

SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
LISTE DES PRINCIPALES PROPOSITIONS DE LA RAPPORTEURE.....	5
AVANT-PROPOS	7
I. DES MOYENS SOUS-DIMENSIONNÉS PAR RAPPORT À DES MISSIONS SANS CESSÉ ACCRUES.....	8
II. L'ENJEU DE L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS INNOVANTS	10
III. L'EXIGENCE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX.....	12
EXAMEN EN COMMISSION.....	17
RAPPORT DE LA COUR DES COMPTES.....	27

LISTE DES PRINCIPALES PROPOSITIONS DE LA RAPPORTEURE

- Proposition n° 1** Créer une annexe au PLFSS détaillant les crédits et les emplois consentis aux agences sanitaires et prévoir un article du PLFSS dédié à ces moyens permettant une discussion parlementaire éclairée distincte de l'examen de l'Ondam.
- Proposition n° 2** Mettre en place une évaluation périodique des CPP dont les résultats conditionneraient leur agrément ou le renouvellement de celui-ci, par analogie aux efforts de certification d'assurance qualité conduits par l'ANSM.
- Proposition n° 3** Renforcer la collaboration entre l'ANSM, la CNAM, la Haute Autorité de santé, l'INCa et Santé publique France dans le suivi en vie réelle de l'utilisation de médicaments en dehors de leur indication initiale et intégrer la HAS, l'INCa et Santé publique France dans le groupement EPI-Phare.
- Proposition n° 4** Imposer aux industriels, aux établissements de santé et aux professionnels de santé une obligation de traçabilité des dispositifs relevant de la classe « Iib ».
- Proposition n° 5** Rendre obligatoire le recours par l'ANSM à des expertises indépendantes et contradictoires en cas de dysfonctionnement sur un dispositif médical, en complément des explications fournies par le fabricant.
- Proposition n° 6** Imposer à l'ANSM de procéder à un audit annuel des décisions prises par ses agents en matière de matériovigilance, en sollicitant l'expertise de tiers qualifiés, afin d'identifier les éventuels risques d'insuffisance.
- Proposition n° 7** Permettre à l'ANSM de prononcer des sanctions financières à l'encontre des fabricants qui n'auraient pas mis en œuvre les mesures correctrices décidées par ses agents dans le cadre de procédures de matériovigilance.

AVANT-PROPOS

Mesdames, Messieurs,

Conformément à l'article L.O.132-3-1 du code des juridictions financières, la commission des affaires sociales du Sénat a demandé à la Cour des comptes, le 11 décembre 2018, de réaliser une enquête sur l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Partant du constat que « *les missions confiées à l'ANSM se sont accrues sans qu'une réflexion ne soit conduite sur leur cohérence globale, sur leur articulation avec celles d'autres agences nationales ou européennes* », votre commission a souhaité que cette enquête permette d'évaluer **l'adéquation des moyens de l'agence à ses missions**, en s'appuyant notamment sur des comparaisons avec des agences équivalentes en Europe.

La remise du rapport de la Cour des comptes intervient un peu plus d'un an après la publication de celui¹ de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM, qui concluait à des marges de progrès en matière de **suivi des médicaments utilisés en dehors de leur indication initiale** et exposés à des risques de mésusage, de **pharmacoépidémiologie** et de **matériorigilance**. L'enquête de la Cour s'inscrit également dans la suite de la signature du contrat d'objectifs et de performances (COP) de l'agence conclu avec l'État pour la période 2019-2023 qui met l'accent sur la communication de l'ANSM auprès des professionnels de santé, des patients et des usagers du système de santé ainsi que sur le renforcement du **positionnement européen de l'agence**.

Les conclusions de la Cour des comptes sur le dimensionnement des moyens de l'agence par rapport à ses missions rejoignent très largement les observations formulées par votre commission dans le cadre de son avis² de novembre 2018 sur les crédits consentis à l'ANSM au sein de la mission « Santé ». Notre collègue Corinne Imbert avait en effet souligné, à cette occasion, les **importants efforts de réduction des dépenses** consentis par l'agence depuis 2012 : le nombre d'emplois sous plafond de l'opérateur est ainsi passé de 1 003 équivalents temps plein travaillés (ETPT) en 2012 à 912 en 2019, soit une diminution de plus de 9 %, et sa subvention pour charges de service public est passée de 135 millions d'euros à 118 millions d'euros, soit une diminution de 12,6 % sur la même période.

¹ *Inspection générale des affaires sociales, Audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'agence nationale de sécurité du médicament, rapport n° 2017-158R, octobre 2018.*

² *Avis n° 150 (2018-2019) de Mme Corinne Imbert sur les crédits de la mission « Santé » dans le projet de loi de finances pour 2019, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 22 novembre 2018.*

I. DES MOYENS SOUS-DIMENSIONNÉS PAR RAPPORT À DES MISSIONS SANS CESSER ACCRUES

Créée par la loi du 29 décembre 2011¹ à la suite du scandale du Mediator®, l'ANSM a succédé à l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) à compter du 1^{er} mai 2012. Son champ de compétences était déjà initialement entendu très largement puisqu'il couvrait la *quasi*-totalité des produits de santé mais aussi les produits cosmétiques et de tatouage. Ses priorités d'action n'ont eu de cesse d'évoluer depuis 2012, à la faveur de mesures prises pour répondre à des crises sanitaires qui se sont multipliées au cours de la période récente : affaire de l'essai clinique Biotrial, les incidents médiatisés consécutifs à des médicaments tels que le Lévothyrox®, la Dépakine® et l'Androcur®, ou encore l'aggravation du phénomène des pénuries de médicaments...

En dépit de ces défis croissants, les moyens consentis à l'ANSM en loi de finances ont diminué de façon continue depuis 2012, une évolution sensiblement décorrélée à l'évolution de ses missions et de ses objectifs stratégiques. Les comparaisons internationales de l'enquête de la Cour des comptes sont à cet égard particulièrement éclairantes puisqu'il y est indiqué qu'« à missions comparables (autorisation et vigilance), elle dispose [...] de moindres effectifs que l'agence britannique (359 effectifs en moins) et les deux agences allemandes. »

Dans le même temps, les responsabilités de l'agence ont été étendues à l'occasion de la loi « Santé » du 26 janvier 2016², notamment dans les domaines suivants :

- **l'évaluation méthodologique des essais cliniques** des médicaments et des dispositifs médicaux ;

- la **lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments essentiels**, c'est-à-dire les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Dans le cadre de cette dernière mission, l'ANSM se voit d'ailleurs attribuer de nouveaux outils d'intervention par le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 dont l'article 34 prévoit la mise en place d'une obligation de constitution de stocks de sécurité de médicaments essentiels et la possibilité pour le directeur général de l'ANSM de contraindre une entreprise pharmaceutique défaillante d'importer une spécialité médicamenteuse de substitution pour pallier une rupture de stock.

¹ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

² Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

Dans son rapport, la Cour des comptes rappelle ainsi qu'un groupe de travail interministériel piloté par la direction générale des soins du ministère des solidarités et de la santé chargé d'examiner les leviers de redressement financier de l'agence avait conclu à un **besoin de subvention de l'État supplémentaire pour 2017 compris entre 8,5 millions d'euros et 26 millions d'euros**. La préconisation formulée par la Cour en faveur du recrutement d'experts dotés de compétences scientifiques pointues plaide pour un ajustement à la hausse des moyens publics consentis à l'ANSM.

Le **transfert à l'assurance maladie du financement de l'ANSM**, opéré par l'article 31 du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, fait craindre à votre commission que la dilution de ses moyens dans un sous-objectif de l'objectif national des dépenses de l'assurance maladie (Ondam) ne conduise à une **diminution de la visibilité de ces crédits et emplois qui pourraient échapper à l'examen parlementaire**. Depuis leur transfert à l'assurance maladie, les moyens d'agences sanitaires telles que la Haute Autorité de santé ou l'agence de la biomédecine ne sont en effet pas retracés dans les documents budgétaires annexés aux PLFSS. Ni l'annexe consacrée à l'Ondam et aux dépenses de santé, ni le programme de qualité et d'efficacité « Maladie », ni même les fiches d'évaluation préalable des articles du PLFSS ne permettent en effet de renseigner le législateur sur les dotations qui seront consenties chaque année aux agences sanitaires sous tutelle financière de l'assurance maladie.

Par conséquent, votre rapporteure estime que la définition dans le contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'ANSM d'une **trajectoire pluriannuelle de ses moyens en cohérence avec ses priorités stratégiques** recommandée par la Cour des comptes doit être assortie de la mise en place de **documents détaillant précisément, à l'occasion de l'examen parlementaire de chaque PLFSS, les crédits et les emplois qui seront accordés aux agences sanitaires**. Elle recommande en outre l'inscription dans chaque PLFSS d'un **article spécifiquement consacré aux dotations consenties aux agences sanitaires financées par l'assurance maladie et détaillant les modalités de compensation de ces financements par l'État**, afin de les extraire des sous-objectifs de l'Ondam et de permettre ainsi un débat parlementaire éclairé sur la trajectoire de financement de ces opérateurs.

Proposition n° 1 : Créer une annexe au PLFSS détaillant les crédits et les emplois consentis aux agences sanitaires et prévoir un article du PLFSS dédié à ces moyens permettant une discussion parlementaire éclairée distincte de l'examen de l'Ondam.

Seul un examen parlementaire attentif des moyens consentis à l'ANSM permettra de s'assurer qu'elle dispose de la capacité de renforcer son positionnement européen que la Cour appelle de ses vœux, notamment en se voyant attribuer par l'agence européenne du médicament un **plus grand nombre de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la procédure centralisée**.

Enfin, le rassemblement des agences sanitaires au sein d'un **campus** participerait du renforcement de leur collaboration et d'une meilleure coordination de leurs interventions. Les travaux envisagés dans le cadre de l'organisation des Jeux olympiques de 2024, notamment la création de nouvelles infrastructures de transport, permettraient un rapprochement de ces agences dans le département de Seine-Saint-Denis dans lequel l'ANSM, la Haute Autorité de santé, l'agence de la biomédecine et l'établissement français du sang sont déjà implantés¹. La mise en place de ce campus serait source d'efficience et d'économies bien pensées par des **mutualisations de services support** entre opérateurs, en particulier en matière de sécurité des systèmes d'information et de services juridiques, et par le **partage** et la **valorisation des ressources en expertise et des compétences scientifiques rares** dans des domaines d'activité bien souvent interconnectés entre agences.

II. L'ENJEU DE L'ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS INNOVANTS

L'enquête de la Cour des comptes met en lumière les efforts déployés par l'ANSM en faveur de l'accès précoce des patients aux médicaments innovants, en particulier au travers des essais cliniques et des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), en cohérence avec les mesures actées par le 8^e conseil stratégique des industries de santé (CSIS) des 9 et 10 juillet 2018. Votre rapporteure note qu'en matière d'autorisation d'essais cliniques, avant même l'annonce des mesures du dernier CSIS, l'ANSM a mis en œuvre différentes **mesures volontaristes de redressement**, qui ont permis une **nette amélioration des délais de notification** que confirme le rapport de la Cour, bien en-deçà du délai réglementaire de 60 jours, en moyenne et en médiane :

- un plan d'action sur les essais en oncologie. À titre d'exemple, en lien avec l'institut national du cancer (INCa), des circuits courts (dispositifs dits de « *fast track* ») ont même été mis en place pour permettre un accès plus rapide des patients aux traitements innovants, avec des délais d'instruction des essais cliniques de 40 jours, voire 25 jours dans certains cas ;

- la création de la cellule essais de phase précoce ;

- un projet d'optimisation de la gestion des essais cliniques initié en février 2018 ;

- la mise en place d'outil de pilotage et de suivi de dossier.

Votre rapporteure rappelle ainsi qu'en juin 2018, les délais moyens de l'ANSM pour les autorisations d'essai clinique de médicament se sont établis à 51 jours, soit une progression de 12 jours en six mois.

¹ L'INCa est situé à Boulogne-Billancourt, Santé publique France à Saint-Maurice dans le Val de Marne et l'ANSÉS à Maisons-Alfort.

Sur l'enjeu de l'autorisation des essais cliniques, l'analyse de la Cour converge avec celle exposée par votre commission dans son rapport¹ du 13 juin 2018 sur l'accès précoce aux médicaments innovants. Comme l'ont rappelé nos collègues Yves Daudigny, Catherine Deroche et Véronique Guillotin lors d'une communication en octobre 2019 sur la mise en œuvre des préconisations de leur rapport, Les progrès enregistrés par l'ANSM restent malheureusement pénalisés par **l'incapacité des comités de protection des personnes (CPP) à examiner les demandes d'essai clinique dans le délai de 60 jours.**

Or notre pays fait face à une **concurrence intense de la part d'autres États européens**, en particulier la Belgique et l'Espagne, pour attirer des essais cliniques de thérapies innovantes. L'enquête de la Cour des comptes relève en effet que *« s'agissant des seuls essais cliniques promus par les industriels, le positionnement de la France, qui se situe à la 4ème place derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne, et seulement très faiblement devant l'Italie, s'est dégradé ces dernières années (11,9 % des essais démarrés en 2017 en Europe contre 14,9 % en 2015). »*

Lors de leur audition par votre commission le 11 décembre 2019, le président de la 6^e chambre de la Cour des comptes et le directeur général de l'ANSM ont appelé les pouvoirs publics à s'interroger sur la pertinence du maintien à 39 du nombre de CPP, en envisageant par exemple de ramener ce nombre à 13 : la rationalisation des CPP pourrait constituer une voie d'amélioration de l'allocation des moyens et de l'expertise dans l'évaluation éthique des projets de recherche.

À la suite de leurs travaux, Yves Daudigny, Catherine Deroche et Véronique Guillotin ont déposé une proposition de loi destinée à **rénover le fonctionnement des CPP** afin de garantir un examen des demandes d'autorisation dans des délais compatibles avec la réglementation européenne relative aux essais cliniques sur les médicaments et les dispositifs médicaux qui devrait entrer en vigueur courant 2020. Il convient de rappeler qu'en application de cette réglementation, l'accord sera implicite en l'absence de notification d'une décision dans les délais réglementaires, ce qui peut emporter des conséquences sérieuses en termes de sécurité pour les participants à ces essais cliniques.

¹ Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, *Rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves Daudigny, Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, 13 juin 2018.*

Cette proposition de loi réunit les conditions d'un **désengorgement de l'ordre du jour des CPP** et vise à permettre une **meilleure articulation entre l'ANSM et les CPP** dans l'élaboration de la décision finale d'autorisation de l'essai :

- par analogie avec l'accréditation des comités d'éthique conduite dans d'autres pays européens, une **évaluation périodique des CPP** dont les résultats conditionneraient leur agrément ou le renouvellement de celui-ci permettra de s'assurer qu'ils disposent des moyens et des compétences nécessaires à l'exercice de leurs missions. À l'heure où l'ANSM a déployé des mesures d'assurance qualité pour obtenir la certification ISO 9001, il semble logique que les CPP s'astreignent aux mêmes efforts ;

- la **centralisation de l'examen des projets de recherche non interventionnelle au sein d'un seul comité d'éthique** dédié aux recherches non interventionnelles et à la protection des données de santé permettra de décharger l'ordre du jour des autres comités d'éthique afin que ceux-ci puissent se consacrer pleinement à l'examen des projets de recherche interventionnelle ;

- en cohérence avec la réglementation européenne, la mise en place d'un **portail unique** permettant la soumission centralisée du projet de recherche par le promoteur en vue de sa transmission à l'ANSM et au comité d'éthique qui pourra, par le biais de ce portail, être désigné de façon aléatoire en tenant compte de sa disponibilité et de sa compétence. S'agissant spécifiquement des essais cliniques de médicaments, ce portail national préfigurera le portail de l'Union européenne des demandes d'essais cliniques.

Proposition n° 2 : Mettre en place une évaluation périodique des CPP dont les résultats conditionneraient leur agrément ou le renouvellement de celui-ci, par analogie aux efforts de certification d'assurance qualité conduits par l'ANSM.

III. L'EXIGENCE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

En ce qui concerne le renforcement du suivi de l'utilisation des médicaments ne disposant pas d'une AMM ou en dehors de leur indication initiale, notamment dans le cadre d'une ATU ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), votre rapporteure partage les conclusions de la Cour des comptes sur la nécessité de **développer les compétences de l'ANSM en pharmacoépidémiologie** par la collecte de **données d'étude en vie réelle**. Ses recommandations relatives au renforcement de la collaboration entre l'ANSM et la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) au sein du **groupement d'intérêt scientifique EPI-Phare**, chargé de piloter et coordonner des études épidémiologiques en vie réelle, sont donc bienvenues.

Comme l'indique la Cour, les RTU, dont seulement 13 sont en cours et font l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie, sont loin de couvrir le spectre des prescriptions hors AMM qui représentent aujourd'hui près de 20 % des médicaments prescrits. Il est donc indispensable que l'ANSM et l'assurance maladie se donnent les moyens d'une surveillance renforcée de ces prescriptions. Afin de capitaliser l'expertise de l'ensemble de nos agences en matière de sécurité sanitaire, votre rapporteure préconise **d'intégrer dans ce groupement la Haute Autorité de santé, l'institut national du cancer (INCa) et Santé publique France**. Ces trois établissements, chargés pour la HAS et l'INCa d'élaborer des recommandations de bonne pratique en direction des professionnels de santé et des patients, et pour Santé publique France d'assurer une veille épidémiologique et sanitaire, devraient en effet permettre d'accompagner l'ANSM dans la définition et la réactualisation des règles d'usage des médicaments administrés en dehors de leur indication initiale.

Proposition n° 3 : Renforcer la collaboration entre l'ANSM, la CNAM, la Haute Autorité de santé, l'INCa et Santé publique France dans le suivi en vie réelle de l'utilisation de médicaments en dehors de leur indication initiale et intégrer la HAS, l'INCa et Santé publique France dans le groupement EPI-Phare.

À la suite des révélations de l'enquête « *Implant Files* » publiée par plusieurs journaux européens, l'exigence de renforcement de la sécurité des dispositifs médicaux a pris une nouvelle actualité. La réglementation européenne, qui conditionne la commercialisation de ces dispositifs à l'attribution d'un marquage « CE » et non d'une AMM, réduit cependant la marge de manœuvre des pouvoirs publics au niveau national.

Dans un souci de **renforcement de la traçabilité des dispositifs médicaux**, l'article 46 de la dernière loi « Santé »¹ du 24 juillet 2019 prévoit l'inscription des dispositifs médicaux implantables délivrés et posés dans le **dossier pharmaceutique** de chaque patient. Il est néanmoins possible d'aller plus loin, comme le suggère la Cour des comptes dans son enquête, en imposant aux industriels et aux professionnels de santé une obligation de **traçabilité des dispositifs de la classe « Iib »**², à savoir des dispositifs non nécessairement implantables mais susceptibles de présenter un risque sérieux pour la santé. Votre rapporteure propose ainsi de compléter l'article L. 5212-3 du code de la santé publique, renvoyant à un décret le soin de définir les règles particulières de matériovigilance applicables à des dispositifs médicaux dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, par une obligation de traçabilité des dispositifs médicaux relevant des classes Iib et III qui s'imposeraient tant aux établissements de santé qu'aux industriels et aux professionnels de santé.

¹ Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.

² Appareils de dialyse, préservatifs, pompes à perfusion, implants dentaires...

Il s'agirait ainsi de prévoir que tout établissement de santé et tout professionnel de santé, notamment les médecins, les chirurgiens-dentistes et les pharmaciens, sont tenus d'**enregistrer dans leur système d'information, dans le dossier médical du patient ou dans son dossier pharmaceutique les données nécessaires à l'exercice de la traçabilité de chaque dispositif médical relevant des classes IIb ou III utilisé chez un patient**, en particulier l'**identifiant unique du dispositif**. Il convient, en complément, d'imposer à tout fabricant ou distributeur de dispositifs médicaux relevant de ces catégories de tenir un **registre des identifiants uniques des dispositifs médicaux commercialisés en France**, afin de permettre plus facilement leur détection en cas de mise en œuvre de mesures de sécurité sanitaire, telles qu'un retrait de lot défectueux.

Proposition n° 4 : Imposer aux industriels, aux établissements de santé et aux professionnels de santé une obligation de traçabilité des dispositifs relevant de la classe « IIb ».

Par ailleurs, dans un rapport¹ de juillet 2017 sur les signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics, l'IGAS avait regretté que l'ANSM se contente, en cas de signalement d'un dysfonctionnement relatif à un dispositif médical, des seules analyses et explications du fabricant, sans procéder à des investigations complémentaires et contradictoires. Par conséquent, afin de renforcer l'effectivité de notre dispositif de matériovigilance, votre rapporteure recommande :

- de rendre obligatoire le recours par l'ANSM à des **expertises indépendantes et contradictoires** en cas de dysfonctionnement sur un dispositif médical, en complément des explications fournies par le fabricant ;

- d'imposer à l'ANSM de procéder à un **audit annuel des décisions prises par ses agents en matière de matériovigilance**, en sollicitant l'expertise de tiers qualifiés, afin d'identifier les éventuels risques d'insuffisance, et à transmettre sans délai les résultats de cette évaluation au ministre chargé de la santé, conformément aux recommandations du rapport d'octobre 2018 de l'IGAS sur la maîtrise des risques sanitaires par l'ANSM ;

- de prévoir la possibilité pour l'ANSM de prononcer des **sanctions financières**² à l'encontre des fabricants qui n'auraient pas mis en œuvre les mesures correctrices décidées par ses agents dans le cadre de procédures de matériovigilance.

¹ Inspection générale des affaires sociales, *Signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics*, rapport n° 2017-033R, juillet 2017.

² L'article L. 5461-9 du code de la santé publique pourrait ainsi utilement être complété par un alinéa permettant à l'ANSM de sanctionner financièrement le fait pour le fabricant d'un dispositif médical ayant fait l'objet d'un signalement de matériovigilance de ne pas mettre en œuvre les mesures correctrices qui lui sont imposées par l'agence.

Proposition n° 5 : Rendre obligatoire le recours par l'ANSM à des expertises indépendantes et contradictoires en cas de dysfonctionnement sur un dispositif médical, en complément des explications fournies par le fabricant.

Proposition n° 6 : Imposer à l'ANSM de procéder à un audit annuel des décisions prises par ses agents en matière de matériovigilance, en sollicitant l'expertise de tiers qualifiés, afin d'identifier les éventuels risques d'insuffisance.

Proposition n° 7 : Permettre à l'ANSM de prononcer des sanctions financières à l'encontre des fabricants qui n'auraient pas mis en œuvre les mesures correctrices décidées par ses agents dans le cadre de procédures de matériovigilance.

EXAMEN EN COMMISSION

M. Alain Milon, président. – Nous accueillons M. Denis Morin, président de la sixième chambre de la Cour des comptes, pour la présentation de l'enquête demandée à la Cour en décembre 2018 par notre commission, en application de l'article LO 132-3-1 du code des juridictions financières, sur l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Notre demande faisait le constat d'un accroissement des missions confiées à l'ANSM sans qu'une réflexion ait été conduite sur leur cohérence d'ensemble, sur leur articulation avec celles d'autres agences nationales ou européennes ni sur l'adéquation des moyens de l'agence à ses missions. Nous avons donc demandé à la Cour de conduire cette réflexion en examinant, le cas échéant, les moyens et les missions des agences de pays comparables. Cette enquête est la seconde de l'année 2019 après la remise, à l'été dernier, du rapport sur le VIH. J'ai convié à cette audition M. Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, afin qu'il puisse faire part à notre commission de ses observations sur les principaux constats formés par la Cour.

M. Denis Morin, président de la sixième chambre de la Cour des comptes. Je suis heureux de vous remettre, avec l'ensemble des magistrats et des rapporteurs qui ont travaillé sur le sujet, le rapport sur l'ANSM dont vous nous avez passé commande. L'ANSM est un opérateur majeur dans le secteur de la santé. Elle est par ailleurs sous les feux de l'actualité judiciaire avec l'affaire du Mediator® actuellement examinée par la justice. Pour vous éclairer, nous avons cherché à comprendre comment l'agence s'était organisée après cette affaire pour mieux prendre en charge ses missions et recréer la confiance avec les professionnels de santé et le public.

Les chiffres montrent l'importance de l'ANSM. Cette agence prend près de 85 000 décisions par an, dont 22 000 autorisations ou recommandations temporaires d'utilisation (RTU), 21 000 autorisations ou modifications d'autorisations de mise sur le marché (AMM), 4 000 autorisations d'essais cliniques, 11 000 visas de publicité. Elle est l'objet de 150 000 signalements et par ailleurs 39 comités de protection des personnes (CPP) existent aujourd'hui dans notre pays. L'ANSM intervient dans le domaine des produits de santé et cosmétiques. L'agence a une mission large sur le médicament, moins large pour le sang, elle n'intervient pas sur les produits chimiques et peu sur les produits cosmétiques et les tatouages. La Cour s'interroge sur la pertinence du rôle de l'ANSM dans cette dernière catégorie.

C'est une production quasi-industrielle qui est requise pour cet opérateur. Son budget est de 126 millions d'euros en 2018 et la structure emploie 935 équivalents temps plein (ETP). Ce chiffre diminue régulièrement car le ministère de la santé paie un tribut assez lourd pour la stabilisation de l'emploi public. Toutefois, les emplois non pérennes hors plafond ont été développés ces derniers temps.

Premier point, en matière d'autorisations, l'agence a renoué récemment avec une ambition européenne. En la matière, la recherche clinique interventionnelle, la position de la France s'était dégradée dans un contexte très concurrentiel. L'ANSM est solidaire du fonctionnement des 39 CPP pour l'autorisation des essais les plus à risque.

Dans le rapport, nous montrons que l'ANSM a fait de gros efforts pour se mettre en situation de conformité avec les nouveaux délais qui seront fixés par la réglementation européenne. Il reste en revanche des difficultés en matière de fonctionnement des CPP dont nous proposons une réduction du nombre. Nous pensons que 13 CPP pourraient être envisagés. Certains pays voisins ne disposent que d'un seul CPP.

Concernant les AMM des médicaments à enjeux lourds, la responsabilité relève de l'agence européenne du médicament (EMA), qui, ensuite, distribue aux différentes agences européennes l'instruction des procédures d'AMM. C'est un enjeu majeur pour la sécurité des patients, avec les affaires que nous avons connues. C'est également un enjeu scientifique et l'ANSM est en concurrence avec les autres agences européennes. Postérieurement à l'affaire du Mediator®, l'ANSM a dû évoluer : la structure a été réformée depuis 2011-2012 et son nom a changé. Face à ces changements, la structure s'est désengagée de l'instruction des médicaments innovants sous commande de l'EMA. La part de marché a donc diminué jusqu'à moins de 10 %. Néanmoins, depuis 2015, il existe une volonté de se réimpliquer dans ces procédures européennes et la part de marché a doublé.

Le contrôle représente l'aval de la chaîne de sécurité. L'amont, ce sont les procédures de validation d'accès au marché. Ces procédures sont très formalisées pour les médicaments. Elles le sont moins pour les dispositifs médicaux pour lesquels un simple et insuffisant marquage CE était requis. Le dispositif médical va du sparadrapp jusqu'aux valves cardiaques. Il existe donc une opposition entre l'amont et l'aval.

En matière de vigilance, il semble à la Cour et à ses rapporteurs que l'agence réalise ses missions dans des conditions de grande efficacité. La mission vigilance est ancienne, étoffée, organisée et il existe une doctrine, dite des cas marquants, pour les signalements. Cette vigilance est donc aujourd'hui mieux organisée. Elle donne lieu à une collaboration plus étroite avec les autres agences et avec la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).

Les prescriptions en dehors de l'AMM sont parfois nécessaires mais elles peuvent aussi être le terrain potentiel de certaines crises. Je pense notamment à la crise du médicament Diane 35®.

Concernant les dispositifs médicaux, l'amont est moins réglementé malgré un renforcement de l'obligation de traçabilité. L'organisation de la matériovigilance est plus récente, plus difficile et nous considérons que les centres régionaux de matériovigilance doivent encore être renforcés, étoffés. Il reste des progrès à faire dans le domaine des systèmes d'information dans un contexte budgétaire contraint.

Dans un premier temps, les rapporteurs avaient envisagé de transférer les produits cosmétiques et de tatouage à l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) mais celle-ci y semble peu favorable. On peut également imaginer que la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) s'implique dans cette chaîne. Il s'agit de produits qui comportent des enjeux pour la santé mais qui ne sont pas des produits de santé. Par ailleurs, les moyens alloués à l'ANSM pour cette compétence sont limités. Nous excluons donc le maintien de l'existant sans moyens supplémentaires.

Des structures nouvelles, comme le centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar), ont été mises en place. Il faut continuer à faire des efforts en matière de communication à l'égard des prescripteurs et des patients.

Il a été décidé que l'ANSM serait financée presque totalement sur fonds publics, pour assurer son indépendance. Les crédits correspondants sont prévus dans la mission « Santé » du budget de l'État. La Cour est défavorable à la fiscalité affectée, et attachée au principe d'universalité, ce qui plaide pour un financement budgétaire. Entre 2012 et 2017, l'évolution des ressources fut assez erratique, car tributaire d'arbitrages annuels – comme pour d'autres politiques publiques ou d'autres opérateurs. Les baisses, parfois décidées en cours d'année, ont été compensées depuis 2018. Le contrat d'objectifs et de performances (COP) parle bien des missions, mais pas des moyens, par respect pour le principe d'annualité. L'évolution de ceux-ci n'est donc pas corrélée à celle de la charge de travail, ce qui ne facilite pas la modernisation des structures. Le fonds de roulement a diminué au cours de la période, du coup. Ce sont surtout les dépenses réversibles qui ont été baissées, quand les frais de fonctionnement et la masse salariale sont restés stables. Bref, une visibilité pluriannuelle est nécessaire.

Les opérateurs du ministère de la santé, financés pour la plupart à la fois par l'État et la sécurité sociale, ont fait l'objet d'un chantier de remise en ordre, pour éviter les financements croisés. Le dernier PLFSS transfère le financement l'ANSM à la sécurité sociale. Le Parlement doit continuer à pouvoir contrôler son financement, toutefois. Malgré les objections qui pourraient naître du fait du rôle régalien de l'ANSM, ce transfert est une opportunité car la sécurité sociale a la capacité de mener des discussions contractuelles, ce qui répond aux besoins de l'ANSM. Les conventions d'objectifs et de gestion (COG), de plus, prévoient une évaluation à mi-parcours.

Ce nouveau dialogue doit permettre de prioriser certaines dépenses à déploiement plus long, comme les investissements, et de réduire celles de gestion courante – peut-être pas de 5 % par an. La rigueur salariale ne doit pas empêcher l'agence de mobiliser des compétences rares – tout en prenant garde aux conflits d'intérêts – en s'affranchissant au besoin des grilles de la fonction publique. À l'ANSM, les nouveaux recrutements coûtent plus cher que les anciens : l'effet de noria est négatif, ce qui est assez rare.

Nous plaidons pour un resserrement de la gouvernance, dans un secteur marqué par la démocratie sanitaire, avec des conseils d'administration très lourds, ce qui est moins réactif. Cela aiderait le conseil scientifique à trouver sa place. Lors de la constitution de l'agence en 2011, le fonctionnement matriciel était à la mode. La direction générale a fait évoluer la matrice pour donner de la fluidité et améliorer le climat social au sein de l'ANSM.

Nous veillons au respect des règles déontologiques, car c'est un des secteurs les plus exposés – et le législateur s'est emparé plusieurs fois de la question. Certes, le gestionnaire doit pouvoir mobiliser des compétences rares, et les experts doivent connaître les produits. Pour autant, il faut prévenir les conflits d'intérêts.

Sur nos huit recommandations, deux touchent à la gouvernance, quatre à la gestion et aux finances, et trois aux missions – notamment sur les CPP, et sur la nécessité de renforcer la matériovigilance.

M. Dominique Martin, directeur général de l'ANSM. – Un rapport de la Cour des comptes est toujours important pour le gestionnaire d'un établissement public. Le Médiateur® fut d'abord un drame pour ses victimes, auxquelles je rends hommage. Pour l'établissement, ce fut un choc moral et institutionnel, avec une réorganisation profonde, une véritable bascule, depuis laquelle l'agence s'efforce de se rétablir et de se pérenniser.

Nous avons reconquis notre place en Europe, puisque nous sommes troisièmes ou quatrièmes en termes d'AMM centralisées, grâce à une stratégie de partenariat avec d'autres États : en cancérologie, en virologie, la France est en pointe ; pour d'autres secteurs, nous nous appuyons sur nos partenaires. Nous avons obtenu dix postes, hors plafond d'emplois, pour les questions européennes, et nous nous sommes engagés à compenser leur coût par les redevances que nous verse l'EMA – nous y sommes déjà, et allons même dégager un excédent.

Sur les essais cliniques, les arbitrages rendus nous permettent des délais de gestion infraréglementaires. Les avis des CPP sont indispensables. D'où une mission de la direction interministérielle de la transformation publique pour rationaliser leur fonctionnement, avec une diminution probable de leur nombre. Une dizaine de CPP pourraient être consacrés aux questions européennes : tout se fait en anglais, il faut donc des anglophones ! Le nouveau règlement européen place les États en compétition sur les essais cliniques, avec un portail unique pour les industriels. Notre administration doit être à la hauteur de nos médecins, car il y a des enjeux importants en matière d'innovation et de développement industriel.

Les dispositifs médicaux sont très hétérogènes, et il en existe des centaines de milliers. Déjà, il y a 11 000 spécialités médicales... Les dispositifs médicaux ne font pas l'objet d'une AMM. Ils sont souvent fabriqués par de petites entreprises. Notre contrat d'objectifs prévoit que nous ouvrirons un guichet d'innovations, pour leur fournir du conseil juridique. L'ANSM est favorable au développement d'une matériovigilance au niveau régional, comme pour les médicaments. Déjà, nous avons obtenu les moyens pour avoir un correspondant dans chaque région – mais nous en voulions deux ou trois.

La situation, pour les cosmétiques, n'est pas acceptable. Ce ne sont pas des produits de santé, et nous n'avons de toute façon pas les moyens de couvrir ce champ. Je signale que les industriels du secteur ne paient aucune redevance, alors qu'ils en auraient les moyens. Nous avons une confrontation avec ce secteur sur la présence de phénoxyéthanol dans les lingettes pour bébés, à laquelle nous sommes opposés. Le Conseil d'État nous a donné tort ; nous maintenons notre recommandation, et avons pris une mesure de police sanitaire, qui sera aussi portée devant la justice. Sur les cosmétiques, l'ANSM fait du bénéfice-risque. En l'espèce, le risque est faible, mais l'exposition importante : 600 000 paires de fesses de bébé chaque année !

M. Alain Milon, président. – 700 000, même...

M. Dominique Martin. – Sur les moyens, nous sommes d'accord avec le rapport. L'évolution proposée du modèle économique nous convient parfaitement, car il n'y a en effet aucun lien entre les ressources et l'activité : en fait, en gestion stricte, je ne devrais piloter aucune activité européenne, et laisser nos voisins faire ce qu'ils peuvent assumer. De même, les 5 ou 6 millions d'euros de redevance que rapporte notre activité de libérateur de vaccins n'ont aucun impact sur les moyens de l'ANSM. Certes, il faut maintenir la séparation entre celle-ci et les industriels. Mais l'ANSM doit avoir un intéressement pour continuer son action sur certains secteurs. Sinon, elle finira par l'externaliser à nos voisins européens.

Nous avons peu de marge de manœuvre sur les coûts de fonctionnement. La principale source d'économies serait la mise en place d'un campus et la mutualisation entre les agences sanitaires. Le projet de campus au centre de Paris nous a menés dans une impasse. Il faut relancer le processus, comme je l'ai dit par lettre au secrétaire général du ministère, d'autant que l'approche des Jeux olympiques libère des opportunités à l'extérieur de Paris.

Nous avons dématricié notre système, en effet, tout en conservant une vision transversale. En matière de déontologie, un seul cas a été identifié. Encore ne représente-t-il pas un risque pénal. C'est mon seul désaccord avec le rapport – mais je suis d'accord avec l'idée qu'il faut être extrêmement vigilant sur la déontologie. Nous avons d'ailleurs, en vertu de l'article 40 du code de procédure pénale, signalé une omission dans la déclaration d'un expert. Celui-ci vient d'être condamné – avec sursis – par le tribunal de grande instance (TGI) de Grenoble. C'est le premier cas de ce type.

***Mme Martine Berthet.** – Merci pour ce rapport complet, notamment sur la restructuration de l'ANSM, même s'il reste des améliorations possibles. Sur la matériovigilance, vous avez souligné la fragilité des contrôles opérés sur les dispositifs médicaux. Ne faut-il pas imposer à l'ANSM des expertises indépendantes et contradictoires ? En juillet 2017, un rapport de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) déplorait que celle-ci se contente trop souvent, en cas d'alerte, des explications du fabricant. Vous menacez de sanctionner les fabricants n'ayant pas mis en œuvre les mesures préconisées, mais avez-vous les moyens de le faire ?*

Les efforts de l'ANSM pour réduire les délais d'autorisation d'essais cliniques ont été efficaces, mais ils sont neutralisés par l'incapacité des CPP à respecter les délais. Ne faudrait-il pas une procédure d'accréditation des CPP, avec révision périodique ? Cela pourrait en diminuer le nombre.

L'organisation matricielle est difficile à comprendre. Vous réorganisez l'agence : comment ? Où en êtes-vous ? Allez-vous rapprocher votre modèle de celui de vos homologues ?

Enfin, le transfert du financement de l'ANSM à l'assurance-maladie obère la visibilité pour le législateur, comme on le voit déjà pour la Haute Autorité de santé, par exemple. Ne pourrait-on renforcer l'information des parlementaires sur les crédits accordés aux agences sanitaires en prévoyant une annexe à cet effet et un article dédié au sein du PLFSS ?

***M. Denis Morin.** – Il n'y a pas de raison que le transfert sur le budget de la sécurité sociale diminue l'information du Parlement. Une annexe au PLFSS, en effet, sera utile. En tous cas, le transfert permettra de fonctionner dans un cadre plus contractuel, cette orientation, pourtant au cœur de la LOLF, ayant été perdue de vue par l'État... On ne réforme pas une telle agence dans une incertitude annuelle – voire infra-annuelle – sur les moyens. La création de l'ANSM avait pour but de réinternaliser, et développer, une expertise propre. Cela permettra de renforcer la matériovigilance, dont le réseau régional doit aussi être renforcé, car c'est lui qui captera les signaux faibles. Notre modèle de pharmacovigilance fonctionne bien, il faut s'en inspirer ! Sur les CPP, nous ne sommes pas hostiles à l'accréditation, mais c'est une réponse de moyen terme, et il faut une réponse rapide si nous voulons éviter la marginalisation.*

M. Dominique Martin. – *La France est déjà le pays qui consacre le plus de moyens, avec l'ANSM, aux dispositifs médicaux. Mais ceux-ci sont si nombreux qu'il faudrait des dizaines de personnes pour tout contrôler. Nous n'avons pas d'autre choix que de travailler avec les industriels – mais nous avons nos propres laboratoires. Nous prenons régulièrement des mesures de police sanitaire, en supprimant un certificat de mise sur le marché. Nous pouvons aussi appliquer des sanctions financières, et nous le faisons de plus en plus, en les ciblant cependant sur les problèmes de rupture de stock. Leur publicité les rend encore plus dissuasives.*

Sur les CPP, l'idée est de rédiger un cahier des charges adapté à un environnement européen – et de réduire leur nombre. Nous transformons les directions produits en directions médicales. De fait, il n'y a plus de matrice – mais il faut toujours beaucoup de transversalité. Nous avons étudié les modèles européens, et nous avons adopté un modèle comportant une plateforme médicale ainsi qu'une plateforme pour les signalements, qui entrera en vigueur au 1^{er} janvier.

Mme Catherine Deroche. – *J'avais rédigé, avec M. Daudigny et Mme Guillotin, un rapport sur l'accès précoce aux médicaments innovants – les dispositifs médicaux nous étant apparus comme trop complexes. Nous saluons le travail de l'ANSM et sa réactivité. Le Sénat avait voté une proposition de loi modulant le tirage au sort des CPP ; en effet, certains ont un fonctionnement quelque peu artisanal, et ne sont plus adaptés.*

Nous avons noté des difficultés à s'adjoindre le concours d'experts scientifiques, en raison d'une conception trop restrictive des liens d'intérêt. Vous nous dites qu'un équilibre a été trouvé. Est-ce le cas ? Vous dites par ailleurs qu'il y a actuellement 13 recommandations temporaires d'utilisation (RTU) prises en charge. Celles-ci peuvent être un moyen efficace d'encadrer les prescriptions. Pourquoi cet outil est-il si peu utilisé ? Comment le promouvoir ? L'accès aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives est restreint par l'article 30 du PLFSS pour 2020. Le positionnement de la France n'est-il pas, de ce fait, menacé ?

Enfin, un groupe de travail interministériel avait identifié un besoin de financement supplémentaire de l'agence compris entre 8,5 et 26 millions d'euros. Avez-vous obtenu ce complément ?

Mme Christine Bonfanti-Dossat. – *Certains pays européens ont préféré une instance nationale à des CPP, dont vous avez raison de proposer de réduire le nombre. L'ANSM s'est toujours réformée à l'occasion de crises importantes. Ne peut-on développer la prévention ? Pour reconstruire la confiance entre les parties prenantes, faut-il rendre ses travaux intégralement transparents ?*

Mme Florence Lassarade. – *Vos propos sur les tatouages m'ont surprise. Comment l'ANSM peut-elle abandonner cette compétence alors qu'un tiers des moins de 30 ans sont tatoués ? On se préoccupe des sels d'aluminium contenus dans les vaccins, alors qu'on tatoue avec des produits importés et mal contrôlés. Il s'agit d'un sujet de santé publique, et il serait lâche d'abandonner cette compétence, surtout si c'est pour se concentrer sur les lingettes pour bébé ! Vous évoquiez les dispositifs médicaux. Je me rappelle qu'une journaliste a réussi à faire certifier un filet à mandarine comme implant vaginal !*

M. Yves Daudigny. – *Merci pour ce rapport de qualité. Je partage le propos de Mme Deroche. Sécurité, prix et continuité d’approvisionnement sont trois dimensions liées. L’ANSM surveille la première, n’intervient pas sur la deuxième mais veille au risque de pénuries. La perte de compétitivité de la France ne se limite pas au domaine des essais cliniques. N’entraîne-t-elle pas une perte de chance pour les malades ? Les AMM sont européennes. Cette dimension est indispensable pour équilibrer la position des grands laboratoires. L’étatisation de la sécurité sociale me semble contradictoire avec la volonté de retirer à l’État le financement d’une agence au rôle régalien. Sur le Levothyrox®, vous parlez dans le rapport des effets secondaires au conditionnel. L’indicatif serait préférable !*

Mme Victoire Jasmin. – *Il serait souhaitable, à mon avis, que le rapport parle plutôt de réactovigilance car celle-ci concerne aussi les produits. En cosmétologie, comme pour les tatouages, certains produits utilisés sont à l’origine de risques infectieux. Il faudrait avoir aussi la capacité de contrôler les produits dans le cadre de la réactovigilance.*

Mme Laurence Cohen. – *Nous sommes trois sénatrice et sénateurs à être membres du conseil d’administration de l’ANSM. Nous constatons que l’on demande à l’ANSM de faire toujours plus avec moins. C’est mission impossible !*

Monsieur Martin, comment expliquez-vous cette décision trop tardive du retrait du Mediator® ? En 2018, lors de l’autorisation du Lévothyrox® vous avez utilisé la loi sur le secret des affaires pour censurer partiellement le document d’autorisation de mise sur le marché de ce médicament. Pensez-vous que cette décision est de nature à faire avancer la transparence et à redonner confiance à la population ?

Mme Véronique Guillotin. – *Je souhaite soulever le sujet du tatouage lié à une reconstruction esthétique, souvent mammaire, après chirurgie du sein. Cette technique se développe de plus en plus et nous sommes, dans ce domaine, à la frontière de la chirurgie esthétique et de la reconstruction. Ces techniques vont se développer dans l’avenir et nous devons garder un œil attentif.*

M. Denis Morin. – *Les tatouages et les cosmétiques représentent une zone de risques qui n’est pas appréhendée par le ministère, notamment parce que le choix de laisser cette compétence à l’ANSM n’est pas assumé. Nous soulevons l’ensemble des alternatives et pensons que l’Ansès, la DGCCRF ou éventuellement l’ANSM pourrait intervenir. La question du contrôle d’un secteur difficilement contrôlable et des moyens financiers pour le faire sont de réels sujets. Ce cas est comparable avec celui des officines qui vendent des cigarettes électroniques.*

Concernant l’accès précoce aux médicaments, nous consacrons quelques développements aux ATU et aux RTU dans notre rapport. Ces prescriptions sont licites, devraient être signalées par les médecins et sont indispensables en termes de santé publique. Nous ne souhaitons pas les supprimer mais il faut davantage encadrer la liberté de prescription. Le développement des RTU ne nous semble pas être un moyen pour couvrir et compenser les risques qui peuvent apparaître dans le segment des prescriptions hors AMM.

Nous souhaitons accréditer et réduire le nombre des CPP. Les 39 CPP ne sont plus cohérents avec les contraintes juridiques imposées à la chaîne de décisions.

La prévention des crises est un sujet compliqué. En dehors des autorisations, le métier central de l'agence est d'être en situation de prévenir. Bien entendu, il existe des défaillances, mais nous pensons qu'il faut développer la prévention en amont. Pour Diane 35[®], nous avons dû gérer une crise médiatique alors que nous étions incapables de savoir qui avait prescrit et à qui. Il faut savoir capter les signaux faibles, les analyser selon la doctrine des cas marquants. L'amélioration de la prévention des risques et des crises est déterminante pour la relation de confiance.

Sur la perte de la compétitivité de l'ANM au niveau européen, il est important que l'agence soit impliquée et présente sur ce créneau pour augmenter sa part de marché malgré la modestie des moyens alloués. Je remarque, tout comme vous, que les plus récents arbitrages se montrent favorables à des transferts vers la sécurité sociale de financements jusqu'alors assurés par l'État. La Cour considère que la pratique consistant à faire dépendre les agences sanitaires de cofinancements, maintenus pour des raisons essentiellement historiques, compromet leur pilotage, dont est chargé le secrétariat général des ministères sociaux. Il est en effet plus complexe de piloter des réseaux d'opérateurs quand ces derniers dépendent de financeurs multiples. Ainsi nous saluons le transfert du financement de l'ANSM à la sécurité sociale.

Concernant le Levothyrox[®], je prends acte de la remarque de M. Daudigny mais maintiendrai la prudence à laquelle la Cour est astreinte dans ses travaux.

M. Dominique Martin. – *À propos des RTU, je souhaite préciser qu'il ne s'agit en aucun cas d'un expédient de droit commun pour tout médicament prescrit hors AMM. La prescription hors AMM relève, en première ligne, du prescripteur lui-même et non de l'ANSM. Néanmoins, je signale à cet égard que l'ANSM a su se montrer précurseur en matière de RTU, comme le montre l'exemple du baclofène, aujourd'hui prescrit pour le traitement des maladies de l'alcoolisme. Longtemps maintenu sous le régime de la RTU, ce médicament n'a que très récemment pu bénéficier d'une AMM confirmant son indication pour le traitement de ces pathologies spécifiques. S'il avait fallu se contenter des études, pour le moins indigentes, disponibles pour la dispensation de ce médicament dans cette indication thérapeutique, nous ne bénéficierions probablement pas de ce progrès. À ce titre, la RTU délivrée par l'ANSM a joué tout son rôle. La HAS doit très prochainement se prononcer sur son service médical rendu (SMR) – qu'on peut raisonnablement augurer faible – afin que le baclofène soit enfin admis au remboursement. Près de 100 000 personnes sont concernées.*

L'enjeu des RTU se situe aujourd'hui, à mon sens, dans le traitement des cancers. L'évolution très rapide de la recherche en la matière nous impose parfois de valider des indications thérapeutiques avant l'attribution de l'AMM, pour des raisons de délais. C'est à ce titre que la RTU se révèle particulièrement utile. La procédure de RTU, actuellement très lourde, devrait être simplifiée, notamment dans sa phase d'instruction. Nous travaillons avec l'institut national du cancer (INCa) à l'élaboration d'une procédure commune.

Concernant les ATU, il convient de distinguer les ATU de cohorte, dont le régime est maintenu, des ATU nominatives. Parmi ces dernières, certaines ont vocation à devenir des ATU de cohorte, auquel cas aucune restriction n'est prévue, et d'autres ne sont attribuées que de façon « compassionnelle ». La restriction prévue par le PLFSS pour 2020 ne concerne que cette dernière catégorie. Cette mesure n'est pas sans susciter quelques interrogations : nous devons effectivement réviser nos protocoles d'attribution, afin que ceux-ci tiennent désormais compte de ce nouveau quota.

Pour l'heure, j'ignore comment l'ANSM présentera le refus d'une ATU nominative au seul motif que le seuil défini par la loi est atteint.

Au sujet de la transparence des travaux de l'ANSM, c'est un dossier qui me mobilise entièrement. Nous tendons à satisfaire l'équilibre nécessaire entre transparence de nos avis et protection des données personnelles qui nous sont transmises. Dès le début de l'année prochaine, l'ANSM ambitionne de rendre publiques des bases de données en pharmacovigilance, et plus tard en matériovigilance. L'objectif est celui d'une mise à disposition du public totale d'ici trois ans. Ce délai nous permettra de régler plusieurs questions d'organisation interne et d'assurer le respect des prescriptions de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Vous avez évoqué le procès du Médiateur®. Comme représentant légal de l'ANSM, je suis bien évidemment présent tous les jours au procès, dont la durée devrait s'étendre sur 7 mois. J'ai fait une déclaration le premier jour des audiences, pour confirmer que l'ANSM ne demanderait pas la relaxe dans cette affaire : il est manifeste que l'agence, entre 1995 et 2009, n'a pas été en mesure de débusquer la forfaiture commise par les laboratoires Servier et, qu'à ce titre, sa responsabilité est engagée. Il appartiendra au juge de déterminer la part de responsabilité respective des laboratoires et de l'ANSM.

Quant à la loi sur le secret des affaires, nous n'avons pas excipé d'un instrument juridique nouveau dans l'affaire du Levothyrox®, la loi de 2018 n'ayant fait que se substituer à la loi de 1978 qui avait le même objet. Dans ce cas, comme dans tous les autres, l'ANSM travaille dans le respect du secret industriel et de la protection des données personnelles, qui sont tous deux prescrits par la loi. Permettez-moi de préciser que, dans cette affaire, nous n'avons pas fait preuve d'un zèle particulier. Nous avons communiqué toutes les informations sur l'AMM du produit qui nous étaient demandées par les avocats. L'ANSM elle-même n'a pas été prise en défaut de transmission d'information, même si je reconnais que l'accès des patients à cette information n'a pas toujours été assuré de façon optimale. Je précise enfin que la nouvelle formule du médicament, diffusée en Europe entière, ne pose aujourd'hui aucun sujet. Le vrai problème serait, à mon sens, un problème de mésusage de ce médicament, dont notre pays montre des taux de consommation près de 30 % supérieurs à nos voisins.

M. Alain Milon, président. – *Je vous remercie.*

La commission autorise la publication du rapport sous forme de rapport d'information.

RAPPORT DE LA COUR DES COMPTES
