant détergent (PFC-SD) de produits sanguins labiles en médicaments dérivés du sang, l'Agence sera en mesure, si nécessaire, d'assurer la libération des lots de ces produits à la demande de fabricants qui auront obtenus l'AMM pour leurs plasmas.

Contrôle des médicaments issus de biotechnologies

- ◆ Dix produits seront proposés à la DEQM et à l'EMA comme pouvant faire l'objet de contrôles en surveillance de marché en 2015.

Les autorisations délivrées pour les Produits sanguins labiles (PSL), tissus et cellules

Produits sanguins labiles (PSL)

- ◆ Vigilance sur les évolutions des disponibilités dans les formes de plasmas congelés

La décision de requalification du plasma frais congelé traité par solvant détergent (PFC-SD) en médicament dérivé du sang (MDS), suite à l'avis de la Cour de justice de l'Union européenne entérinée par le Conseil d'État dans son arrêt de juillet 2014, aura des conséquences nombreuses et importantes à tous les niveaux de la filière française de préparation des produits sanguins labiles.

L'ANSM restera mobilisée pour :

- ◇ apporter les avis techniques, juridiques et réglementaires pour faire en sorte que l'approvisionnement en plasma des hôpitaux ne soit pas impacté et que ne soit pas mis en péril le principe d'autosuffisance dans l'approvisionnement en plasma thérapeutique ;
- ◇ conserver le haut niveau de qualité et de contrôle des plasmas thérapeutiques que la France a su mettre en place dans les 20 dernières années.

L'arrivée prochaine sur le marché de PFC-SD fabriqué par un ou des concurrents européens de l'Établissement français du sang (EFS) pose des problèmes de distribution et de répartition des produits entre l'EFS et cette société, pour lesquels des solutions juridiques et pratiques devront être trouvées afin de garantir les besoins transfusionnels (en quantité et en délais de mise à disposition). Une mission IGAS-IGF doit faire le point sur cette réorganisation de la filière plasma.

- ◇ La mise en œuvre des recommandations probables de cette mission aura un fort impact en 2015 sur les activités de l'Agence.

◆ Surveillance des sources de dons en PSL

L'ANSM, au travers de la gestion de la Cellule d'aide à la décision « produits du corps humain » (CAD) qui regroupe notamment DGS, ANSM, InVS, ABM, fait face aux alertes épidémiologiques en excluant du don de produits issus du corps humain (sang, organes, tissus, cellules) les personnes exposées en période épidémique et gère les impacts sur l'approvisionnement en PSL et produits issus du corps humain.

L'enjeu pour 2015 est triple :

- ◇ gérer l'ensemble des alertes avec la réactivité nécessaire (Chikungunya, Dengue, Ebola, Bilharziose, virus West Nile virus zika...);
- ◇ transposer l'action de l'ANSM au niveau européen et international par un positionnement affirmé sur ces sujets ;
- ◇ communiquer plus largement sur cette activité, au-delà du monde scientifique et des professionnels de santé concernés.

◆ Approvisionnement du LFB en plasma français

La baisse importante (de l'ordre de 20 %) constatée en 2012 sur les besoins en plasma pour fractionnement de l'opérateur national, conduit à revoir sa filière matière première servant à la préparation des plasmas à usage thérapeutique, jusqu'alors exclusivement préparés à partir de plasma d'aphérèse. Ces modifications devront faire l'objet de validations préalables soumises à évaluation de l'ANSM.

Tissus et cellules

- ◆ Poursuite de la mise en œuvre de deux dispositions de la Loi du 22 mars 2012, dite loi Warsmann, relative à la simplification du droit et à l'allégement des démarches administratives, qui modifie profondément le paysage de l'évaluation et de l'innovation thérapeutique en matière de tissus et cellules. Cette loi prévoit notamment des modifications des autorisations pour les banques de tissus/cellules et également pour la circulation de ces produits au sein de l'Europe. L'ANSM accompagnera également ces dispositions par une information auprès des opérateurs.
- ◆ Accompagnement de la mise en œuvre de la loi du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne qui permet la constitution de nouveaux établissements pour la préparation des médicaments de thérapie innovante (MTI) : informations régulières des opérateurs impliqués, notamment sur les nouvelles bonnes pratiques de fabrication (BPF) de ce type de produit.

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

L'Agence poursuivra en 2015 la démarche d'amélioration globale des activités de surveillance afin de continuer à assurer un haut niveau de sécurité sanitaire des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.

Le renforcement de l'acquisition la plus large possible d'informations concernant la sécurité des produits en mobilisant les activités de vigilance, d'épidémiologie (voir chapitre 4), de veille, de contrôle et d'inspection sera poursuivi en 2015.

Le programme d'inspection sera davantage articulé sur une approche basée sur le risque et sur l'augmentation du taux d'inspections inopinées.

La priorisation du programme de contrôle se poursuivra et portera sur des médicaments et des dispositifs médicaux.

De même, la mise en œuvre d'une évaluation pluridisciplinaire et multicritère, déclenchée suite à un signal ou de façon proactive, constitue un autre axe de travail pour lequel l'implication de l'Agence s'inscrit dans le cadre des instances européennes.

Multiplicité et diversité des informations concernant la sécurité des produits

La structuration et l'appui des réseaux régionaux

L'amélioration du système de remontées des signalements est un objectif récurrent de l'Agence : elle passe par l'existence d'un réseau fort, dont les liens avec l'ANSM doivent être consolidés, afin de sécuriser et améliorer la qualité des signalements dont elle est destinataire. L'accent sera mis en 2015 dans les domaines suivants :

- ◆ Consolidation et renforcement des travaux du Comité technique de **pharmacovigilance** qui réunit tous les mois les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur le territoire national, participation du réseau des CRPV au processus de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des anciennes AMM, évaluation des activités des CRPV et de leurs interface avec l'ANSM dans le cadre de l'audit de pharmacovigilance (lire Chapitre 5) ;
- ◆ Poursuite des travaux du Comité technique d'**addictovigilance** qui réunit, de façon bimestrielle, l'ensemble des Comités techniques des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) ;
- ◆ Poursuite du renforcement du réseau de **matériorvigilance** avec l'expérimentation sur un an de la mise en place d'un correspondant régional de matériorvigilance et réactovigilance dans deux régions : l'Aquitaine et le Nord-Pas de Calais. Évaluation du dispositif afin de statuer sur les suites à donner et les adaptations nécessaires le cas échéant.

L'amélioration de la remontée des événements

La modernisation du système d'information des vigilances permettra progressivement des remontées et traitements de signalements sécurisés plus efficaces et favorisant un meilleur retour d'information aux déclarants.

L'Agence poursuit son programme d'amélioration et de fiabilisation des systèmes d'information existants ou le développement de nouvelles bases de données, notamment dans le domaine des vigilances.

- ◆ Le système d'information DiMedia aura en 2015 un nouveau module applicatif MRVeille opérationnel qui permettra la gestion et l'évaluation des incidents de matériovigilance et de réactovigilance ainsi que le traitement des demandes d'informations en matériovigilance dans un environnement stable et sécurisé.
- ◆ Le projet d'évolution de l'application nationale de pharmacovigilance, lancé fin 2014 se poursuivra en 2015 en vue de répondre aux exigences de la nouvelle directive européenne 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010.
- ◆ Le projet d'extension du périmètre fonctionnel de l'application d'hémovigilance e-FIT entrera dans la phase de développement puis de mise à disposition aux acteurs du réseau en 2015. L'application intégrera les données relatives à l'activité transfusionnelle.
- ◆ Poursuite des travaux de dématérialisation des formulaires de déclarations de vigilance.
- ◆ Poursuite du soutien à la mise en place des registres nationaux (produits et pathologies traçantes d'effets indésirables d'origine iatrogène) et de collaborations européennes dans ce domaine.
- ◆ Contribution aux travaux ministériels visant à la mise en place d'une organisation simplifiée et commune de recueil des déclarations de vigilances, projet de portail commun de déclarations, inscrit dans la réforme des vigilances de la Stratégie nationale de Santé.

L'épidémiologie des produits de santé à l'ANSM (lire chapitre 4 p. 16)

Les plateformes d'épidémiologie des produits de santé (lire chapitre 4 p. 16)

La gestion des signalements de défauts qualité

- ◆ Évolution du processus d'échange avec les industriels, avec une logique de gestion du risque.
- ◆ Mise en place d'un nouveau système d'information pour la gestion des défauts qualité permettant de fiabiliser les données gérées par l'ANSM.
- ◆ Participation aux réunions d'échanges et d'harmonisation des pratiques organisées par l'EMA.

Le renforcement de la surveillance de l'utilisation des produits de santé en vie réelle : utilisation hors AMM et mésusage

- ◆ Mise en œuvre d'un formulaire cadre pour la déclaration, par les laboratoires, de tout usage non conforme dont ils ont connaissance.
- ◆ Poursuite de la réflexion pour définir les modalités de priorisation et de surveillance reposant sur les déclarations, les données de ventes et les données d'utilisation issues notamment de la pharmaco-épidémiologie.

Le contrôle de la publicité

Le rôle de l'Agence tient dans la sécurisation du message promotionnel qui ne doit pas induire de mauvaises habitudes de prescription et d'utilisation, en cohérence avec l'évaluation et la communication des autorités de santé afin de maintenir une balance bénéfique/risque populationnelle favorable.

- ◆ Poursuite du travail de priorisation pour cibler les médicaments nouveaux, ceux sous surveillance renforcée ou ceux pour lesquels les référentiels de bon usage ont été récemment mis à jour.
- ◆ Poursuite du travail de simplification des dépôts.
- ◆ Mise en application des recommandations spécifiques à la communication sur internet.
- ◆ Actions spécifiques pour sensibiliser les opérateurs qui méconnaissent encore les dispositions en vigueur, notamment en continuant à diffuser des publicités sans autorisation.

La surveillance de la consommation des médicaments

La surveillance de l'exposition de la population aux produits de santé doit notamment conduire à mieux détecter des consommations « anormales », orientant ainsi le travail d'analyse de l'Agence.

- ◆ Mise en place d'une surveillance pro-active et d'une détection des situations d'exposition à risque par un écart entre population cible et population rejointe.
- ◆ Production de rapports actualisés sur la consommation des spécialités pharmaceutiques.
- ◆ Publication de rapports de synthèse, consacrés à l'étude de la consommation pharmaceutique, destinés aux professionnels de santé et au public.
- ◆ Production d'un rapport consacré aux comparaisons internationales de consommation dans les principales classes pharmaco-thérapeutiques.
- ◆ Production d'une synthèse des déclarations de ventes de dispositifs médicaux reçues et principales caractéristiques de ce marché.

Le renforcement de l'analyse de risque dans le programme d'inspection

La loi confie à l'ANSM le soin de veiller à la qualité des pratiques conduisant à la mise sur le marché des produits de santé. Pour cela, l'Agence poursuivra en 2015 ses actions dans le domaine de l'inspection :

- ◆ Consolidation du capital humain de l'Agence en matière d'inspection par la poursuite du programme de recrutement et de formation d'inspecteurs.
- ◆ Programme annuel de 650 inspections en 2015 dont 10 % d'inspections inopinées.
- ◆ Mise en œuvre d'une méthodologie de planification des inspections en fonction du risque dans le domaine des organes, tissus cellules et des lactariums ainsi que dans les domaines des essais cliniques et de la pharmacovigilance.
- ◆ Poursuite de l'expérimentation et bilan du nouveau format des rapports d'inspection rendant plus explicite les risques identifiés.

- ◆ Priorisation des inspections sur les dispositifs médicaux à risque : sondes et valves cardiaques, DM permettant la perfusion d'organes en vue de leur transplantation, certains dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV), les autotests sur des pathologies sensibles, dispositifs d'immuno-hématologie.
- ◆ Définition, pour la première fois, d'un programme d'inspection en matière de matériovigilance selon une nouvelle méthodologie d'inspection approfondie.
- ◆ Au sein du programme d'inspections approfondies des pratiques de pharmacovigilance, les pratiques des opérateurs concernant les usages en dehors des indications de l'AMM seront particulièrement examinées.
- ◆ Suivi attentif de la problématique des approvisionnements de substances actives à usage humain importées de pays tiers, dans le cadre des inspections d'établissements de fabrication et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique.
- ◆ Poursuite et synthèse de la campagne visant à objectiver la similitude des pratiques de fabrication entre princeps et génériques.
- ◆ Accompagnement des opérateurs mettant en œuvre des micro-organismes et toxines (MOT) dans l'appropriation et l'application des bonnes pratiques en matière de MOT, entrées en vigueur en 2014, dans le cadre des inspections.
- ◆ Accompagnement de l'appropriation des référentiels de fabrication des médicaments biologiques et déploiement d'un programme d'inspection des établissements exploitant des médicaments biosimilaires.
- ◆ Publication de synthèses d'inspections sur le site internet dont une synthèse sur la campagne d'inspections concernant les médicaments génériques.
- ◆ Renforcement des prises de décision suite aux inspections : injonction, décision de police sanitaire :
 - ◇ élaboration et diffusion d'une doctrine en matière de suites d'inspection,
 - ◇ engagement d'une « Revue de la Sécurité des Fabrications » pour les établissements pharmaceutiques dont les procédés de production sont les plus critiques,
 - ◇ articulation des actions d'inspections avec les ARS et diffusion d'outils d'aide concernant les bonnes pratiques de distribution en gros (mise à jour en 2014).
- ◆ Contribution au niveau européen et international à l'élaboration de différents textes de bonnes pratiques, notamment des BPF dédiées aux médicaments de thérapie innovante préparés pour un patient donné (MTIPP) qui devraient être publiées en 2015;
- ◆ Contribution à limiter le risque de mise sur le marché de produits falsifiés :
 - ◇ participation à l'opération à PANGEA VIII en lien avec l'OCLAESP (Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique) et l'administration des douanes.

Les priorités du programme de contrôles

- ◆ Contrôle en surveillance du marché des :
 - ◇ médicaments faisant l'objet d'une AMM centralisée, notamment les anticancéreux (au maximum 5) et des génériques (10 au maximum);
 - ◇ médicaments faisant l'objet d'une reconnaissance mutuelle ou d'une AMM décentralisée au sein du réseau des laboratoires européens (une cinquantaine proposés, principalement des génériques parmi lesquels bisoprolol, montélukast et Escitalopram, Capécitabine, Atavaquone/Proguanil...);
 - ◇ des spécialités à base de phénylphédrine et d'atropine dans le cadre du suivi des laboratoires Aguettant.

- ◆ Médicaments génériques :
 - ◇ contrôle de génériques récents de médicaments majeurs : finalisation de l'étude portant sur les benzodiazépines et extension à certains neuroleptiques (olanzapine, amisulpride...), étude sur l'antiasthmatique montelukast, l'antidépresseur escitalopram, l'antihypertenseur bisoprolol...;
 - ◇ programmation d'une enquête portant sur les exonérations d'étude de bioéquivalence pour des formes sèches ;
 - ◇ développement d'une étude de stabilité des solutions reconstituées en complément des études antérieures. L'Irinotecan ou la Gemcitabine sont à ce stade pressentis.
- ◆ Contrôle des autorisations d'importation parallèle (AIP) de médicaments faisant l'objet d'une importation parallèle avec focale sur les nouveaux importateurs et les produits les plus à risque.
- ◆ Contrôle des matières premières de principes actifs, notamment pour Candésartan (impureté potentiellement génotoxique décrite dans des CEP) et Montelukast (en lien avec la série de génériques).
- ◆ Enquête sur la qualité des produits de santé vendus sur internet : psychotropes (antidépresseurs ISRS et benzodiazépines anxiolytiques) vendus sur des sites non autorisés.
- ◆ Contrôle des dispositifs médicaux : solutions ophtalmiques contenant de l'acide hyaluronique et utilisées comme aide à la chirurgie, produits à base de chondroïtine sulfate, désinfectants (à base d'acide peracétique) du matériel d'endoscopie, prothèses mammaires.
- ◆ Contrôle des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, notamment des tests de diagnostic du VIH utilisés en France.
- ◆ Evaluation chaque mois de 32 de dossiers de variations de médicaments génériques et de 12 autres dossiers.
- ◆ Contrôles, suite à des évaluations réalisées en 2014, du kétoprofène oral (profil de dissolution à péremption), vérapamil LP (profil de dissolution à péremption) et timolol collyre (dosage de l'actif et vérification de l'ouverture sans danger).
- ◆ Evaluation de 80 dossiers de renouvellement quinquennaux (septembre 2014-fin 2015) dans le cadre des APSI (allergènes préparés spécialement pour un seul individu).
- ◆ Pharmacopée internationale : importants travaux de mise à jour des monographies anciennes ou impactées par la réglementation REACH sur les produits cancérigènes, reprotoxiques et mutagènes.
- ◆ Pharmacopée française : révision du statut des POD (Produits Officinaux Divisés) et des listes de plantes à libérer du monopole pharmaceutique dans le cadre du processus de simplification administrative.

Une évaluation multidisciplinaire et proactive

Poursuite du programme de réévaluation du bénéfice/risque des AMM anciennes

- ◆ 30 nouvelles substances dans le programme fin 2015.
- ◆ Poursuite de l'engagement de l'Agence dans la pharmacovigilance européenne (PRAC) et renforcement de la coordination entre les directions concernées.

- ◆ Dans le cadre du programme de surveillance renforcée et systématique de certains dispositifs médicaux (DM):
 - ◇ achèvement des travaux concernant les sondes de défibrillation cardiaques (en mars 2015) et ceux portant sur les valves cardiaques et les prothèses totales de genou (en juin 2015),
 - ◇ extension de la surveillance renforcée à d'autres dispositifs sur des bases renouvelées,
 - ◇ accompagnement de certains nouveaux DM de conditions particulières de mise sur le marché adaptées.

Renforcement des mesures de prévention et gestion des ruptures de stocks

- ◆ Mise en place de la révision réglementaire concernant les ruptures de stock et action de communication et de clarification sur la définition des ruptures de stock (niveau fabricant) et des ruptures d'approvisionnement (niveau circuit de distribution).
- ◆ Contribution active aux groupes de travail de l'Agence européenne des médicaments sur ce sujet.
- ◆ Mise en place du DP-Ruptures, base informatique pilotée par le CNOP, dans laquelle l'ANSM est impliquée.

L'engagement de travaux sur la formalisation et la structuration des méthodes

- ◆ Evaluation du processus de vigilance des dispositifs médicaux et de ses procédures.
- ◆ Formalisation et structuration des méthodes de contrôle du marché des dispositifs médicaux.
- ◆ Audit du processus de matériovigilance et réactovigilance.
- ◆ Dans le cadre de la transposition des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes, réflexion sur le renforcement et l'articulation de la veille scientifique avec les CRPV.

Programme d'évaluation de la sécurité d'emploi des substances entrant dans les produits de santé

- ◆ Substances entrant dans la composition des produits de santé avec les excipients à effets notoires, notamment l'acide borique et le BHA.
- ◆ L'ANSM sera rapporteur des recommandations européennes pour le Propyl-Parabènes et Phtalates (évaluation des nouvelles études et évaluation des commentaires des parties-prenantes) ainsi que sur les nano médicaments (Fer injectables Copolymères micelles liposomes).
- ◆ Poursuite des travaux concernant les perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux, dans le cadre de la loi du 24 décembre 2012.
- ◆ Implémentation des modèles in silico en cours dans la réglementation des essais cliniques des médicaments et des AMM à l'Europe et à l'international (ICH).

3. Informer et communiquer de façon transparente sur les décisions et leur processus d'élaboration

L'année 2015 va voir se poursuivre la montée en charge des actions de communication vers les patients et les professionnels de santé. Les efforts d'harmonisation et de simplification du fonctionnement des instances seront poursuivis avec, pour objectif, de faciliter les processus de transparence et la traçabilité des travaux des instances consultatives.

L'effectivité de l'application des règles déontologiques demeurera une priorité d'action, notamment via l'audit de processus décisionnels.

Garantir l'application des règles en matière de déontologie

- ◆ Finalisation d'une charte de déontologie propre à l'ANSM énonçant, à partir de l'expérience acquise, l'ensemble des règles et comportements à adopter tant par le personnel de l'ANSM que par les personnes apportant leur collaboration aux travaux de l'Agence.
- ◆ Renforcement du contrôle interne déontologique.

Garantir la transparence sur le processus de décision

- ◆ Étude pour la mise en place d'un archivage électronique centralisé des enregistrements audio des instances.
- ◆ Lancement d'un projet de plateforme informatique visant à faciliter la diffusion des documents aux membres des instances.
- ◆ Lancement d'un appel à candidatures au dernier trimestre 2015 en vue du renouvellement en 2016 des membres des commissions et groupes de travail de l'Agence.
- ◆ Renforcement de la politique d'information systématique de l'ensemble des parties prenantes sur les modalités de soumission des dossiers, sur les réglementations existantes et la doctrine de l'Agence quant à certaines questions portant sur l'encadrement des produits de santé relevant de sa compétence :
 - ◇ révision de l'ensemble des avis aux demandeurs (avis aux titulaires d'AMM, avis aux promoteurs d'essais cliniques portant sur les médicaments, aux exportateurs de médicaments...).

Poursuivre et améliorer l'information des patients et des professionnels de santé

Renforcer la politique éditoriale de l'Agence et la diffusion d'information

La politique éditoriale et de diffusion d'information sera poursuivie en 2015 à travers la mise à disposition de différents livrables adaptés aux professionnels et aux patients : rapports d'expertise, points d'information, documents pour les patients, bulletins, newsletter mensuelle, alertes quotidiennes, posters scientifiques... Une politique documentaire active sous-tend les activités d'évaluation et de production d'expertise.

Renforcer les relations avec les associations et les professionnels de santé

- ◆ 3^e journée d'information et d'échanges avec les associations de patients en mars.
- ◆ 1^{re} journée d'information et d'échanges avec les professionnels de santé.
- ◆ Reconduction de l'enquête de notoriété menée en 2013.
- ◆ Lancement d'un appel à projets auprès des associations (pour la 4^e année consécutive) au premier trimestre 2015.
- ◆ Poursuite des comités d'interface avec les associations et les professionnels de santé.
- ◆ Rencontres thématiques en direction de ses différents publics (médecins, chercheurs, associations de patients, industriels), dont :
 - ◇ 8^e édition des « Rencontres innovation » en novembre 2015, à destination des porteurs de projets (start-ups, TPE, PME, structures académiques et hospitalières), des incubateurs et des pôles de compétitivité ;
 - ◇ colloque sur la pharmaco-épidémiologie à l'automne 2015.
- ◆ Participation aux congrès de médecine générale : congrès de la médecine générale France (CMGF), congrès annuel du Collège national des généralistes enseignants (CNGE), congrès des internes en médecine générale (ISNAR) et rencontres nationales des généralistes jeunes installés et remplaçants (ReAGJIR).

Les relations avec la presse : accompagnement, anticipation et prises de parole proactives

- ◆ Analyse des retombées presse en 2015.
- ◆ Rencontres régulières avec les médias (points presse, petits déjeuners de presse) afin d'expliquer en transparence l'action et les décisions de l'ANSM sur les sujets d'actualité comme sur les dossiers de fond.

Adapter les vecteurs d'information

- ◆ Mise en place d'une veille sur le web.
- ◆ Évolution du site internet prenant en compte les mutations actuelles du web afin de donner une visibilité maximale aux informations de santé publique véhiculées par le site <http://ansm.sante.fr>.
- ◆ Évolutions de la Base de données publique des médicaments en fonction des résultats de l'enquête de satisfaction menée auprès du grand public et des professionnels de santé.



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

Promouvoir une recherche scientifique publique indépendante

Le soutien à la recherche sur les produits de santé

- ◆ Lancement du quatrième appel à projets de recherche ouvert à la communauté scientifique académique pour continuer à soutenir une recherche indépendante de l'industrie sur la sécurité d'emploi des produits de santé.
- ◆ Suivi des projets sélectionnés les 3 années précédentes.

L'épidémiologie des produits de santé à l'ANSM

- ◆ Poursuite des études en cours sur la sécurité de la vaccination anti-HPV, des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et des incrétinomimétiques, actualisation des données concernant les anticoagulants oraux.
- ◆ Nouvelles études de sécurité menées sur le médicament : agomélatine...
- ◆ Nouvelles études de sécurité sur le dispositif médical : prothèses de genoux et stents artériels.
- ◆ Initiation d'un programme d'études d'utilisation de grande ampleur concernant les produits opioïdes.

Les plateformes d'épidémiologie des produits de santé

- ◆ Soutien aux deux plateformes de pharmaco-épidémiologie (coordonnées par le CHU de Rennes et l'Université de Bordeaux) sélectionnées en 2014 et définition des programmes d'études de ces plateformes.

Une action nationale qui s'inscrit dans la stratégie nationale de santé

- ◆ Poursuite de la participation aux plans de santé publique impliquant des produits de santé et leur bon usage, notamment le troisième Plan cancer, les plans portant sur les maladies chroniques (Alzheimer, maladies rares...), les risques infectieux (VIH, hépatites...) et la préparation et gestion des alertes sanitaires.
- ◆ Participation à la prise en charge des menaces sanitaires majeures, en particulier :
 - ◇ les volets Biotox (risque biologique) et Piratox (risque chimique) face aux risques liés au terrorisme ;
 - ◇ la lutte contre le virus Ebola : évaluation et mise à disposition de traitements expérimentaux, expertise sur les questions relatives aux vaccins et aux plasmas de convalescents, sur les questions liées aux tests de diagnostic et à la réalisation des examens de biologie médicale pour les cas suspects et contaminés, sécurisation du transport du virus et autres opérations ;
 - ◇ participation à la refonte de la Directive Nationale de Sécurité relative aux produits de santé.

- ◆ Poursuite du développement d'une politique ciblée de partenariats conventionnels :
 - ◇ finalisation d'un partenariat avec la DGCCRF afin de renforcer la coordination des actions, ainsi qu'avec d'autres institutions comme la HAS et le CEPS notamment.

L'engagement de l'Agence à l'échelle européenne et internationale

Les axes prioritaires sur la scène européenne

- ◆ Renforcement de la coordination interne et du pilotage de la production et des positions françaises pour les travaux des différents comités (CHMP, PRAC et autres comités) de l'EMA.
- ◆ Préparation de la mise en œuvre des nouveaux règlements européens en cours de négociation sur les dispositifs médicaux, notamment renforcement de la surveillance du marché et de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.
- ◆ Démarche de « benchmarking » en direction d'agences européennes sur plusieurs sujets dont celui des essais cliniques.
- ◆ Développement de nouveaux accords de confidentialité avec les grandes agences internationales homologues.

En matière de contribution à la coopération internationale

- ◆ Activités de coopération entre Agences à travers le monde.
- ◆ Mobilisation dans le cadre du forum ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities), en particulier autour des inspections BPF et des médicaments génériques.
- ◆ Mobilisation dans le cadre forum des dispositifs médicaux IMDRF (international medical devices regulators forum).
- ◆ Mobilisation coordonnée en matière d'inspections dans le cadre des réseaux existants.
 - ◇ groupes de travail des inspecteurs BPF, BPD, BPC, BPL, BPU de l'EMA,
 - ◇ réseau européen en matière de contrôle des organismes notifiés (NBOG),
 - ◇ PIC/S (Pharmaceutical inspection convention and pharmaceutical inspection cooperation) pour les substances actives et les médicaments,
 - ◇ OCDE pour les BPL.
- ◆ Aide au développement des systèmes de santé et notamment coordination du réseau franco-africain des Laboratoires nationaux de contrôle de 15 pays francophones, études collaboratives s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre la contrefaçon et de la pré-qualification par l'OMS.



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

Entrée dans une phase de stabilisation de son organisation, l'Agence fera du renforcement du pilotage de ses activités sa priorité en 2015 avec la mise en place effective d'une gestion des projets stratégiques, une gouvernance positionnée auprès du directeur général, affirmée et pragmatique prenant compte tous les aspects internes et externes en lien étroit avec la montée en charge du système d'information.

Dans un contexte de ressources contraint, l'Agence devra faire, avec ses tutelles, des choix de priorités. Ce sera l'un des points forts du Contrat d'objectifs et de performance (COP) que l'Agence et ses tutelles préparent pour la période 2015-2018. Elle doit également explorer toutes les possibilités de simplification et d'optimisation, en s'appuyant sur les expériences d'autres agences européennes.

Optimisation des processus internes de l'Agence et amélioration des outils de pilotage

Renforcement de la traçabilité des flux

- ◆ Modernisation des outils de gestion des flux afin notamment d'améliorer la traçabilité des différentes étapes de la gestion des dossiers :
 - ◇ développement et mise en production d'un outil de suivi transverse des dossiers (STD).
- ◆ Généralisation à tous les dossiers d'AMM du portail européen de soumission électronique (CESP) ouvert en octobre 2013.

Optimisation des processus de travail de l'Agence

- ◆ Poursuite de l'optimisation du processus relatif à la surveillance des dispositifs médicaux et du processus de traitement des variations d'AMM.
- ◆ Poursuite de la mise en œuvre d'une politique de maîtrise des risques : définition et mise en place d'une cartographie des risques formalisée et poursuite du déploiement d'une culture du risque au sein des équipes.
- ◆ Optimisation du processus d'archivage et mise à jour du référentiel d'archivage.
- ◆ Bilan d'étape sur les modalités de recours à l'expertise afin d'optimiser les procédures internes et les outils de gestion et de communication liés aux experts, avant le renouvellement des instances en 2016.

Modernisation et simplification des bases de données et référentiels de l'Agence

- ◆ Augmentation du périmètre et modernisation du référentiel du médicament.
- ◆ Optimisation des processus et des outils liés à l'indexation des données et des décisions.
- ◆ Démarrage du projet de développement d'un référentiel des tiers.

- ◆ Poursuite de la mise en production de l'application de gestion des dispositifs médicaux, DiMédia.

Gestion de la qualité et accréditation

- ◆ Accréditation de l'ensemble de la direction de l'inspection en 2015. Cinq domaines d'inspection ont déjà été accrédités en 2014 (DM, DIV, COS, MOT, MPUP).

Amélioration du contrôle interne comptable / qualité comptable

- ◆ Priorisation de la démarche de contrôle interne comptable et financier (CICF) sur le champ des recettes issues de l'Europe (Agence Européenne du Médicament) avec la nécessité de mieux maîtriser l'amont du processus.
- ◆ Mise en place d'un nouvel outil informatique budgétaire et comptable dans le cadre de la mise en place du décret GBCP afin d'améliorer de la traçabilité sur l'ensemble de la chaîne des opérations relatives à la qualité comptable.

Renforcement du contrôle interne

- ◆ Poursuite du programme de contrôle interne portant sur l'application des règles déontologiques :
 - ◇ processus décisionnels relatifs aux produits de santé autres que les médicaments (réalisés en 2014), tels que les dispositifs médicaux ou les produits biologiques ;
 - ◇ expertise individuelle à laquelle il est fait ponctuellement appel par les directions.
- ◆ Contrôle du contenu des déclarations d'intérêts, tant du personnel de l'Agence que des experts externes, notamment en termes de cohérence au regard des informations publiques disponibles, en particulier à travers la nouvelle base de données sur la transparence des liens des professionnels de santé.
- ◆ Audit interne du système de pharmacovigilance avec une approche reposant sur une analyse des risques système. Un rapport d'audit doit être rendu tous les deux ans à la Commission de Bruxelles, le premier a été rendu en septembre 2013.
- ◆ Audit de la direction des contrôles, au dernier trimestre 2015, dans le cadre des audits d'accréditation européens (Mutual joint audit) menés par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM), pour la reconduction de son attestation de conformité à la norme ISO 17025.

Optimisation des ressources humaines

- ◆ Stabilisation et déploiement des nouveaux référentiels métiers auprès des managers et des agents.
- ◆ Formalisation du schéma directeur des emplois et des compétences qui portera la politique de recrutement, de mobilité interne et de formation sur les trois prochaines années.
- ◆ Développement d'outils de pilotage permettant d'identifier les métiers et les compétences prioritaires ou sensibles.
- ◆ Systématisation des parcours d'accompagnement à la prise de fonctions.

- ◆ Lancement d'une démarche d'identification et de formation des potentiels managériaux afin de favoriser de futures promotions internes.

Poursuite de l'amélioration de la communication interne

- ◆ Ouverture d'un nouvel intranet qui sera l'outil de référence en matière d'information et de communication interne (moins de mails).

Amélioration des conditions de travail et poursuite de la modernisation des locaux de l'Agence

Des locaux plus modernes et fonctionnels à Saint-Denis

- ◆ Réception complète de la seconde partie du rez-de-chaussée du bâtiment B, permettant l'installation, de manière durable et dans des conditions adaptées, de l'ensemble de la réception des flux, ainsi que des locaux de la médecine de prévention et du service social.
- ◆ Lancement d'une profonde réfection du restaurant d'entreprise.
- ◆ Poursuite du programme de réfection des étages.
- ◆ Améliorations dans le contrôle humain et technique des accès de l'Agence.

L'amélioration de la qualité de vie au travail

- ◆ Renforcement de la visibilité des dispositifs d'action sociale.
- ◆ Accueil d'un service infirmier à temps complet.
- ◆ Lancement d'un audit afin de prioriser les actions destinées à renforcer la politique d'accueil et de maintien au travail des personnels en situation de handicap.
- ◆ Mise en œuvre d'un plan d'action incluant notamment des actions de modernisation des espaces.
- ◆ Présentation aux instances et au personnel d'un plan d'action relatif à la prévention des risques et à l'amélioration de la vie au travail, dont l'élaboration est engagée avec l'appui du CHSCT, et engagement de sa mise en œuvre.

Mise en œuvre du Schéma directeur des systèmes d'information (SDSI)

- ◆ Montée en charge des actions d'assistance à la maîtrise d'ouvrage.
- ◆ Achèvement de la démarche de transfert des développements internes vers des prestataires extérieurs et notamment du marché de TMA (Tierce Maintenance Applicative).
- ◆ Déploiement du Système de Management de la Qualité (SMQ) ainsi que sa fonction de PMO (Project Management Office), qui, appuyée par un outil adapté, permettra un pilotage et un reporting du portefeuille des projets SI.

- ◆ Déploiement de l'outil de Suivi transverse de Dossiers (STD) à d'autres fonctions, facilitant ainsi la constitution d'indicateurs de pilotage.
- ◆ Poursuite de la remise à plat du système de management des autorisations.
- ◆ Évolution et amélioration des systèmes de management de la surveillance : fin de la mise en production de Dimedia (matériorigilance), étude du portail de télé-déclaration pour les dispositifs médicaux, mise en œuvre de la gestion des défauts qualité.
- ◆ Déploiement du progiciel de comptabilité et renforcement du système de gestion des ressources humaines (gestion des compétences).
- ◆ Extension de l'outil de gestion électronique de documents (GED) à d'autres fonctions et numérisation des entrants papier (objectif à terme de zéro papier).
- ◆ Lancement du chantier sécurité : révision de la politique de sécurité des systèmes d'information (PSSI) en articulation avec celle de l'Etat, lien avec le plan de continuité d'activités (PCA) et le plan de reprise d'activités (PRA).

Poursuite des travaux sur les simplifications administratives et recentrage sur les missions essentielles

- ◆ Mise en œuvre de simplifications portant sur des missions exercées par l'Agence et non prévues par le code de la santé publique : rationalisation de l'activité concernant les services rendus dans le cadre de l'exportation des médicaments ainsi que pour les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (certifications et attestations).
- ◆ Simplifications de certains régimes d'autorisation nécessitant des modifications des textes législatifs, par exemple des démarches liées à l'importation de médicaments par les particuliers par voie postale, à l'importation de médicaments par le médecin accompagnant les équipes sportives lors de compétitions se déroulant en France, sur le transit et emprunt du territoire douanier dans le cadre des échanges intracommunautaires, la simplification du régime des substances vénéneuses ou du régime d'autorisation des micro-organismes et toxines, la suppression de l'encadrement des produits thérapeutiques annexes et des produits officinaux divisés. De même, il est proposé de simplifier l'encadrement de la publicité des médicaments à destination des professionnels de santé.

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

- ◆ Finalisation et signature du contrat d'objectifs et de performance (COP) entre l'Agence et sa tutelle, qui tracera les lignes d'actions stratégiques pour les années 2015 à 2018.

GLOSSAIRE

AAP	Appel à projets
ABM	Agence de la biomédecine
AIP	Autorisation d'importation parallèle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
ATEU	Accidents thromboemboliques veineux
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
BWP	Biologic working party (rattaché à l'EMA)
CAP	Centrally Authorised Products
CAT	Committee for advanced therapies (comité rattaché à l'EMA)
CEN	Comité européen de normalisation
CESP	Common european submission platform
CHMP	Committee for medicinal products for human use (comité rattaché à l'EMA)
CICF	Contrôle interne comptable et financier
CMDh	Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures – Human (comité rattaché à l'EMA)
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (comité rattaché à l'EMA)
COMP	Committee for orphan medicinal products (comité rattaché à l'EMA)
CPP	Comité de protection des personnes
CRO	Contract Research Organization
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CTMRV	Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance
DCI	Dénomination commune internationale
DCP	Procédure décentralisée
DEQM (EDQM)	Direction européenne de la qualité du médicament
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGDDI	Direction générale des douanes et des droits indirects
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
EFS	Etablissement français du sang

EHESP	Ecole des hautes études en santé publique
EMA	European medicines agency
ETPT	Equivalent temps plein travaillé
FDA	Food and drug administration
HAS	Haute autorité de santé
HPS	Hors produits de santé
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine
ITMO	Institut thématique multi-organismes
LFB	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
MDEG	Medical devices expert group
MDS	Médicaments dérivés du sang
MOT	Micro-organismes et toxines
MRP	Procédure de reconnaissance mutuelle
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTI-PP	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
OCLAESP	Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique
OMCLs	Official medicines control laboratories
PDCO	Paediatric committee (comité rattaché à l'EMA)
PEMSAC	Plateforme européenne de surveillance des cosmétiques
PIC/s	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
Approuvé au Conseil d'administration le 12-12-13 55/55 Version 17.12.13	
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee (comité rattaché à l'EMA)
PSL	Produits sanguins labiles
PSUR	Periodic safety update report
PTT	Protocole temporaire de traitement
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SATT	Sociétés d'accélération du transfert de technologies
SCL	Service commun des laboratoires
SCENIHR	Scientific committee on emerging and newly identified health risks (rattaché à la Commission européenne)
SDSI	Schéma directeur des systèmes d'information
SMR	Service médical rendu
SNIIRAM	Système national d'informations inter régimes d'assurance maladie
TROD	Test de diagnostic rapide
VHP	Voluntary harmonisation procedure



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



ansm.sante.fr